

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Xromi 100 mg/ml mikstur, oppløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Én ml oppløsning inneholder 100 mg hydroksykarbamid.

Hjelpestoffer med kjent effekt

Én ml oppløsning inneholder 0,5 mg metylhydroksybenzoat.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Mikstur, oppløsning.

Klar, fargeløs til blekgul viskøs væske.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Xromi er indisert til forebygging av vasookklusive komplikasjoner ved sigdcellesykdom hos pasienter over 2 år.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Behandlingen med hydroksykarbamid må overvåkes av lege eller annet helsepersonell som har erfaring med å behandle pasienter med sigdcellesykdom.

Dosering

Doseringen skal justeres etter pasientens kroppsvekt (kg).

Startdosen av hydroksykarbamid er vanligvis 15 mg/kg/døgn, og vanlig vedlikeholdsdose er mellom 20 og 25 mg/kg. Maksimumsdosen er 35 mg/kg/døgn. Utfør full blodcelletelling med differensialtelling av hvite blodceller og retikulocytetelling én gang i måneden de 2 første månedene etter behandlings- start.

Det må være et mål å nå absolutte nøytrofiltall på 1500–4000/ μ l og blodplattetallet må holdes $> 80\ 000/\mu$ l. Hvis det oppstår nøytropeni eller trombocytopeni, må hydroksykarbamid seponeres midlertidig og det må tas ukentlig full blodcelletelling med differensialtelling av hvite blodceller. Når blodverdiene er normalisert, gjenopptas doseringen med hydroksykarbamid på 5 mg/kg/døgn lavere enn dosen før cytopeniene oppsto.

Hvis kliniske funn og laboratorieprøver tyder på at dosen kan økes, skal det brukes følgende framgangsmåte:

- Dosen økes gradvis med 5 mg/kg/døgn hver 8. uke
- Doseøkningen fortsetter inntil mild myelosuppresjon (absolutt nøytrofiltall 1500 til 4000/ μ l), opp til maksimalt 35 mg/kg/døgn.
- Utfør full blodcelletelling med differensialtelling av hvite blodceller og retikulocytetelling minst hver 4. uke når dosen justeres.

Når den høyeste dosen som tolereres er bestemt, skal sikkerhetsovervåkingen omfatte full blodcelletelling med differensialtelling av hvite blodceller, retikulocytetelling og blodplattetelling hver 2.-3. måned.

Antall røde blodceller (RBC), gjennomsnittlig cellevolum (MCV) og konsentrasjonen av føtalt hemoglobin (HbF) må overvåkes for å se om det er tegn til konsistent eller progressiv laboratorierespons. Det er imidlertid ikke grunn til å avbryte behandlingen dersom økningen i MCV eller HbF eller begge uteblir, hvis pasienten responderer klinisk (f.eks. sjeldnere smerter eller færre innleggelser).

Klinisk respons på behandling med hydroksykarbamid kan ta 3–6 måneder og derfor trengs det en 6 måneders test med den høyeste tolererte dosen før det kan vurderes å avbryte behandlingen på grunn av behandlingssvikt (enten fordi pasientene ikke tar legemidlet når de skal eller på grunn av terapissvikt).

Spesielle populasjoner

Eldre

Eldre pasienter kan være mer følsomme for den myelosuppressive virkningen av hydroksykarbamid og det kan hende de må ha lavere dosering.

Nedsatt nyrefunksjon

Siden hydroksykarbamid skilles ut gjennom nyrene, må det vurderes å redusere dosen hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon. Hos pasienter med kreatininclearance (CrCl) ≤ 60 ml/min, bør startdosen av hydroksykarbamid reduseres med 50 %. Det anbefales å følge opp blodverdiene til disse pasientene nøye (se pkt. 4.4).

Hydroksykarbamid skal ikke gis til pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (CrCl < 30 ml/min) (se pkt. 4.3, 4.4 og 5.2).

Nedsatt leverfunksjon

Det foreligger ikke noen data som indikerer spesifikk dosejustering hos pasienter med nedsatt leverfunksjon. Det anbefales å følge opp blodverdiene til disse pasientene nøye. På grunn av sikkerhetsvurderinger er hydroksykarbamid kontraindisert hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.3 og 4.4).

