

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Xromi 100 mg/ml belsőleges oldat

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

Milliliterenként 100 mg hidroxikarbamidot tartalmaz.

Ismert hatású segédanyagok:

Milliliterenként 0,5 mg metilhidroxibenzoátot tartalmaz.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Belsőleges oldat.

Átlátszó, színtelen vagy halványsárga, viszkózus oldat.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

A Xromi a sarlósejtes anaemia vasoocclusiv szövődményeinek megelőzésére javallott 2 éves kortól.

4.2 Adagolás és alkalmazás

A hidroxikarbamid-kezelést a sarlósejtes anaemiában szenvedő betegek kezelésében tapasztalattal rendelkező orvosnak vagy egészségügyi szakembernek kell felügyelnie.

Adagolás

Az adagot a beteg testtömege (kg) alapján kell kiszámítani.

A hidroxikarbamid szokásos kezdőadagja naponta 15 mg/kg, a szokásos fenntartó adag pedig 20-25 mg/kg között ajánlott. A maximális adag napi 35 mg/kg. A kezelés megkezdését követően 2 hónapon át 2 hetente a teljes vérképet kell ellenőrizni a fehérvérsejtek kvalitatív vizsgálata és a reticulocytaszám meghatározása mellett.

Célértékként 2000-4000/mikroliter abszolút neutrophil szám elérésére kell törekedni 80 000/mikroliter feletti thrombocytaszám fenntartása mellett. Amennyiben neutropenia vagy thrombocytopenia alakul ki, a hidroxikarbamid adását átmenetileg fel kell függeszteni valamint hetente ellenőrizni kell a teljes vérképet, és el kell végezni a fehérvérsejtek kvalitatív vizsgálatát. A vérkép normalizálódását követően a cytopenia jelentkezése előtt alkalmazott dózisonál 5 mg/kg-mal alacsonyabb adaggal kell újratekdeni a hidroxikarbamid-kezelést.

Ha a klinikai és a laboratóriumi eredmények alapján dózisémelés indokolt, a következő lépéseket kell tenni:

- A dózist 8 hetente napi 5 mg/kg-os lépésekben kell emelni.
- A dózisémelést enyhe myelosuppressio (abszolút neutrophil szám 2000-4000/mikroliter között) eléréséig kell folytatni, legfeljebb naponta 35 mg/kg-ig.
- A dózis módosítását követően legalább 4 hetente kell ellenőrizni a teljes vérképet, amibe a fehérvérsejtek kvalitatív vizsgálata és a reticulocytaszám meghatározása is beletartozik.

A maximális tolerált dózis elérését követően 2-3 havonta laboratóriumi biztonságossági ellenőrzést kell tartani, amelynek tartalmaznia kell a teljes vérképet, a fehérvérsejtek kvalitatív vizsgálatát, valamint a reticulocytaszám és a thrombocytaszám meghatározását.

A konzisztens vagy progresszív laboratóriumi válasz megerősítése érdekében ellenőrizni kell a vörösvértestszámot (VVT), az átlagos vörösvértest-térfogatot (mean cell volume – MCV) és a foetalishaemoglobinszintet (HbF). Ugyanakkor az MCV, a HbF vagy mindkettő növekedésének elmaradása nem indokolja a kezelés megszakítását, ha a beteg klinikailag reagál a terápiára (pl. csökken a fájdalom vagy a kórházi beutalás gyakorisága).

A hidroxikarbamid-kezelésre adott klinikai válasz kialakulása 3-6 hónapot vehet igénybe, ezért szükséges a maximális tolerált dózis 6 hónapos próbája, mielőtt a kezelés sikertelensége miatt szóba jönne annak felfüggesztése (a kezelés be nem tartása vagy a kezelésre adott válasz hiánya miatt).

Különleges betegcsoportok

Idősek

Előfordulhat, hogy az idős betegek érzékenyebbek a hidroxikarbamid myelosuppressív hatására és alacsonyabb dózissra van szükségük.

Vesekárosodás

Mivel a vesén keresztüli kiválasztás az egyik eliminációs útvonal, vesekárosodásban szenvedő betegeknél mérlegelni kell a hidroxikarbamid dózisének csökkentését. Olyan betegeknél, akiknél a kreatinin-clearance (CrCl) értéke ≤ 60 ml/min, a hidroxikarbamid kezdődózisát 50%-kal kell csökkenteni. Ezeknél a betegeknél javasolt a hematológiai paraméterek szoros monitorozása (lásd 4.4 pont).

A hidroxikarbamid nem alkalmazható súlyos vesekárosodás (CrCl < 30 ml/min) esetén (lásd 4.3, 4.4 és 5.2 pont).

Májkárosodás

Nem állnak rendelkezésre olyan adatok, amelyek alátámasztanák a májkárosodásban szenvedő betegekre vonatkozó speciális dózismódosítást. Ezeknél a betegeknél a hematológiai paraméterek szoros monitorozása javasolt. Biztonságossági megfontolások miatt a hidroxikarbamid ellenjavallt súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél (lásd 4.3 és 4.4 pont).

2 évesnél fiatalabb gyermekek

A hidroxikarbamid biztonságosságát és hatásosságát gyermekeknél újszülött kortól 2 éves korig még nem igazolták. Nincsenek rendelkezésre álló adatok.

Az alkalmazás módja

A Xromi szájon át alkalmazandó.

A belsőleges oldat előírt adagjának pontos kiméréséhez két adagolófecskendő (3 ml-ig beosztott, piros fecskendő és 12 ml-ig beosztott, fehér fecskendő) található a csomagolásban. A gyógyszer megfelelő mennyiségének beadása érdekében javasolt, hogy a kezelőorvos elmagyarázza a betegnek vagy a gondozójának, hogy melyik fecskendőt kell használni a beadni kívánt adaghoz.

A kisebb, 3 ml-es fecskendő (piros), amely 0,5 ml-től 3 ml-ig tartalmaz beosztásokat, legfeljebb 3 ml-es dózisok kimérésére szolgál. A fecskendő használata legfeljebb 3 ml-es dózisok esetén javasolt (0,1 ml-es osztásonként 10 mg hidroxikarbamidot tartalmaz).

A nagyobb, 12 ml-es fecskendő (fehér), amely 1 ml-től 12 ml-ig tartalmaz beosztásokat, a 3 ml-nél nagyobb dózisok kimérésére szolgál. A fecskendő használata 3 ml-t meghaladó dózisok esetén javasolt (0,25 ml-es osztásonként 25 mg hidroxikarbamidot tartalmaz).

Nyelészavarban nem szenvedő felnőtteknél megfelelőbb és kényelmesebb lehet a szilárd belsőleges gyógyszerformák alkalmazása.

A Xromi bevehető étkezés közben vagy étkezés után, a nap bármely időpontjában, azonban az alkalmazásnak egységesnek kell lennie, tehát mindig ugyanabban az időpontban, mindig étkezés közben vagy mindig étkezés után kell alkalmazni.

A dózis pontos és konzisztens gyomorba jutásának elősegítése érdekében minden Xromi-adag bevétele után vizet kell inni.

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

Súlyos májkárosodás (Child–Pugh C osztály).

Súlyos vesekárosodás (CrCl < 30 ml/min).

Myelosuppressio toxikus tartománya a 4.2 pontban leírtak szerint.

Szoptatás (lásd 4.6 pont).

Terhesség (lásd 4.6 pont).

HIV fertőzés elleni antiretrovirális gyógyszerek egyidejű szedése (lásd 4.4 és 4.5 pont).

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Csontvelő-suppressio

A kezelés előtt és közben több alkalommal ellenőrizni kell a teljes vérképet, beleértve szükség esetén a csontvelővizsgálatot, valamint ellenőrizni kell a vese- és májfunkciót is. Ha csontvelő-depressio mutatható ki, a hidroxikarbamid-kezelés nem kezdhető el.

Javasolt a gyógyszerrel kezelt gyermekek és serdülők növekedésének folyamatos követése.

Rendszeresen ellenőrizni kell a teljes vérképet a fehérvérsejtek kvalitatív vizsgálata, valamint a reticulocytá- és a thrombocytaszám meghatározása mellett (lásd 4.2 pont).

A hidroxikarbamid csontvelő-suppressióhoz vezethet; ennek első és leggyakoribb megjelenése általában a leukopenia. Thrombocytopenia és anaemia kevésbé gyakran fordul elő és ritkán figyelhető meg előzetesen jelentkező leukopenia nélkül. Csontvelő-depressio nagyobb valószínűséggel alakul ki olyan betegeknél, akik korábban sugárkezelést vagy citotoxikus daganatellenes kemoterápiás gyógyszereket kaptak, ezért ezeknél a betegeknél körültekintően kell alkalmazni a hidroxikarbamidot. A csontvelő-suppressio gyorsan helyreáll, ha a hidroxikarbamid-kezelést felfüggesztik. Majd ezután a hidroxikarbamid-kezelés alacsonyabb adaggal újratekinthető (lásd 4.2 pont).

A hidroxikarbamid-kezelés megkezdése előtt a súlyos anaemiát teljes vércserével kell korigálni. Amennyiben a kezelés folyamán alakul ki anaemia, azt a hidroxikarbamid-kezelés felfüggesztése nélkül kell korigálni. A hidroxikarbamid-kezelés korai szakaszában gyakran figyelhetők meg vörösvértest rendellenességek és megaloblastos erythropoiesis, amely gyakorlatilag spontán gyógyuló eltérés. A morfológiai elváltozás hasonlít az anaemia perniciosára, azonban nem a B₁₂-vitamin vagy a folsav hiányának a következménye. A macrocytosis elfedheti a folsavhiány esetleges kialakulását, ezért a szérumban a folsavszintjének rendszeres mérése javasolt. A hidroxikarbamid késleltetheti a plazmavas-clearance-t és csökkentheti a vas erythrocyták általi felhasználásának sebességét is, azonban látszólag nem módosítja a vörösvértestek élettartamát.

Egyéb

Korábban sugárkezelésben részesült betegeknél előfordulhat a posztirradiációs erythema exacerbatiója, ha hidroxikarbamidot kapnak.

Vese- és májkárosodás

Jelentősen károsodott veseműködésű betegeknél a hidroxikarbamid fokozott elővigyázatossággal alkalmazandó.

A hidroxikarbamid hepatotoxicitást eredményezhet, ezért a kezelés alatt szükséges a májfunkció ellenőrzése.