Barn under 2 år

Sikkerhet og effekt av hydroksykarbamid har ennå ikke blitt fastslått. Begrensede data antyder at 20 mg/kg/d har gitt færre smertefulle episoder og var sikkert for barn under 2 år, men sikkerheten ved langtidsbehandling er ikke fastslått. Derfor kan det ikke anbefales noen dosering.

Administrasjonsmåte

Xromi er til oral bruk.

Det følger med to doseringssprøyter (en rød sprøyte gradert til 3 ml og en hvit sprøyte gradert til 12 ml) for nøyaktig måling av den foreskrevne dosen av miksturen. Helsepersonell bør gi pasienten eller omsorgspersoner råd om hvilken sprøyte som skal brukes for å gi riktig volum.

Den lille 3 ml-sprøyten (rød), som er merket fra 0,5 ml til 3 ml, brukes til å måle opp doser på 3 ml eller mindre. Denne sprøyten skal anbefales for doser som er mindre enn eller lik 3 ml (hver gradering på 0,1 ml inneholder 10 mg hydroksykarbamid).

Den store 12 ml-sprøyten (hvit), som er merket fra 1 ml til 12 ml, brukes til å måle opp doser på over 3 ml. Denne sprøyten skal anbefales for doser større enn 3 ml (hver gradering på 0,25 ml inneholder 25 mg hydroksykarbamid).

Hos voksne som ikke har svelgevansker, kan orale formuleringer i fast form være bedre egnet og mer praktisk.

Xromi kan tas til eller utenom måltider når som helst i døgnet, men pasientene bør ha en fast rutine med samme tidspunkt og administrasjonsmåte.

Etter hver dose av Xromi må det drikkes vann for å sikre at nøyaktig og konsistent dose når magesekken.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

Alvorlig nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh-klasse C).

Alvorlig nedsatt nyrefunksjon (CrCl < 30 ml/min).

Toksiske verdier av myelosuppresjon som beskrevet i pkt. 4.2.

Amming (se pkt. 4.6).

Graviditet (se pkt. 4.6).

Samtidig bruk av antiretrovirale legemidler ved hiv-sykdom (se pkt. 4.4 og 4.5).

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Benmargssuppresjon

Før behandlingen og flere ganger under behandlingen må det tas full blodstatus, inkludert benmargss-undersøkelse, samt nyre- og leverfunksjon. Det må ikke startes behandling med hydroksykarbamid hvis benmargsfunksjonen er supprimert.

Det må tas regelmessig full blodcelletelling med differensialtelling av hvite blodceller, retikulocytetelling og blodplattetelling (se pkt. 4.2).

Hydroksykarbamid kan medføre benmargssuppresjon. Leukopeni er vanligvis den første og mest vanlige manifestasjonen. Trombocytopeni og anemi oppstår mindre hyppig og er sjeldne uten forutgående leukopeni. Benmargssuppresjon er mer sannsynlig hos pasienter som har fått strålebehandling eller cytotoksiske kjemoterapeutiske legemidler mot kreft tidligere.

Hydroksykarbamid må brukes med forsiktighet hos disse pasientene. Myelosuppresjonen går raskt over når hydroksykarbamidbehandlingen avbrytes.

Hydroksykarbamidbehandlingen kan deretter startes igjen med lavere dose (se pkt. 4.2).

Alvorlig anemi må korrigeres med fullbloderstatning før hydroksykarbamidbehandlingen kan starte. Hvis det oppstår anemi under behandlingen kan den korrigeres uten å avbryte hydroksykarbamid-behandlingen. Erytrocyttavvik, megaloblastisk erytropoiese, som er selvbegrensende, opptrer ofte tidlig i hydroksykarbamidbehandlingen. Den morfologiske forandringen likner pernisiøs anemi, men er ikke relatert til vitamin B12-mangel eller folsyremangel. Makrocytosen kan maskere utvikling av folsyremangel. Det anbefales å bestemme folsyre i serum regelmessig. Hydroksykarbamid kan også forsinke utskillingen av plasmajern og redusere utnyttelsesgraden av jern i erytrocytter, men later ikke til å forandre overlevelsestidene til de røde blodcellene.