Szorosan monitorozni kell a vese- és májkárosodásra utaló haematológiai paramétereket, és szükség esetén fel kell függeszteni a hidroxikarbamid alkalmazását. Adott esetben a hidroxikarbamid alkalmazását alacsonyabb dózissal kell újratekinteni.

HIV-fertőzött betegek

A hidroxikarbamid nem alkalmazható a HIV-fertőzés ellen használt antiretrovirális gyógyszerekkel együtt, megakadályozhatja a kezelés sikerességét és (egyes esetekben halálos) toxicitást eredményezhet a HIV-fertőzött betegeknél (lásd 4.3 és 4.5 pont).

Szekunder leukaemia és bőrrák

A myeloproliferatív betegségek, például polycytaemia miatt hosszú távú hidroxikarbamid-kezelésben részesülő betegeknél szekunder leukaemiáról számoltak be. Nem ismert, hogy a leukaemogen hatás a hidroxikarbamid vagy a beteg alapteregségének következménye. Hosszú ideig hidroxikarbamiddal kezelt betegeknél bőrrákról számoltak be. Fel kell hívni a betegek figyelmét, hogy óvják bőrüket a napfénytől. Ezenfelül a betegeknek a hidroxikarbamid-kezelés alatt és annak felfüggesztését követően el kell végezniük a bőr önvizsgálatát, és a rutin kontrollvizsgálatok alkalmával el kell végezni a szekunder malignitások szűrését.

Cutan vasculitises toxicitás

Myeloproliferatív betegségben szenvedő betegeknél cutan vasculitises toxicitás – pl. vasculitises ulceratio és gangraena – jelentkezett a hidroxikarbamid-kezelés során. A vasculitises toxicitás kockázata fokozott olyan betegeknél, akik korábban vagy egyidejűleg interferon-kezelést kapnak. A vasculitises ulceratiók eloszlása az ujjakon, valamint az ujjak infarctusához vagy gangraenájához vezető perifériás vasculitises elégtelenség progresszív klinikai lefolyása egyértelműen eltért attól a típusos bőrfekélytől, amelyről általánosságban beszámoltak a hidroxikarbamid alkalmazása kapcsán. Myeloproliferatív betegségben szenvedő betegek esetében a cutan vasculitises ulceratiók potenciálisan súlyos klinikai kimeneteléről számoltak be, ezért a hidroxikarbamid alkalmazását fel kell függeszteni, ha cutan vasculitises ulceratiók alakulnak ki.

Védőoltások

A hidroxikarbamid és az élő vírust tartalmazó vakcinák egyidejű alkalmazása felerősítheti a vakcinában található vírusok replikációját és/vagy fokozhatja a vakcinában lévő vírus egyes mellékhatásait, mivel a hidroxikarbamid elnyomhatja a normális védekezőmechanizmusokat. Hidroxikarbamidot szedő betegek esetében az élő vírust tartalmazó vakcina beadása súlyos fertőzést eredményezhet. Csökkenhet a beteg vakcinával szembeni antitest-reakciója. A kezelés alatt és a kezelés befejezését követően legalább hat hónapon keresztül kerülni kell az élő kórokozót tartalmazó vakcinák alkalmazását, és személyes szaktanácsadást kell kérni (lásd 4.5 pont).

Alsó végtagi fekélyek

Alsó végtagi fekélyek esetén a hidroxikarbamid fokozott elővigyázatossággal alkalmazandó. Az alsó végtagi fekély a sarlósejtes anaemia gyakori szövödménye, azonban hidroxikarbamiddal kezelt betegek esetében is beszámoltak róla.

Karcinogenitás

A hidroxikarbamid egyértelműen genotoxikusnak bizonyult számos tesztrendszerben. A hidroxikarbamid várhatóan több fajnál is karcinogén hatású (lásd 5.3 pont).

Az oldat biztonságos kezelése

A betegeknél és gondozóiknál kerülniük kell a hidroxikarbamid érintkezését a bőrrel és a nyálkahártyákkal. Ha az oldat mégis érintkezik a bőrrel vagy a nyálkahártyával, azonnal alaposan le kell mosni szappanos vízzel (lásd 6.6 pont).

Segédanyagok

A gyógyszer metil-parahidroxibenzoátot (E218) tartalmaz, amely (esetleg későbbiekben jelentkező) allergiás reakciókat okozhat.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

A myelosuppressív hatást felerősítheti a korábbi vagy egyidejű sugárkezelés vagy citotoxikus kezelés. A hidroxikarbamid és más myelosuppressív gyógyszerek vagy sugárkezelés egyidejű alkalmazása

fokozhatja a csontvelő-depressiót, a gastrointestinalis rendellenességeket vagy a mucositist. A sugárkezelés által kiváltott erythemát súlyosbíthatja a hidroxikarbamid.

A hidroxikarbammiddal és antiretrovirális gyógyszerek együttes alkalmazása tilos (lásd 4.3 és 4.4 pont).

Halálos és nem halálos kimenetelű pancreatitis jelentkezett HIV-fertőzött betegeknél a sztavudinnal vagy anélkül alkalmazott hidroxikarbamid- és didanozin-kezelés alatt.

A hidroxikarbammiddal és más antiretrovirális gyógyszerekkel kezelt, HIV-fertőzött betegeknél a forgalomba hozatal utáni felügyelet során hepatotoxicitásról és halálos kimenetelű májelégtelenségről számoltak be. Halálos kimenetelű, a májat érintő eseményekről leggyakrabban olyan betegeknél számoltak be, akiket hidroxikarbamid, didanozin és sztavudin kombinációval kezeltek.

Perifériás neuropathiáról számoltak be (ami egyes esetekben súlyos volt) olyan HIV-fertőzött betegeknél, akiket egyidejűleg hidroxikarbammiddal és antiretrovirális gyógyszerekkel, köztük didanozinnal kezeltek, sztavudinnal vagy anélkül (lásd 4.4 pont).

Didanozinnal, sztavudinnal és indinavirrel kombinált hidroxikarbammiddal kezelt betegeknél a CD4-sejtek körülbelül 100/mm³-es csökkenését (medián érték) figyelték meg.

Kimutatták, hogy analitikai interferencia lép fel a hidroxikarbamid és a karbamid-, húgysav- és laktátszint meghatározására használt enzimek (ureáz, urikáz és laktát-dehidrogenáz) között, ami ezen paraméterek tekintetében tévesen, emelkedett eredményeket ad a hidroxikarbammiddal kezelt betegek esetében.

Védőoltások

Élő kórokozót tartalmazó vakcinákkal történt egyidejű alkalmazás esetén magasabb a súlyos vagy a halálos kimenetelű fertőzések kockázata. Immunsupprimált betegeknél nem javasolt az élő kórokozót tartalmazó vakcinák alkalmazása.

A hidroxikarbamid élő vírust tartalmazó vakcinákkal történő egyidejű alkalmazása felerősítheti a vakcinában található vírusok replikációját és/vagy fokozhatja a vakcinában lévő vírus egyes mellékhatásait, mivel a hidroxikarbamid elnyomhatja a normális védekezőmechanizmusokat.

Hidroxikarbamidot szedő betegek esetében az élő vírust tartalmazó vakcina beadása súlyos fertőzést eredményezhet. Általánosságban csökkenhet a beteg vakcinával szembeni antitest-reakciója. A hidroxikarbamid-kezelés és élő vírust tartalmazó vakcinával végzett, egyidejű immunizálás kizárólag akkor alkalmazható, ha az előnyök egyértelműen felülmúlják a lehetséges kockázatokat (lásd 4.4 pont).

Myeloproliferatív betegségben szenvedő betegeknél cutan vasculitises toxicitás jelentkezett a hidroxikarbamid-kezelés során, beleértve a vasculitises ulceratiókat és gangraenát. Erről a vasculitises toxicitásról leggyakrabban olyan betegeknél számoltak be, akik jelenleg vagy korábban interferon-kezelésben részesültek (lásd 4.4 pont).

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Fogamzóképes életkorú nők/Fogamzásgátlás férfiaknál és nőknél

A DNS-szintézist befolyásoló gyógyszerek, mint amilyen a hidroxikarbamid, erősen mutagének lehetnek, ezért gondosan mérlegelni kell ezt az eshetőséget, mielőtt a gyógyszert gyermekvállalást tervező férfiaknál vagy nőknél alkalmazzák.

A férfi és nőbetegeknek egyaránt javasolt a fogamzásgátló módszerek alkalmazása a hidroxikarbamid-kezelés előtt és alatt.

Terhesség

Az állatkísérletek reprodukciós toxicitást igazoltak (lásd 5.3 pont). Erre az elméleti magzati kockázatra fel kell hívni a hidroxikarbammiddal kezelt betegek figyelmét.

A hidroxikarbamid a magzat károsodását okozhatja, ha várandós nőnél alkalmazzák. A hidroxikarbamid ezért terhesség alatt nem alkalmazható.

A gyermekvállalást tervező, hidroxikarbamidval kezelt betegek esetében lehetőség szerint a terhesség előtt 3-6 hónappal le kell állítani a kezelést.

Fel kell hívni a beteg figyelmét, hogy terhesség gyanúja esetén haladéktalanul forduljon orvoshoz.

Szoptatás

A hidroxikarbamid kiválasztódik a humán anyatejbe. Mivel az anyatejjel táplált csecsemőknél súlyos mellékhatások alakulhatnak ki, a hidroxikarbamid szedése alatt fel kell függeszteni a szoptatást.

Termékenység

A kezelés hatással lehet a férfiak termékenységére. Nagyon gyakran reverzibilis oligo- és azoospermiát figyeltek meg férfiaknál, bár ezek a rendellenességek az alapbetegséggel is összefügghetnek. Hím patkányoknál csökkent termékenységet figyeltek meg (lásd 5.3 pont).

A kezelés megkezdése előtt a kezelőorvosnak tájékoztatnia kell a férfi betegeket a spermakonzerválás (krioprezerváció) lehetőségéről.

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A hidroxikarbamid kismértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket. Fel kell hívni a betegek figyelmét, hogy ne vezessenek gépjárművet és ne kezeljenek gépet, ha a hidroxikarbamid szedése alatt szédülést érzékelnek.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

A hidroxikarbamid legfőbb toxikus hatása a csontvelő-suppressio, amely dóziszfüggő. Alacsonyabb dózisok esetén sarlósejtes anaemiában szenvedő betegeknél gyakran számoltak be enyhe, átmeneti és reverzibilis cytopeniákról, amelyre a hidroxikarbamid farmakológiája alapján számítani lehet.

A hidroxikarbamid hatással van a spermatogenesisre, gyakran számolnak be oligospermiáról és azoospermiáról.

Az egyéb, gyakran jelentett mellékhatások közé tartozik a hányinger, a székrekedés, a fejfájás és a szédülés is.

A bőrt és a subcutan szöveteket érintő mellékhatások, például a bőr és a körömágy besötétedése, száraz bőr, bőrfekély és alopecia, általában több éves, hosszan tartó, naponta alkalmazott fenntartó kezelést követően alakulnak ki. Ritkán alsó végtagi fekélyekről, nagyon ritkán pedig szisztémás lupus erythematosusról számoltak be.

A leukaemiának és idős betegeknél a bőrráknak komoly a kockázata, bár ennek gyakorisága nem ismert.

A mellékhatások táblázatos felsorolása

A mellékhatások szervrendszer, MedDRA szerinti preferált kifejezés és gyakoriság alapján vannak felsorolva a következő gyakorisági kategóriák szerint: nagyon gyakori ($\geq 1/10$); gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$); nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$); ritka ($\geq 1/10\,000 - < 1/1000$), nagyon ritka ($< 1/10\,000$) és nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg).

1. táblázat: Mellékhatások

| Szervrendszeri kategória | Gyakoriság | Mellékhatás |
|---|----------------|---|
| Fertőző betegségek és parazita-fertőzések | Nem ismert | Parvovírus B19-fertőzés |
| Jó-, rosszindulatú és nem meghatározott daganatok (beleértve a cisztákat és a polipokat is) | Nem ismert | Leukaemia, bőrrákok (idős betegeknel) |
| Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek | Nagyon gyakori | Csontvelő-depressio, beleértve a neutropeniát, a reticulocytopeniát, és a macrocytosist |
| | Gyakori | Thrombocytopenia, anaemia |
| Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek | Nem ismert | Testsúlynövekedés, D-vitamin-hiány |
| Idegrendszeri betegségek és tünetek | Gyakori | Fejfájás, szédülés |
| Érrendszeri betegségek és tünetek | Nem ismert | Vérzés |
| Gastrointestinalis betegségek | Gyakori | Nausea, constipatio |
| | Nem gyakori | Stomatitis, diarrhoea, hányás |
| | Nem ismert | Emésztőrendszeri zavarok, gastrointestinalis fekély, súlyos hypomagnesaemia |
| Máj- és epebetegségek, illetve tünetek | Nem gyakori | Emelkedett májenzimszintek, hepatotoxicitás |
| A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei | Gyakori | Bőrfekély, száj-, köröm- és bőr-hyperpigmentatio, száraz bőr, alopecia |
| | Nem gyakori | Kiütés |
| | Ritka | Alsó végtagi fekélyek |
| | Nagyon ritka | Szisztémás és cutan lupus erythematosus |
| A nemi szervekkel és az emlőkkel kapcsolatos betegségek és tünetek | Nagyon gyakori | Oligospermia, azoospermia |
| | Nem ismert | Amenorrhoea |
| Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók | Nem ismert | Láz |

Egyes kiválasztott mellékhatások leírása

Csontvelő-suppressio esetén a haematológiai státusz általában a hidroxikarbamid felfüggesztése után két héten belül áll helyre. A súlyosabb csontvelő-suppressio elkerülése érdekében fokozatos dózisbeállítás javasolt (lásd 4.2 pont).

A hidroxikarbamid által kiváltott macrocytosis nem függ a B₁₂-vitamintól vagy a folsavtól. A gyakran megfigyelhető anaemia főként parvovírus-fertőzés vagy splenicus sequestratio következménye volt.

A hidroxikarbamid-kezelés alatt észlelt testtömeggyarapodás a javuló általános állapot hatása lehet.

A hidroxikarbamid által kiváltott oligospermia és azoospermia általában reverzibilis, azonban figyelembe kell venni, ha a beteg gyermeket szeretne (lásd 5.3 pont). Ezek a rendellenességek az alapbetegséggel is összefüggésben állnak.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túladagolás

Tünetek

Akut mucocutan toxicitásról számoltak be olyan betegeknél, akik a javasoltnál többszörösen nagyobb adagban kaptak hidroxikarbamidot. Érzékenységet, livid erythemát, oedemát figyeltek meg a tenyereken és talpakon, amelyet a kezek és lábfejek hámlása követett, továbbá a bőr intenzív generalizált hyperpigmentációját és súlyos akut stomatitist figyeltek meg.

Sarlósejtes anaemiában szenvedő betegeknél a hidroxikarbamid túladagolás (a napi 35 mg/testtömeg-kg maximális javasolt dózis 1,43-szorosa és 8,57-szorosa) izolált eseteiben neutropeniáról számoltak be.

Kezelés

Az azonnali kezelés gyomormosásból áll, amelyet szükség esetén a cardiorespiratoricus rendszer szupportív kezelése követ. A betegeknél monitorozni kell a vitális jeleket, a vér- és vizeletkémiai paramétereket, a vese- és májfunkciót, valamint a teljes vérképet legalább 3 héten keresztül. Hosszabb időtartamú monitorozásra is szükség lehet. Szükség esetén vértranszfúziót kell adni.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Daganatellenes szerek, egyéb daganatellenes szerek, ATC kód: L01XX05.

Hatásmechanizmus

A hidroxikarbamid orálisan hatásos daganatellenes szer.

Bár a hatásmechanizmus még nem teljes mértékben definiált, úgy tűnik, hogy a hidroxikarbamid befolyásolja a DNS-szintézist azáltal, hogy ribonukleotid-reduktáz-gátlóként viselkedik anélkül, hogy a ribonukleinsav vagy a fehérjék szintézisére hatást fejtene ki.

A hidroxikarbamid egyik hatásmechanizmusa a HbF-koncentráció növelése sarlósejtes anaemiában szenvedő betegeknél. A HbF kölcsönhatásba lép a HbS (sarlósejtes haemoglobin) polimerizációjával, ezáltal megakadályozza, hogy a vörösvértestek sarló alakúvá váljanak. A hidroxikarbamid alkalmazása kapcsán az összes klinikai vizsgálatban a kiinduláshoz képest szignifikáns növekedés mutatkozott a HbF-szintben.

Nemrég igazolták, hogy a hidroxikarbamid nitrogén-monoxid termelődésével jár, ami arra utal, hogy a nitrogén-monoxid stimulálja a ciklikus guanozin-monofoszfátáz (cGMP) termelését, amely ezt követően aktiválja a protein-kinázt és fokozza a HbF termelését. A hidroxikarbamid egyéb olyan,

ismert farmakológiai hatásai közé tartozik, amelyek hozzájárulhatnak az előnyös hatásokhoz sarlósejtes anaemia esetén: a neutrophilek számának csökkentése, a sarlósejtek deformálhatóságának javítása, valamint a vörösvértestek endotheliumhoz történő adhaesiójának módosítása.

Klinikai hatásosság és biztonságosság

A hidroxikarbamid hatásosságát a sarlósejtes anaemia vasoocclusiv szövődményeinek csökkentésében 2 évesnél idősebb betegeknél négy randomizált, kontrollos vizsgálatban igazolták (Charache *et al* 1995 [MSH Study]; Jain *et al* 2012, Ferster *et al* 1996; Ware *et al* 2015 [TWITCH]). Továbbá ezen pivotális vizsgálatok eredményeit megfigyeléses vizsgálatok is alátámasztják, beleértve néhány hosszú távú utánkötéses vizsgálatot is.

A hidroxikarbamid multicentrikus vizsgálata sarlósejtes anaemiában (MSH)

Az MSH vizsgálat egy multicentrikus, randomizált, kettős vak vizsgálat volt, amelyben a hidroxikarbamidot placebóval hasonlították össze sarlósejtes anaemiában szenvedő felnőtteknél (kizárólag HbSS genotípus esetén) azzal a céllal, hogy csökkentsék a fájdalmas krízisek gyakoriságát. Összesen 299 beteget randomizáltak; 152-t a hidroxikarbamid és 147-et a megfelelő placebocsoportba. A hidroxikarbamidot alacsony dózissal (naponta 15 mg/kg) kezdték adni, amelyet 12 hetente napi 5 mg/kg-mal emeltek, amíg enyhe fokú csontvelő-depressiót nem értek el, amelyet a neutropenia vagy a thrombocytopenia alapján ítélték meg. Amint helyreállt a vérkép, a kezelést a toxikus adaghoz képest naponta 2,5 mg/kg-mal alacsonyabb dózisban kezdték újra. Statisztikailag szignifikáns különbség mutatkozott a hidroxikarbamid csoport és a placebocsoport között a krízisek átlagos éves száma (összes krízis) tekintetében, átlagos különbség - 2,80 (95%-os CI -4,74 – -0,86), ($p = 0,005$), valamint a kórházi beutalást igénylő krízisek tekintetében, átlagos különbség -1,50 (95%-os CI -2,58 – -0,42) ($p=0,007$).

A vizsgálat azt is igazolta, hogy növekedett a kezelés megkezdésétől az első fájdalmas krízisig eltelt idő medián értéke (2,76 hónap a hidroxikarbamid karon és 1,35 hónap a placebokaron; $p = 0,014$), a második fájdalmas krízisig eltelt idő medián értéke (6,58 hónap a hidroxikarbamid karon és 4,13 hónap a placebokaron; $p < 0,0024$), valamint a harmadik fájdalmas krízisig eltelt idő medián értéke is (11,9 hónap a hidroxikarbamid karon és 7,04 hónap a placebokaron; $p = 0,0002$).

Az akut mellkas syndroma gyakorisága szintén csökkent a hidroxikarbamidot szedő betegeknél a placebót szedőkhöz képest; RR 0,44 (95%-os CI 0,28 – 0,68) ($p < 0,001$). Hasonló csökkenést figyeltek meg a vértranszfúziók arányában is, amely az életveszélyes betegség helyettesítő markere. A hidroxikarbamid nem csökkentette a hepaticus vagy splenicus sequestratiók gyakoriságát a placebóhoz képest.