Annet

Pasienter som har fått strålebehandling tidligere, kan få forverret strålingsbetenget erytem ved inntak av hydroksykarbamid.

Nedsatt nyre- og leverfunksjon

Hydroksykarbamid må brukes med forsiktighet hos pasienter med uttalt nedsatt nyrefunksjon.

Hydroksykarbamid kan være hepatotoksisk og leverfunksjonsverdiene må overvåkes under behandlingen.

Blodparametere for nedsatt nyre- og leverfunksjon må følges opp nøye, og hydroksykarbamid-behandlingen avbrytes hvis nødvendig. Hvis aktuelt kan hydroksykarbamidbehandlingen startes igjen på lavere dose.

Hiv-pasienter

Hydroksykarbamid skal ikke brukes i kombinasjon med antiretrovirale legemidler mot hiv-sykdom.

Det kan medføre terapivikt og toksisitet (i noen tilfeller fatalt) hos hiv-pasienter (se pkt. 4.3 og 4.5).

Sekundær leukemi og hudkreft

Hos pasienter som får langvarig behandling med hydroksykarbamid mot myeloproliferativ sykdom som f.eks. polycytemi, er det rapportert sekundær leukemi. I hvilken grad dette er avhengig av den underliggende sykdommen eller hydroksykarbamid er ikke kjent. Det er rapportert hudkreft hos pasienter som får langvarig behandling med hydroksykarbamid. Pasientene må rådes til å beskytte huden mot soleksponering. I tillegg må pasientene undersøke huden selv under behandlingen og etter seponering av behandlingen med hydroksykarbamid, samt undersøkes for sekundære maligniteter ved rutinemessig oppfølging.

Kutanøs vaskulitt

Kutan vaskulitisk toksisitet, inkludert vaskulitiske sår og koldbrann har oppstått hos pasienter med myeloproliferative sykdommer under behandling med hydroksykarbamid. Risikoen for vaskulitisk toksisitet øker hos pasienter som samtidig får eller tidligere har fått interferonbehandling. Fordelingen av disse vaskulitiske sårene og den progressive kliniske utvikling av den perifere vaskulitiske svikten som fører til digitale infarkt eller koldbrann, var markert forskjellig fra de vanlige hudsårene som vanligvis beskrives med hydroksykarbamid. På grunn av potensielt alvorlig klinisk resultat ved de kutane vaskulitiske sårene sett hos pasienter med myeloproliferativ sykdom, må hydroksykarbamid seponeres hvis slike sår oppstår.

Vaksinasjoner

Hvis hydroksykarbamid brukes samtidig med en levende virusvaksine, kan det øke replikasjonen av vaksineviruset og/eller forverre noen av bivirkningene av vaksineviruset fordi de normale forsvarsmekanismene kan være supprimert av hydroksykarbamid. Vaksinasjon med levende virusvaksine i en pasient som tar hydroksykarbamid kan føre til en alvorlig infeksjon. Pasientens antistoffrespons mot vaksinene kan bli svekket. Det bør ikke brukes levende vaksiner verken under behandlingen eller i seks måneder etter at behandlingen er ferdig. Individuelle spesialistråd bør søkes (se pkt. 4.5).

Leggsår

Hydroksykarbamid må brukes med forsiktighet til pasienter med leggsår. Leggsår er en vanlig komplikasjon av sigdcellesykdom, men har også blitt rapportert hos pasienter behandlet med hydroksykarbamid.

Karsinogenisitet

Hydroksykarbamid er utvetydig gentoksisk i mange testsystemer. Hydroksykarbamid antas å være et ikke-artsspesifikt karsinogen (se pkt. 5.3).

Sikker håndtering av oppløsningen

Foreldre og omsorgspersoner må ikke få hydroksykarbamid på huden eller slimhinnene. Hvis oppløsningen kommer i kontakt med huden eller slimhinnene, må den vaskes av umiddelbart og grundig med såpe og vann (se pkt. 6.6).