A hidroxikarbamid hatásmechanizmusával összhangban az MSH vizsgálat a hidroxikarbamiddal kezelt csoportok esetében statisztikailag szignifikáns növekedést mutatott a HbF-szintben (átlagos különbség 3,9% (95%-os CI 2,69 – 5,11 ($p < 0,0001$))) és a haemoglobinszintben (átlagos különbség 0,6 g/dl (95%-os CI 0,28 – 0,92 ($p < 0,0014$))), illetve csökkenést mutatott a haemolitikus markerek szintjében. Az MSH vizsgálat dóziscsökkentéshez vezető, fokozott haematológiai toxicitást igazolt a hidroxikarbamid csoportban a placebocsoportéhoz képest, azonban nem figyeltek meg fertőzéseket a neutropenia, illetve vérzéses epizódokat a thrombocytopenia eredményeként.

Gyermekek és serdülők

*Cross-over comparison with placebo (Keresztezett összehasonlítás placebóval) (Ferster *et al* 1996)*

Egy randomizált, keresztezett vizsgálatot végeztek 25 gyermek és fiatal felnőtt bevonásával (életkor: 2-22 éves), akik homozigóta sarlósejtes anaemiában szenvedtek és súlyos klinikai manifesztációk jelentkeztek náluk (definíció szerint 3-nál több vasoocclusiv krízis a vizsgálatba történt bevonást megelőző évben és/vagy a kórelőzményben stroke, akut mellkas syndroma, visszatérő krízisek krízismentes időszak nélkül, illetve splenicus sequestratio). A vizsgálat elsődleges kimeneteli mérőszáma a kórházi beutalások száma és időtartama volt. A betegeket random módon sorolták be, és először 6 hónapig hidroxikarbamidot, majd 6 hónapig placebót kaptak, vagy előbb placebót, majd 6 hónapig hidroxikarbamidot. A hidroxikarbamid kezdő dózisa naponta 20 mg/kg volt. Az adagot napi 25 mg/kg-mal növelték, amennyiben a HbF változása 2 hónap elteltével nem érte el a 2%-ot. Csontvelőtoxicitás esetén a dózist 50%-kal csökkentették.

A vizsgálat arról számolt be, hogy 22-ből 16 beteg (73%) egyáltalán nem szorult kórházi beutalásra fájdalmas epizód miatt, amikor a hidroxikarbamid-kezelést kapta, míg a placebóval kezelt betegek esetén ez 22 betegből csupán 3 esetében (14%) volt így. Ezenfelül csökkent az átlagos kórházi tartózkodás időtartama is; 5,3 nap a hidroxikarbamid csoportban és 15,2 nap a placebocsoportban. A vizsgálatban nem számoltak be halálesetről. A HbF-szint növekedését és az abszolút neutrophilszám csökkenését jelentették a hidroxikarbamid csoportban. Ehhez hasonlóan, a hidroxikarbamid csoportban hat hónapos kezelés után a haemoglobinszint és az MCV szignifikánsan növekedett, míg a thrombocytaszám és a fehérvérsejtszám (FVS) szignifikánsan csökkent. A vizsgálat eredményeit a 2. és 3. táblázat tartalmazza.

2. táblázat: *Number of Hospitalisations and Number of Days in Hospital by Treatment (Both Periods Combined)* (Kórházi beutalások száma és a kórházban töltött napok száma kezelésenként (mindkét időszak kombinációja)) (Ferster et al, 1996)

| | Hidroxikarbamid (n=22) | Placebo (n=22) |
|--------------------------------------|-----------------------------------|-----------------------|
| Kórházi beutalások száma | | |
| 0 | 16 | 3 |
| 1 | 2 | 13 |
| 2 | 3 | 2 |
| 3 | 0 | 3 |
| 4 | 1 | 0 |
| 5 | 0 | 1 |
| Kórházban töltött napok száma | | |
| 0 | 16 | 3 |
| 1 – 10 | 2 | 13 |
| >10 | 4 | 6 |
| Tartomány | 0-19 | 0-104 |

3. táblázat: *Mean Haematologic Values Before and After 6 Months of Treatment with hydroxycarbamide (Átlagos haematológiai paraméterek a 6 hónapos hidroxikarbamid-kezelés előtt és után) (Ferster et al, 1996)*

| | Hidroxi- karbamid- kezelés előtt (átlag ± SD) | Hidroxi- karbamid- kezelés után (átlag ± SD) | p-érték |
|--|--|---|------------------|
| Haemoglobin (Hb) (g/dl) | 8,1 ± 0,75 | 8,5 ± 0,83 | Nem szignifikáns |
| MCV (fl) | 85,2 ± 9,74 | 95,5 ± 11,57 | <0,001 |
| Átlagos vörösvértest haemoglobinkoncentráció (MCHC) (%) | 33,0 ± 2,08 | 32,3 ± 1,12 | Nem szignifikáns |
| Thrombocyta (×10⁹/l) | 443,2 ± 189,1 | 386,7 ± 144,6 | Nem szignifikáns |
| Fehérvérsejt (×10⁹/l) | 12,47 ± 4,58 | 8,9 ± 2,51 | <0,001 |
| HbF (%) | 4,65 ± 4,81 | 15,34 ± 11,3 | <0,001 |
| Reticulocyta (%) | 148,6 ± 53,8 | 102,7 ± 48,5 | <0,001 |

Low fixed dose hydroxycarbamide in children with Sick Cell Disease (Fix alacsony dózisu hidroxikarbamid sarlósejtes anaemiában szenvedő gyermekeknél) (Jain et al 2012)

Egy randomizált, kettős vak, placebokontrollos vizsgálatban, amelyet egy harmadlagos ellátást nyújtó kórházban végeztek Indiában, 60 olyan (5-18 éves) gyermeket randomizáltak fix dózisu, napi 10 mg/kg hidroxikarbamid (n=30) vagy megfelelő placebo (n = 30) csoportba, akik évente három vagy több alkalommal vértranszfúziót kaptak vagy kórházi beutalást igénylő vasoocclusiv krízisen estek át. Az elsődleges kimenetel betegenként és évente a vasoocclusiv krízisek gyakoriságának csökkenése volt. A másodlagos kimenetelek közé tartozott a vértranszfúziók és a kórházi beutalások gyakoriságának csökkenése, valamint a HbF-szint emelkedése.

18 hónapos kezelést követően szignifikáns különbség mutatkozott a vasoocclusiv krízisek számában a hidroxikarbamid csoport és a placebo csoport között, átlagos különbség -9,60 (95%-os CI -10,86 - -8,34) (p < 0,00001). Úgyszintén szignifikáns eltérést mutattak ki a hidroxikarbamid csoport és a placebo csoport között a vértranszfúziók számában, átlagos különbség -1,85 (95%-os CI -2,18 - -1,52) (p < 0,00001), a kórházi beutalások számában, átlagos különbség -8,89 (95%-os CI -10,04 - -7,74) (p < 0,00001) és a kórházi tartózkodás időtartamában, átlagos különbség -4,00 nap (95%-os CI -4,87 - -3,13) (p < 0,00001). Az eredményeket a 4. táblázat ismerteti.

A vizsgálat továbbá statisztikailag szignifikáns növekedést mutatott a hidroxikarbammal kezelt csoportban a HbF- és Hb-szintekben, valamint csökkenést a haemolitikus markerekben.

4. táblázat: Klinikai események számának összehasonlítása a beavatkozás előtt és után a hidroxikarbamid és a placebo csoportban

| Események száma / beteg / év | Hidroxi-karbamid | | Placebo | | P érték ¹ | P érték ² |
|-------------------------------|------------------|---------------------|--------------|---------------------|----------------------|----------------------|
| | Előtte | 18 hónap elteltével | Előtte | 18 hónap elteltével | | |
| Vasooocclusiv krízisek | 12,13 ± 8,56 | 0,6 ± 1,37 | 11,46 ± 3,01 | 10,2 ± 3,24 | 0,10 | <0,001 |
| Vértranszfúziók | 2,43 ± 0,69 | 0,13 ± 0,43 | 2,13 ± 0,98 | 1,98 ± 0,82 | 0,25 | <0,001 |
| Kórházi beutalások | 10,13 ± 6,56 | 0,70 ± 1,28 | 9,56 ± 2,91 | 9,59 ± 2,94 | | <0,001 |

¹A P érték a hidroxikarbamid és a placebo csoport összehasonlítására vonatkozik a kiindulási állapotban

²A P érték a hidroxikarbamid és a placebo csoport összehasonlítására vonatkozik 18 hónap elteltével

Primer stroke prevenció (TWiTCH vizsgálat)

A „Transcranialis Doppler (TCD) és átváltás transzfúziókról hidroxikarbamidra” (Transcranial Doppler (TCD) with Transfusions Changing to Hydroxycarbamide, TWiTCH) az amerikai Nemzeti Kardiológiai, Pulmonológiai és Hematológiai Intézet (National Heart, Lung and Blood Institute, NHLBI) által finanszírozott, III. fázisú, multicentrikus, randomizált klinikai vizsgálat volt, amelyben 24 hónapon keresztül a standard kezelést (havi vértranszfúziók) az alternatív kezeléssel (hidroxikarbamid) hasonlították össze 121, 4–16 éves, sarlósejtes anaemiában szenvedő gyermeknél, akiknél kóros TCD sebességet mértek (≥ 200 cm/s), és akik legalább 12 hónapon át rendszeres transzfúziókban részesültek, továbbá nem volt súlyos vasculopathiájuk, dokumentált klinikai strokejuk vagy tranzienis ischaemiás attackjuk. A vizsgálat elsődleges célja annak vizsgálata volt, hogy a hidroxikarbamid képes-e ugyanolyan hatékonyan fenntartani a TCD sebességet a transzfúziók kezdeti időszakát követően, mint a rendszeres vértranszfúziók.

A standard kezelésre besorolt alanyok ($n = 61$) havonta vértranszfúziót kaptak a legfeljebb 30%-os HbS-szint fenntartása érdekében, míg az alternatív kezelésre besorolt alanyok ($n = 60$), miután átlagosan 4,5 évig ($\pm 2,8$) kaptak vértranszfúziót, 20 mg/kg adagban kezdtek szedni orális hidroxikarbamidot, amelyet az egyes résztvevők esetében a maximális tolerált dóziséig emeltek. A vizsgálat non-inferioritási vizsgálati elrendezést használt, elsődleges végpontja a 24 hónap elteltével mért TCD sebesség volt, amelyet a kiindulási (beválasztási) értékekkel hasonlítottak össze. A non-inferioritás határa 15 cm/s volt. Az első beütemezett köztes elemzés során igazolódott a non-inferioritás és a szponzor leállította a vizsgálatot. A végleges modell-alapú TCD sebesség 143 cm/s (95%-os CI 140-146) volt azoknál a gyermekeknél, akik a standard transzfúziókat kapták, és 138 cm/s (95%-os CI 135-142) azoknál, akik hidroxikarbamidot kaptak. A különbség 4,54 cm/s (95%-os CI 0,10-8,98) volt. Teljesült a non-inferioritás ($p = 8,82 \times 10^{-16}$) és a post-hoc superioritás ($p = 0,023$) követelménye. A kezelési csoportok között nem mutatkozott különbség az életveszélyes neurológiai események tekintetében. A vastülterhelés nagyobb mértékben javult a hidroxikarbamid karon, mint a transzfúziós karon: nagyobb volt az átlagos változás a szérumszintben (-1805, illetve -38 ng/ml; $p < 0,0001$), valamint a máj vaskoncentrációjában (átlag = -1,9 mg/g, illetve +2,4 mg/g száraz májtömeg; $p = 0,0011$).