Hjelpestoffer

Dette legemidlet inneholder metylparahydroksybenzoat (E218) som kan forårsake allergiske reaksjoner (mulig først etter en stund).

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Tidligere eller samtidig strålebehandling eller cellegiftbehandling kan øke den myelosuppressive aktiviteten.

Bruk av hydroksykarbamid samtidig med andre myelosuppressive legemidler eller strålebehandling kan gi økt benmargssuppresjon, gastrointestinale forstyrrelser eller mukositt.

Hydroksykarbamid kan forverre et erytem som skyldes strålebehandling.

Pasientene må ikke behandles med hydroksykarbamid og antiretrovirale legemidler samtidig (se pkt. 4.3 og 4.4).

Både fatal og ikke-fatal pankreatitt har opptrådt hos hiv-infiserte pasienter under behandling med hydroksykarbamid og didanosin, med og uten stavudin.

Ved legemiddelovervåkning etter markedsføring er det rapportert hepatotoksisitet og fatal leversvikt hos hiv-infiserte pasienter som behandles med hydroksykarbamid og andre antiretrovirale legemidler. Fatale leverreaksjoner ble rapportert hyppigst hos pasienter behandlet med kombinasjonen hydroksykarbamid, didanosin og stavudin.

Perifer nevropati, i noen tilfeller alvorlig, ble rapportert hos hiv-infiserte pasienter som fikk hydroksykarbamid i kombinasjon med antiretrovirale legemidler, inkludert didanosin, med og uten stavudin (se pkt. 4.4).

Pasienter som ble behandlet med hydroksykarbamid i kombinasjon med didanosin, stavudin og indinavir fikk en median reduksjon i CD4-celler med omtrent 100/mm³.

Undersøkelser har vist at hydroksykarbamid interfererer med analysen av enzymene (urease, urikase og laktatdehydrogenase) som brukes til å bestemme urea, urinsyre og melkesyre, og dette gir falske forhøye verdier for disse hos pasienter som behandles med hydroksykarbamid.

Vaksinasjoner

Det er en økt risiko for alvorlige eller fatale infeksjoner ved samtidig bruk av levende vaksiner. Levende vaksiner anbefales ikke til immunsupprimerte pasienter.

Bruk av hydroksykarbamid samtidig med en levende virusvaksine kan øke replikasjonen av vaksineviruset og/eller kan forverre bivirkningene av vaksineviruset fordi normale forsvarsmekanismer kan være suppressert av hydroksykarbamidbehandlingen. Levende virusvaksine til en pasient som får hydroksykarbamid, kan føre til alvorlige infeksjoner. Generelt kan pasientens antistoffrespons på vaksinene bli svekket. Behandling med hydroksykarbamid og immunisering med levende virusvaksiner skal ikke gjøres samtidig, med mindre fordelene klart oppveier den potensielle risikoen (se pkt. 4.4).

Kutan vaskulitisk toksisitet, inkludert vaskulitiske sår og koldbrann, har oppstått hos pasienter med myeloproliferative sykdommer under behandling med hydroksykarbamid. Disse vaskulitiske toksisitetene er rapportert oftest hos pasienter som har fått eller får interferonbehandling (se pkt. 4.4).

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Fertile kvinner/prevensjon for menn og kvinner

Legemidler som påvirker DNA-syntesen slik som hydroksykarbamid, kan være potente mutagene substanser. Denne muligheten må vurderes nøye før dette legemidlet gis til mannlige eller kvinnelige pasienter som kan tenke seg å få barn.

Både kvinnelige og mannlige pasienter må anbefales å bruke prevensjon før og under behandlingen med hydroksykarbamid.

Graviditet

Studier på dyr har vist reproduksjonstoksisitet (se pkt. 5.3). Pasienter som behandles med hydroksykarbamid må gjøres oppmerksom på den risikoen for fosteret.

Det er en begrenset mengde data fra bruk av hydroksykarbamid hos gravide.

Hydroksykarbamid kan skade fosteret hvis det gis til en gravid kvinne. Derfor må det ikke gis til gravide pasienter.

Hvis mulig må pasienter som behandles med hydroksykarbamid og ønsker å få barn, seponere behandlingen 3 til 6 måneder før graviditeten.

Pasienten må rådes til å ta kontakt med lege umiddelbart ved mistanke om graviditet.

Amming

Hydroksykarbamid skilles ut i morsmelk hos mennesker. På grunn av risikoen for alvorlige bivirkninger på diende spedbarn, må ammingen avbrytes under behandling med hydroksykarbamid.

Fertilitet

Behandlingen kan påvirke fertiliteten til menn. Reversibel oligo- og azoospermi observeres svært ofte hos mennesker, men disse forstyrrelsene har også forbindelse med den underliggende sykdommen.

Det er sett redusert fertilitet hos hannrotter (se pkt. 5.3).

Helsepersonell må informere mannlige pasienter om muligheten for å bevare sædceller (nedfrysing) før behandlingen starter.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Hydroksykarbamid har liten påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Pasientene må frarådes å kjøre bil eller bruke maskiner hvis de opplever svimmelhet når de tar hydroksykarbamid.

4.8 Bivirkninger

Sikkerhetsprofilen til hydroksykarbamid ved sigdcellesykdom er fastslått på grunnlag av kliniske studier og bekreftet ved langtids kohortstudier med opp til 1903 voksne og barn over 2 år.

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

Benmargssuppresjon er den viktigste toksisiteten til hydroksykarbamid, og den er doseavhengig. Ved lave doser er det ofte rapportert mild, forbigående og reversibel cytopeni hos pasienter med sigdcellesykdom. Dette er som forventet basert på farmakologien til hydroksykarbamid, Hydroksykarbamid påvirker spermatogenesis, og oligospermi og azoospermi rapporteres svært ofte. Andre vanlige rapporterte bivirkninger inkluderer kvalme, forstoppelse, hodepine og svimmelhet. Bivirkninger som virker på huden og underhudsvevet som mørkere neglesenghud, tørr hud, hudsår og alopeci er tilbøyelig til å oppstå etter flere års daglig vedlikeholdsterapi. Leggsår rapporteres sjeldent og systemisk lupus erythematosus svært sjeldent.

Det er også alvorlig risiko for leukemi og, hos eldre, hudkreft, men frekvensen er ikke kjent.

Bivirkningstabell

Bivirkningene presenteres etter organklasser, foretrukket MedDRA-term og følgende frekvenskategorier: svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$), svært sjeldne ($< 1/10\ 000$) og ikke kjent (kan ikke estimeres ut ifra tilgjengelige data).

Tabell 1 Bivirkninger

Systemorganklasse	Hypighet	Bivirkning
Godartede, ondartede og uspesifiserte svulster (inkludert cyster og polypper)	Ikke kjent	Leukemi, hudkreft (eldre pasienter)
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	Svært vanlige	Benmargssuppresjon inkl. nøyтроpeni (< 1500/μl), retikulocytopeni (< 80 000/μl), makrocytose
	Vanlige	Trombocytopeni (< 80 000/μl), anemi (hemoglobin < 4,5 g/dl)
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	Ikke kjent	Vektøkning, vitamin D-mangel
Nevrologiske sykdommer	Vanlige	Hodepine, svimmelhet
Karsykdommer	Ikke kjent	blødninger
Gastrointestinale sykdommer	Vanlige	Kvalme, forstoppelse
	Mindre vanlige	Stomatitt, diaré, oppkast
	Ikke kjent	Gastrointestinale forstyrrelser, gastrointestinale sår, alvorlig hypomagnesemi
Sykdommer i lever og galleveier	Mindre vanlige	Forhøyede leverenzymerverdier, hepatotoksisitet
Hud- og underhudssykdommer	Vanlige	Hudsår, hyperpigmentering oralt, i negler og hud, tørr hud, alopeci
	Mindre vanlige	Utslett
	Sjeldne	Leggsår
	Svært sjeldne	Systemisk og kutan lupus erythematosus
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer	Svært vanlige	Oligospermi, azospermi
	Ikke kjent	Amenoré
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Ikke kjent	Feber

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Hvis det oppstår benmargssuppresjon, normaliserer hematologien seg vanligvis innen to uker etter seponering av hydroksykarbamid. Gradvis dosetitrering anbefales for å unngå alvorligere benmargssuppresjon (se pkt. 4.2).