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Felszívódás

Orális alkalmazás után a hidroxikarbamid azonnal felszívódik a gastrontestinalis traktusban. A csúcspozmákonzentrációt 2 órán belül eléri és 24 óra múlva a szérumszint koncentráció gyakorlatilag nulla. A biológiai hasznosulás teljes vagy majdnem teljes mértékű a daganatos betegeknek.

Egy egészséges felnőtt önkéntesekkel ($n=28$) végzett összehasonlító biológiai hasznosulási vizsgálatban kimutatták, hogy 500 mg hidroxikarbamid belsőleg oldat biológiailag egyenértékű 500 mg-os referencia-kapszulával mind a csúcspozmákonzentráció, mind pedig a görbe alatti terület tekintetében. Statisztikailag szignifikáns csökkenés mutatkozott a csúcspozmákonzentráció eléréséig eltelt

időben a hidroxikarbamid belsőleges oldat alkalmazása kapcsán az 500 mg-os referencia-kapszulához képest (0,5, illetve 0,75 óra, $p = 0,0467$), ami gyorsabb felszívódásra utal.

Egy sarlósejtes anaemiában szenvedő gyermekekkel végzett vizsgálatban a folyadék formájú és kapszulázott készítmények hasonló görbe alatti területet, csúcskoncentrációt és felezési időt eredményeztek. A farmakokinetikai profilban a legnagyobb különbséget a kapszulához képest a folyékony készítmény lenyelését követően a csúcskoncentráció eléréséig eltelt, rövidebb időt mutató tendencia jelentette, azonban ez a különbség nem érte el a statisztikai szignifikancia szintjét (0,74, illetve 0,97 óra, $p = 0,14$).

Eloszlás

A hidroxikarbamid gyorsan eloszlik az emberi szervezetben, bejut a liquorba, megjelenik a peritonealis folyadékban és ascitesben, valamint koncentráódik a leukocytákban és az erythrocytákban. A hidroxikarbamid becsült eloszlási térfogata megközelíti a szervezet teljes víztérfogatát. A hidroxikarbamid orális adagolását követően az eloszlási térfogat körülbelül megegyezik a szervezet teljes víztérfogatával: felnőtteknél 0,48 – 0,90 l/kg-ról számoltak be, gyermekeknél pedig 0,7 l/kg értéket jelentettek a betegcsoportra vonatkozó becslésként. A hidroxikarbamid fehérjekötődésének mértéke ismeretlen.

Biotranszformáció

Úgy tűnik, hogy a nitroxil, a hozzá tartozó karboxilsav és a nitrogén-monoxid a metabolitok. Kimutatták, hogy a karbamid a hidroxikarbamid metabolitja. 30 μM , 100 μM és 300 μM koncentrációban a hidrogénkarbamid in vitro nem metabolizálódik a humán máj mikroszómák citokróm P450 enzimjei által. 10 μM és 300 μM közötti koncentráció között a hidroxikarbamid nem stimulálja in vitro a rekombináns humán P glikoprotein (P-g) ATP-áz aktivitását, ami arra utal, hogy a hidroxikarbamid nem szubsztrátja a P-gp-nek. Ezáltal nem várható kölcsönhatás olyan anyagok egyidejű alkalmazása esetén, amelyek a citokróm P450 vagy a P-gp szubsztrátjai.

Elimináció

A szervezetben a hidroxikarbamid teljes clearance-e sarlósejtes anaemiában szenvedő felnőtteknél 0,17 l/h/kg. Gyermekeknél ugyanez az érték hasonló volt, 0,22 l/h/kg.

A hidroxikarbamid jelentős része nem renális (főként hepaticus) mechanizmusok révén ürül ki. Felnőtteknél arról számoltak be, hogy az orális dózis körülbelül 37%-ában található meg a változatlan gyógyszer a vizeletben, ha a vesefunkció normális. Gyermekeknél a hidroxikarbamid változatlanul a vizeletbe kiválasztott része körülbelül 50%.

Felnőtt daganatos betegeknél a hidroxikarbamid körülbelül 2-3 órás felezési idővel ürült ki. Egy egyszeri dózisú vizsgálat szerint a sarlósejtes anaemiában szenvedő gyermekek esetében az átlagos felezési idő 1,7 óra volt.

Idősek

Bár nincs arra bizonyíték, hogy az életkor befolyásolná a farmakokinetikai/farmakodinámiás összefüggéseket, előfordulhat, hogy az idős betegek érzékenyebbek a hidroxikarbamid hatásaira, ezért fontolóra kell venni a kezelés alacsonyabb dózissal történő kezdését, majd a dózis fokozott óvatossággal történő emelését. Javasolt a haematológiai paraméterek szoros monitorozása (lásd 4.4 pont).

Vesekárosodás

Mivel a vesén keresztüli kiválasztás az egyik eliminációs útvonal, vesekárosodásban szenvedő betegeknél mérlegelni kell a hidroxikarbamid dózisének csökkentését. Egy nyílt jelölésű, egyszeri dózisú vizsgálatban sarlósejtes anaemiában szenvedő felnőtteknél a vesefunkciónak a hidroxikarbamid farmakokinetikájára kifejtett hatását tanulmányozták. Normális vesefunkciójú ($\text{CrCl} > 90 \text{ ml/min}$), enyhe ($\text{CrCl} 60\text{-}89 \text{ ml/min}$), mérsékelt ($\text{CrCl} 30\text{-}59 \text{ ml/min}$), súlyos fokú vesekárosodást mutató ($\text{CrCl} 15\text{-}29 \text{ ml/min}$), valamint végstádiumú vesebetegségben szenvedő ($\text{CrCl} < 15 \text{ ml/min}$) betegek egyszeri, 15 mg/ttkg hidroxikarbamidot kaptak. Végstádiumú vesebetegségben szenvedő betegeknél, illetve azoknál, akiknél a $\text{CrCl} 60 \text{ ml/min}$ alatt volt, a hidroxikarbamid átlagos expozíciója körülbelül 64%-kal magasabb volt, mint normális vesefunkció esetén.

CrCl <60 ml/min esetén javasolt a kezdőadagot 50%-kal csökkenteni (lásd 4.2 és 4.3 pont). Ezeknél a betegeknél a haematológiai paraméterek szoros monitorozása javasolt.

Májkárosodás

Nem állnak rendelkezésre adatok, amelyek alátámasztanák a májkárosodásban szenvedő betegekre vonatkozó speciális dózismódosítást, azonban biztonságossági megfontolások miatt a hidroxikarbamid ellenjavallt súlyos fokú májkárosodásban szenvedő betegeknél (lásd 4.3 pont).

Májkárosodásban szenvedő betegeknél javasolt a haematológiai paraméterek szoros monitorozása.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

A preklinikai toxicitási vizsgálatok azt igazolták, hogy patkányoknál, kutyáknál és majmoknál a leggyakrabban megfigyelt hatások közé tartozik a csontvelő-depressio. Egyes fajoknál cardiovascularis és haematológiai hatásokat is megfigyeltek. A majmoknál tett megfigyelések lymphoid atrophitát és degenerációt igazoltak a vékony- és vastagbélben. A toxikológiai vizsgálatok testicularis atrophitát mutattak ki csökkent spermatogenesisselel és spermazámmal patkányoknál, valamint csökkent heretömegegglel és spermazámmal egereknél is, kutyáknál pedig a spermatogenesis reverzibilis leállását jegyezték fel.

A hidroxikarbamid egyértelműen genotoxikus, és bár hagyományos hosszú távú karcinogenitási vizsgálatokat nem végeztek, a hidroxikarbamid vélhetően több fajnál is karcinogén hatású, ami karcinogén kockázatra utal embernél is.

A hidroxikarbamid átjut a placentán – ezt olyan anyaállatoknál igazolták, akiket a vemhesség során hidroxikarbamid expozíciónak tettek ki. Az emberi adaggal összehasonlítható dózisok alkalmazása kapcsán több fajnál, köztük egereknél, hörcsögöknél, macskáknál, kutyáknál és majmoknál számoltak be embriotoxicitásról, amely csökkent magzati életképesség, csökkent élő alomszám és fejlődési visszamaradás képében jelentkezett. A teratogén hatások részlegesen elcsontosodott koponyacsontok, szemüregek hiánya, hydrocephalus, kettős sternebrae és hiányzó lumbalis csigolyák képében jelentek meg.

A hím patkányoknak naponta 60 mg/ttkg adagban (a javasolt szokásos maximális emberi dózis körülbelül duplája) hidroxikarbamid here atrophitát, csökkent spermatogenesisselel és szingifikánsan csökkent megtermékenyítőképességét eredményezett.

Összességében a hidroxikarbamid expozíció számos kísérleti állatfajban eredményez eltéréseket és befolyásolja a reprodukciós képességét hím és nőstény állatoknál is.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Xantángumi (E415)
Szukralóz (E955)
Eper aroma
Metil-parahidroxibenzoát (E218)
Nátrium-hidroxid (E524)
Tisztított víz

6.2 Inkompatibilitások

Nem értelmezhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

2 év

Első felbontás után: 12 hét.

6.4 Különleges tárolási előírások

Hűtőszekrényben (2 °C – 8 °C) tárolandó.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

150 ml belsőleges oldatot tartalmazó, III. típusú, barna üvegtartály tömítődugós gyermekbiztonsági zárókupakkal (HDPE feszes polietilén tömítéssel).

Kiszerelésenként egy tartály, egy HDPE adapter és 2 polietilén adagolófecskendő (3 ml-ig beosztott, piros fecskendő és 12 ml-ig beosztott, fehér fecskendő).

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk

Biztonságos kezelés

A hidroxikarbamidot alkalmazó személynek a dózis beadása előtt és után kezet kell mosnia. Az expozíció kockázatának csökkentése érdekében a szülőknek és a gondozóknak eldobható kesztyűt kell viselniük a hidroxikarbamid alkalmazásakor. A levegőbuborékok minimalizálása érdekében az adagolás előtt tilos felrázni a tartályt.

Kerülni kell a hidroxikarbamid bőrrel vagy nyálkahártyával való érintkezését. Ha a hidroxikarbamid mégis érintkezik a bőrrel vagy a nyálkahártyával, azonnal alaposan le kell mosni szappanos vízzel. Az esetleges kifröccsenéseket azonnal fel kell törölni.

Terhes, terhességet tervező vagy szoptató nők ne alkalmazzák a hidroxikarbamidot.

Fel kell hívni a szülők / gondozók és a betegek figyelmét arra, hogy a hidroxikarbamidot gyermekektől elzárva kell tartani. A véletlen lenyelés gyermekek esetében halálos lehet.

Az üveget tartsa jól lezárva a termék épségének védelme és a véletlen kifröccsenés kockázatának minimalizálása érdekében.

A fecskendőket hideg vagy meleg vízzel kell leöblíteni és kimosni, majd teljes mértékben meg kell őket szárítani a következő használat előtt. A fecskendőket higiénikus helyen, a gyógyszerrel együtt kell tárolni.

Megsemmisítés

A hidroxikarbamid citotoxikus hatású. Bármilyen fel nem használt készítmény, illetve hulladékanyag megsemmisítését a helyi előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

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

8. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/19/1366/001

**9. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ
KIADÁSÁNAK/MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA**

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu/>) található.

II. MELLÉKLET

- A. GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ**
- B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN**
- C. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI**
- D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓAN**

A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ(K)

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó(k) neve és címe

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

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

Az érintett gyártási tétel végfelszabadításáért felelős gyártó nevét és címét a gyógyszer betegtájékoztatójának tartalmaznia kell.

B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN

Korlátozott érvényű orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (lásd I. melléklet: Alkalmazási előírás, 4.2 pont).

C. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI

• Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések

Erre a készítményre az időszakos gyógyszerbiztonsági jelentéseket a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia időpontok listája (EURD lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően kell benyújtani.

D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓAN

• Kockázatkezelési terv

A forgalombahozatali engedély jogosultja kötelezi magát, hogy a forgalombahozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciai tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv a következő esetekben nyújtandó be:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny / kockázat profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázat-minimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

- **Kockázat-minimalizálásra irányuló további intézkedések**

Mielőtt a Xromi-t az egyes tagállamokban forgalomba hozzák, a forgalombahozatali engedély jogosultjának meg kell állapodnia a nemzeti illetékes hatósággal az oktatóprogram tartalmáról és formátumáról, beleértve a kommunikáció eszközeit, a terjesztés módját és a program bármely egyéb vonatkozását.

Az oktatóprogram célja a készítmény biztonságos és hatékony alkalmazása, az alább felsorolt kockázatok minimalizálása, valamint a Xromi alkalmazása kapcsán jelentkező mellékhatások súlyának csökkentése.

A forgalombahozatali engedély jogosultja köteles biztosítani, hogy minden tagállamban, ahol a Xromi-t forgalmazzák, valamennyi egészségügyi szakember és beteg/gondozó, aki várhatóan felírja vagy alkalmazza a Xromi-t, elérhesse vagy megkaphassa az alábbi oktatócsomagot:

- Orvosoknak szóló oktatóanyag
- Betegeknél szóló tájékoztató csomag

Az **orvosoknak szóló oktatóanyag** a következőket kell tartalmaznia:

- Alkalmazási előírás
- Egészségügyi szakembereknek szóló útmutató

Az **egészségügyi szakembereknek szóló útmutató** a következő főbb elemeket kell tartalmaznia:

- Javallat, adagolás és dózismódosítás;
- A Xromi biztonságos kezelésének leírása, beleértve a gyógyszerelési hiba kockázatát a két eltérő adagolófecskendő használatát követően;
- Figyelmeztetések a Xromi alkalmazása kapcsán felmerülő, fontos kockázatokról;
 - A betegek átállítása kapszuláról és tablettáról a folyékony gyógyszerformára;
 - Haematológiai toxicitás, egyéb myelosuppressív szerek vagy sugárkezelés alkalmazása;
 - Nukleozid analóg reverz transzkriptáz gátlók egyidejű alkalmazása;
 - Bőr ulceratio és vasculitis, alsó végtagi fekélyek;
 - Hosszú távú biztonságosság, különös tekintettel a malignus tumorok kialakulására (leukaemia, bőrrák);
 - Teratogenitás és férfi termékenység; fogamzásgátlás szükségessége; szoptatás;
 - Leggyakrabban jelentett mellékhatások;
- Xromi-val kezelt betegek állapotának követése;
 - Haematológiai állapot követése és dózismódosítás;
 - Vese- és/vagy májkárosodásban szenvedő betegek állapotának követése;
 - Gyermekek növekedésének követése.

A **betegeknek szóló tájékoztató csomag** a következőket kell tartalmaznia:

- Betegtájékoztató
- A betegnek/gondozónak szóló útmutató

A **betegnek/gondozónak szóló útmutató** a következő főbb üzeneteket kell tartalmaznia:

- Javallat;
- Akészítmény helyes és biztonságos alkalmazására vonatkozó utasítások, beleértve a két különböző adagolófecskendő használatával kapcsolatos, egyértelmű utasításokat a gyógyszerelési hiba kockázatának elkerülése érdekében;
- Xromi-val kezelt betegek állapotának követése;
 - Rendszeres vérképpenőrzés szükségessége; csontvelő- szuppresszánsok és sugárkezelés;
 - Antiretrovirális szerek egyidejű alkalmazása;
 - Bőr ulceratio és vasculitis, alsó végtagi fekélyek;
 - Hosszú távú biztonságosság, különös tekintettel a malignus tumorok kialakulására (leukaemia, bőrrák);
 - Máj- és/vagy vesekárosodás;
 - Teratogenitás és férfi termékenység; fogamzásgátlás szükségessége; szoptatás;
 - Gyermekek növekedésének követése.

- A súlyos mellékhatások főbb jelei és tünetei;
- Tájékoztató a krízisről vagy fertőzésekről; Mikor kell haladéktalanul orvoshoz fordulni.

III. MELLÉKLET
CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A. CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

DOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

Xromi 100 mg/ml belsőleges oldat
hidroxi-karbamid

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

Milliliterenként 100 mg hidroxi-karbamidot tartalmaz.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Tartalmaz továbbá: metil-parahidroxi-benzoátot (E218).
További információért lásd a betegtájékoztatót!

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Belsőleges oldat.

Tartály
Tartály adapter
3 ml-es és 12 ml-es adagolófecskendők.

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Szájon át történő alkalmazás.
Alkalmazza az orvos utasításai szerint a mellékelt adagolófecskendők segítségével.
Ne rázza fel a tartályt!

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

Citotoxikus. Óvatosan kezelendő!

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP:

12 héttel a felbontás után semmisítse meg.

Felbontás napja: _____

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Hűtőszekrényben tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

Bármilyen fel nem használt készítmény, illetve hulladékanyag megsemmisítését a helyi előírások szerint kell végrehajtani.

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/19/1366/001

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot:

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK****16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Xromi

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

| |
|---|
| 18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA |
|---|

PC:
SN:
NN:

A KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

TARTÁLY CÍMKÉJE

1. A GYÓGYSZER NEVE

Xromi 100 mg/ml belsőleges oldat
hidroxi-karbamid

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

Milliliterenként 100 mg hidroxi-karbamidot tartalmaz.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Tartalmaz továbbá: metil-parahidroxi-benzoátot (E218).
További információért lásd a betegtájékoztatót!

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Belsőleges oldat.

150 ml.

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

Szájon át történő alkalmazás.

Alkalmazza az orvos utasításai szerint a mellékelt adagolófecskendők segítségével.

Ne rázza fel!

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLYEL SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

Citotoxikus. Óvatosan kezelendő!

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP:

12 héttel a felbontás után semmisítse meg.

Felbontás napja: _____

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Hűtőszekrényben tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

Bármilyen fel nem használt készítmény, illetve hulladékanyag megsemmisítését a helyi előírások szerint kell végrehajtani.

11. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/19/1366/001

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot:

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK****16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK****17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD****18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA**

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

Betegtájékoztató: Információk a felhasználó számára

Xromi 100 mg/ml belsőleges oldat hidroxi-karbamid

Mielőtt elkezdi szedni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához, gyógyszerészéhez vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a Xromi és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Xromi szedése előtt
3. Hogyan kell szedni a Xromi-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Xromi-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer a Xromi és milyen betegségek esetén alkalmazható?

A Xromi hatóanyaga a hidroxi-karbamidot, ami a csontvelőben található bizonyos sejtek növekedését és osztódását csökkenti. Ez a hatás a keringő vörösvérsejtek, fehérvérsejtek és vérlemezkék számának csökkenését eredményezi. Sarlósejtes vérszegénységben a hidroxi-karbamid azt is segít megakadályozni, hogy a vörösvértestek felvegyék a kóros sarló alakot.

A sarlósejtes vérszegénység egy örökletes vérképzőszervi rendellenesség, amely a vérben található, korong alakú vörösvértesteket érinti.

Egyes sejtek kórossá, merevvé válnak és félhold vagy sarló alakot vesznek fel, ami vérszegénységet eredményez.

A sarlósejtek továbbá megakadnak a vérerekben és elzárják a véráramlást. Ez akut fájdalommal járó kríziseket és szervkárosodást válthat ki.

A Xromi-t a sarlósejtes vérszegénység által a vérerekben kiváltott elzáródás szövődményeinek megelőzésére alkalmazzák 2 éves kortól. A Xromi csökkenti a fájdalmas krízisek számát, valamint a betegségből adódó kórházi kezelés szükségességét.

2. Tudnivalók a Xromi szedése előtt

Ne szedje a Xromi-t:

- ha Ön allergiás a hidroxi-karbamidra vagy a Xromi (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére;
- ha súlyos májbetegségben szenved;
- ha súlyos vesebetegségben szenved;
- ha csökkent a vörösvértestek, fehérvérsejtek vagy vérlemezkék termelődése („mieloszuppresszió”), a 3. pontban (Hogyan kell szedni a Xromi-t? Kezelés utánkövetése) leírtak szerint;
- ha Ön terhes vagy szoptat (lásd a „Terhesség, szoptatás és termékenység” című pontot);

- ha antiretrovirális gyógyszereket szed az AIDS betegséget okozó humán immundeficiencia vírus (HIV) kezelésére.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

Vizsgálatok és ellenőrzések

A kezelőorvosa vérvizsgálatokat fog végezni:

- a Xromi-kezelés előtt és alatt ellenőrzi a vérképét;
- a Xromi-kezelés előtt és alatt figyelemmel kíséri az Ön májfunkcióját;
- a Xromi-kezelés előtt és alatt figyelemmel kíséri az Ön vesefunkcióját.

A Xromi szedése előtt beszéljen kezelőorvosával, gyógyszerészével vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel:

- ha rendkívül fáradt, gyenge vagy légszomja van, amelyek a vörösvértestek hiányának (vérszegénység) tünetei lehetnek;
- ha könnyen alakul ki vérzés vagy véraláfutás, amelyek a vérben az ún. vérlemezkék alacsony szintjének tünetei lehetnek;
- ha májbetegségben szenved (további ellenőrzésekre lehet szükség);
- ha vesebetegségben szenved (az adag módosítására lehet szükség);
- ha fekélyek vannak a lábán;
- ha B₁₂-vitamin- vagy folsavhiánya van.

A Xromi beadása előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével, ha nem biztos abban, hogy a fentiek bármelyike vonatkozik-e Önre.

Hosszú ideig hidroxikarbamidval kezelt betegeknél bőrrákról számoltak be. Óvnia kell a bőrét a naptól és rendszeresen önvizsgálatot kell tartania a hidroxikarbamid-kezelés alatt és annak befejezését követően. A rutin kontrollvizsgálatok során a kezelőorvosa szintén meg fogja vizsgálni a bőrét.

Gyermekek

Ne alkalmazza ezt a gyógyszert 2 éves kor alatti gyermekeknél, mivel valószínűleg nem biztonságos.

Egyéb gyógyszerek és a Xromi

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről.

Mondja el kezelőorvosának, a gondozását végző egészségügyi szakembernek vagy gyógyszerészének, ha a következő gyógyszerek valamelyikét szedi:

- más mieloszuppresszív gyógyszerek (amelyek a vörösvértestek, a fehérvérsejtek vagy a vérlemezkék termelődését csökkentik);
- sugárkezelés vagy kemoterápia;
- bármely daganatellenes gyógyszer, különösen az interferonkezelés – Xromi-val egyidejűleg alkalmazva nagyobb a mellékhatások – például a vérszegénység – kialakulásának esélye;
- antiretrovirális gyógyszerek (amelyek gátolják vagy elpusztítják a retrovírusokat, mint például a HIV), például didanozin, sztavudin és indinavir (csökkenhet a fehérvérsejtszám)
- élő vakcinák, például kanyaró, mumpsz, rózsahimlő (MMR), bárányhimlő.

Terhesség, szoptatás és termékenység

Ha Ön gyermeket szeretne, ne szedje a Xromi-t anélkül, hogy előbb kikérné a kezelőorvosa tanácsát. Ez férfiakra és nőkre egyaránt vonatkozik. A Xromi károsíthatja a hímivarsejteket és a petesejteket. A Xromi terhesség során nem alkalmazható. Lehetőség szerint a teherbe esés előtt 3-6 hónappal le kell állítani a Xromi-kezelést.

Haladéktalanul keresse fel kezelőorvosát, ha úgy gondolja, hogy terhes lehet.

A hatékony fogamzásgátlás használata határozottan ajánlott férfi és női betegek számára egyaránt.

Xromi-val kezelt férfi betegek esetén, amennyiben a partnere teherbe esik vagy gyermeket szeretne, a kezelőorvosa megbeszéli Önnel a Xromi-kezelés folytatásának lehetséges előnyeit és kockázatait.

A Xromi hatóanyaga, a hidroxikarbamid bejut az anyatejbe. Ne szoptasson a Xromi szedése alatt. Ezzel kapcsolatban forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A Xromi álmosító hatással lehet Önre. Ne vezessen és ne kezeljen gépeket, kivéve, ha bebizonyosodott, hogy a gyógyszer nincs ilyen hatással Önre és megbeszélte ezt a kezelőorvosával.

A Xromi metil-parahidroxibenzoátot (E218) tartalmaz.

A Xromi metil-parahidroxibenzoátot (E218) tartalmaz, amely (esetleg későbbiekben jelentkező) allergiás reakciókat okozhat.

3. Hogyan kell szedni a Xromi-t?

A gyógyszert mindig a kezelőorvosa vagy gyógyszerésze által elmondottaknak megfelelően szedje. Amennyiben nem biztos az adagolást illetően, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

A Xromi-t kizárólag a vérrel kapcsolatos betegségek kezelésében tapasztalt szakorvos írhatja fel Önnek.

- Ha Ön Xromi-t szed, a kezelőorvosa rendszeres vérvizsgálatokat fog Önnél végezni. Ez arra szolgál, hogy ellenőrizze a vérben a sejtek számát és típusát, valamint ellenőrizze a mája és a veséje működését.
- Az alkalmazott adag függvényében ezeket a vizsgálatokat kezdetben kéthetente, majd 2-3 havonta végzik el.
- Az eredmények függvényében a kezelőorvosa módosíthatja a Xromi adagját.

Amennyiben nem biztos az adagolást illetően, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. A szokásos kezdőadag felnőttek, serdülők és legalább 2 éves gyermekek számára 15 mg/kg naponta, a szokásos fenntartó adag pedig 20-25 mg/kg között van. Az Ön számára megfelelő adagot kezelőorvosa fogja előírni. Olykor, például bizonyos vizsgálatok eredményeként, az orvos módosíthatja a Xromi adagját. Amennyiben nem biztos az adagolást illetően, minden esetben kérdezze meg kezelőorvosát vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert.

A Xromi egyidejű alkalmazása étellel és itallal

A gyógyszert étkezés közben vagy étkezés után, a nap bármely időszakában beveheti, azonban fontos, hogy mindig ugyanabban az időpontban, mindig étkezés közben vagy mindig étkezés után alkalmazza.

Alkalmazása időseknél

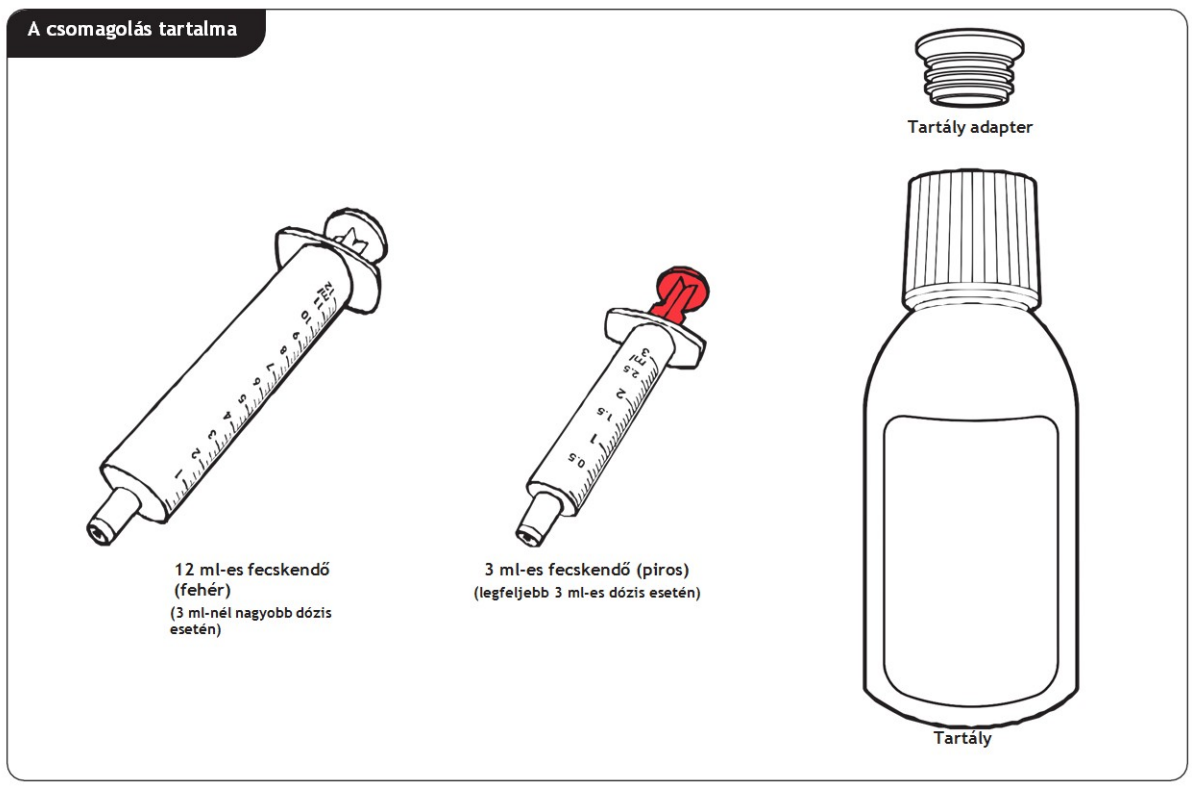
Előfordulhat, hogy Ön érzékenyebb a Xromi hatásaira és szükség lehet arra, hogy a kezelőorvosa kisebb adagot adjon Önnek.

Ha vesebetegsége van

Szükség lehet arra, hogy a kezelőorvosa kisebb adagot adjon Önnek. Ne szedje a Xromi-t, ha súlyos vesebetegségben szenved.

Kezelés

A Xromi csomagolása egy gyógyszeres tartályt, egy kupakot, egy adaptert és két adagolófecskendőt (piros, 3 ml-es fecskendő és fehér, 12 ml-es fecskendő) tartalmaz. Mindig a mellékelt fecskendők segítségével vegye be a gyógyszert.



Fontos, hogy a megfelelő adagolófecskendőt használja a gyógyszer bevételéhez. Kezelőorvosa vagy gyógyszerésze elmondja Önnek, hogy az előírt adag függvényében melyik fecskendőt kell használni.

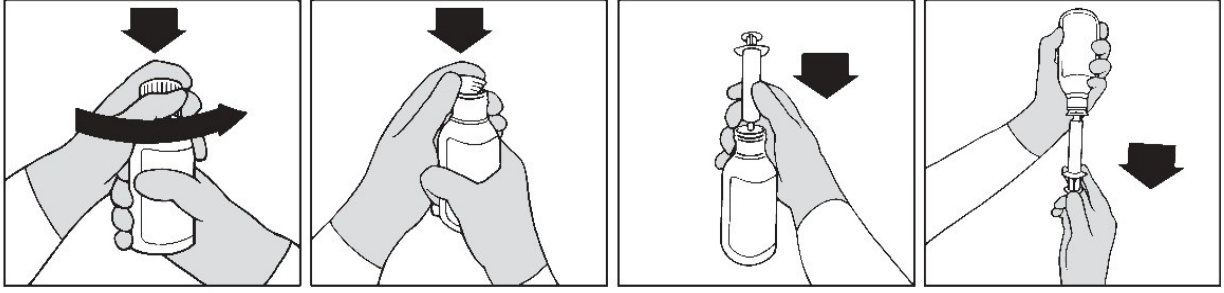
A kisebb, 3 ml-es fecskendő (piros), amely 0,5 ml-től 3 ml-ig tartalmaz beosztásokat, a legfeljebb 3 ml-es adagok kimérésére szolgál. Ezt kell használnia, ha legfeljebb 3 ml gyógyszert kell szednie (0,1 ml-es beosztásonként 10 mg hidroxikarbamidot tartalmaz).

A nagyobb, 12 ml-es fecskendő (fehér), amely 1 ml-től 12 ml-ig tartalmaz beosztásokat, a 3 ml-nél nagyobb adagok kimérésére szolgál. Ezt kell használnia, ha a gyógyszert 3 ml-t meghaladó mennyiségben kell szednie (0,25 ml-es beosztásonként 25 mg hidroxikarbamidot tartalmaz).

Ha Ön a gyógyszer beadásában segédkező szülő vagy gondozó, minden adagolás előtt és után mosson kezet. Azonnal törölje fel, ha a gyógyszer kifröccsent. Az érintkezés kockázatának csökkentése érdekében eldobható kesztyűket kell használni a Xromi kezelése során. A levegőbuborékok minimalizálása érdekében ne rázza fel a tartályt az adag bevétel előtt.

Ha a Xromi a bőrre kerül, a szembe vagy az orrba jut, azonnal alaposan le kell mosni szappanos vízzel.

A gyógyszer alkalmazásakor kövesse az alábbi utasításokat:



1. A Xromi alkalmazása előtt vegyen fel eldobható kesztyűt.
2. Távolítsa el a tartály kupakját (1. ábra) és erősen nyomja bele az adaptert a tartály tetejébe, majd hagyja ott a későbbi adagoláshoz (2. ábra).
3. Nyomja az adagolófecskendő hegyét az adapter nyílásába (3. ábra). **A helyes adag beadása érdekében kezelőorvosa vagy gyógyszerésze elmondja Önnek, hogy melyik fecskendőt használja: a 3 ml-eset (piros fecskendő) vagy a 12 ml-eset (fehér fecskendő).**
4. Fordítsa a tartályt fejjel lefelé (4. ábra).
5. Húzza vissza a fecskendő dugattyúját és szívja fel a gyógyszert a tartályból a fecskendőbe. Húzza vissza a dugattyút a skálának addig a pontjáig, amely megfelel az előirt adagnak (4. ábra). Ha nem biztos abban, hogy mennyi gyógyszert kell felszívnia a fecskendőbe, minden esetben kérdezze meg kezelőorvosát vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert.
6. Fordítsa vissza a tartályt az eredeti pozícióba és óvatosan húzza ki a fecskendőt az adapterből. A fecskendőt ne a dugattyúnál, hanem a testénél fogva tartsa.
7. Óvatosan helyezze a fecskendő végét a szájába, az orca belseje felé irányítva.
8. Lassan és óvatosan nyomja le a dugattyút, hogy a készítmény kipuroljon az orca belseje felé. Nyelje le a készítményt. NE nyomja erőteljesen a dugattyút, és ne a száj hátsó része vagy a torok felé préselje a készítményt, mert félrenyelheti.
9. Vegye ki a fecskendőt a szájából.
10. Nyelje le a belsőleges oldat adagját, és igyon egy kevés vizet, hogy biztosan ne maradjon gyógyszer a szájában.
11. Rakja vissza a tartály kupakját úgy, hogy közben az adaptert ne távolítsa el. Győződjön meg róla, hogy a kupak jól záródik.
12. Mossa el a fecskendőt hideg vagy meleg csapvízzel és alaposan öblítse le. Tartsa a fecskendőt a víz alá és mozgassa a dugattyút fel és le több alkalommal, hogy a fecskendő belseje tiszta legyen. Hagyja teljesen megszáradni a fecskendőt, mielőtt ismételt használná az adagoláshoz. A fecskendőt higiénikus helyen, a gyógyszerrel együtt kell tárolni.

Ismételje meg a fentieket minden adagolásnál a kezelőorvosa vagy gyógyszerésze utasításainak megfelelően.

Ha az előírtnál több Xromi-t vett be

Ha az előírtnál több Xromi-t vett be, haladéktalanul forduljon kezelőorvosához vagy menjen kórházba. Vigye magával a gyógyszer dobozát és ezt a betegtájékoztatót. A Xromi túladagolásának leggyakoribb tünetei a következők:

- a bőr kivörösödése;
- érzékenység (fájdalmas érintés) és duzzanat a tenyéren és a talpon, majd a kezek és a lábfejek hámlása;
- a bőr erős pigmentációja (helyi színváltozás);
- érzékenység vagy duzzanat a szájban.

Ha elfelejtette bevenni a Xromi-t

Tájékoztassa a kezelőorvosát. **Ne vegyen be kétszeres adagot a kihagyott adag pótlására.**

Ha idő előtt abbahagyja a Xromi szedését

Ne hagyja abba a gyógyszer szedését anélkül, hogy kezelőorvosa erre kérné. Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Ha Önnél az alábbi mellékhatások bármelyike jelentkezik, haladéktalanul tájékoztassa erről kezelőorvosát vagy menjen kórházba:

Nagyon gyakori: 10 -ből több mint 1 beteget érinthet

- Súlyos fertőzés
- Láz vagy hidegrázás
- Fáradtság és/vagy sápadtság

Gyakori: 10 –ből legfeljebb 1 beteget érinthet

- Megmagyarázhatatlan véraláfutás (vérgyülem a bőr alatt) vagy vérzés
- Sebhely (nyílt bőrfertőzés) a bőrön

Nem gyakori: 100 -ből legfeljebb 1 beteget érinthet

- A szemfehérje vagy a bőr sárgasága (sárgaság)

Ritka: 1000 -ből legfeljebb 1 beteget érinthet

- A lábon található fekélyek vagy sebek

Nagyon ritka: 10 000 -ből legfeljebb 1 beteget érinthet

- Bőrgyulladás, amely vörös, hámló foltokat okozhat, amelyek akár ízületi fájdalommal együtt is jelentkezhetnek

Az egyéb, fent nem említett mellékhatásokat az alábbiakban soroljuk fel. Beszéljen kezelőorvosával, ha aggályai merülnek fel bármely mellékhatással kapcsolatosan.

Nagyon gyakori: 10 -ből több mint 1 beteget érinthet

- Spermiumok hiánya vagy alacsony száma az ondóban (azoospermia vagy oligospermia)

Gyakori: 10 –ből legfeljebb 1 beteget érinthet

- Hányinger
- Fejfájás
- Szédülés
- Székrekedés
- A bőr, a köröm és a száj elsötétedése
- Bőrszárazság
- Hajhullás

Nem gyakori: 100 –ből legfeljebb 1 beteget érinthet

- Viszkető, vörös kiütések a bőrön
- Hasmenés
- Hányás
- Gyulladás vagy fekély a szájban
- Emelkedett májenzimszintek

Egyéb mellékhatások (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatok alapján nem becsülhető meg)

- Elszórt esetekben a vörsejtek rosszindulatú megbetegedése (leukémia)
- Bőrrákok idős betegeknél
- Parvovírus B19 vírusfertőzés
- Gyomorfájás vagy gyomorégés
- Gyomor-bélrendszeri fekély
- Láz
- Menstruáció hiánya (amenorrea)
- Testsúlygyarapodás
- A vérvizsgálatok során kimutatott alacsony D-vitamin-szint
- A vérvizsgálatok során kimutatott alacsony magnéziumszint
- Vérzés

Mellékhatások bejelentése

Ha Önél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. Függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül. A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell a Xromi-t tárolni?

- A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó! A véletlen lenyelés gyermekek esetében halálos lehet.
- A dobozon és a tartályon feltüntetett lejárati idő {EXP} után ne szedje ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.
- A tartály felbontása után 12 hét elteltével a fel nem használt tartalmat meg kell semmisíteni.
- Hűtőszekrényben (2 °C–8 °C) tárolandó.
- A tartályt tartsa jól lezárva, hogy megakadályozza a készítmény esetleges megromlását és csökkentse a véletlen kifröccsenés kockázatát.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a Xromi?

A készítmény hatóanyaga a hidroxikarbamid. Az oldat milliliterenként 100 mg hidroxikarbamidot tartalmaz.

Egyéb összetevők: xantángumi, szukralóz (E955), eper aroma, metil-parahidroxibenzoát (E218), nátrium-hidroxid és tisztított víz. Lásd 2. pont (A Xromi metil-parahidroxibenzoátot tartalmaz).

Milyen a Xromi külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

A Xromi átlátszó, színtelen vagy halványsárga belsejű oldat. Gyermekebiztonsági zárókupakkal ellátott, 150 ml-es üveg tartályban kerül forgalomba. Csomagolásonként egy tartály, egy adapter és két adagolófecskendő (3 ml-ig beosztott, piros fecskendő és 12 ml-ig beosztott, fehér fecskendő). Kezelőorvosa vagy gyógyszerésze elmondja Önnek, hogy az előírt adag függvényében melyik fecskendőt kell használni.

A forgalombahozatali engedély jogosultja

Nova Laboratories Ireland Limited

3rd Floor

Ulysses House

Foley Street, Dublin 1

D01 W2T2

Írország

Gyártó

MIAS Pharma Limited

Suite 2, Stafford House

Strand Road

Portmarnock

Co. Dublin

D13H525

Írország

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

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:

A gyógyszeréről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu/>) található.