Makrocytosen som skyldes hydroksykarbamid er ikke avhengig av vitamin B₁₂ eller folsyre. Anemien som forekommer ofte skyldes vanligvis infeksjon med parvovirus, milt- eller leversekvestrering eller nyresvikt.

Vektøkningen som man ser under behandling med hydroksykarbamid kan skyldes forbedret allmenntilstand.

Oligospermien og azospermien som skyldes hydroksykarbamid er vanligvis reversible, men må tas i betraktning hvis pasienten ønsker å få barn (se pkt. 5.3). Disse forstyrrelsene er også forbundet med den underliggende sykdommen.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via [det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V](#).

4.9 Overdosering

Symptomer

Akutt mukokutan toksisitet er rapportert hos pasienter som har fått hydroksykarbamid i en dose på flere ganger den anbefalte. Observasjoner er sår hud, fiolett erytem, ødem på handflater og fotsåler med påfølgende hudavskalling på hender og føtter, intens generalisert hyperpigmentering av huden og alvorlig akutt stomatitt.

Hos pasienter med sigdcellesykdom er det rapportert alvorlig beinmargssvikt fra isolerte tilfeller med overdose av hydroksykarbamid mellom 2 og 10 ganger den foreskrevne dosen (opp til 8,57 ganger maksimal anbefalt dose på 35 mg/kg/dag). Fordi effekten kan vare lenge, anbefales overvåking av blodtellingen i flere uker etter overdosen.

Behandling

Umiddelbar behandling består av mageskylling med påfølgende støttebehandling for det kardiorespiratoriske systemet, hvis nødvendig. Overvåk pasientenes vitale tegn, blod- og urinkjemi, nyre- og leverfunksjon og full blodtelling i minst 3 uker. Det kan være behov for å overvåke lengre. Blodoverføring, hvis nødvendig.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Antineoplastiske midler, andre antineoplastiske midler, ATC-kode: L01X X05

Virkningsmekanisme

Hydroksykarbamid er et oralt aktivt antineoplastisk legemiddel.

Virkningsmekanismen er ikke fullt ut kartlagt ennå, men hydroksykarbamid later til å forstyrre syntesen av DNA ved å fungere som en hemmer av ribonukleotidreduktase uten å påvirke syntesen av ribonukleinsyre eller protein.

En av virkningsmekanismene til hydroksykarbamid er å øke HbF-konsentrasjonen hos pasienter med sigdcellesykdom. HbF forstyrrer polymeriseringen av HbS (sigdhemoglobin) og hemmer dermed omdanningen av de røde blodcellene til sigdform. I alle kliniske studier er det påvist signifikant økning av HbF fra utgangspunktet etter bruk av hydroksykarbamid.

Nylig har hydroksykarbamid blitt påvist å være forbundet med generering av nitrogenmonoksid, noe som tyder på at nitrogenmonoksid stimulerer produksjonen av syklisk guanosinmonofosfat (cGMP), som så aktiverer en proteinkinase og øker produksjonen av HbF. Andre kjente farmakologiske effekter av hydroksykarbamid, som kan bidra til de gunstige virkningene på sigdcellesykdom, er reduksjon av nøytrofiltallet, økning i deformabilitet av sigdceller og endret adhesjon av røde blodceller til endotelium.

Klinisk effekt og sikkerhet

Evidens for hydroksykarbamids effekt til å redusere de vasookklusive komplikasjonene ved sigdcellesykdom hos pasienter over 2 år, kommer fra fire randomiserte kontrollerte studier (Charache *et al.* 1995 [MSH Study]; Jain *et al.* 2012, Ferster *et al.* 1996; Ware *et al.* 2015 [TWITCH]). Dessuten støttes funnene fra disse pivotale studiene av observasjonsstudier, inkludert noen langtidsoppfølgings studier.

Multisenterstudie med hydroksykarbamid ved sigdcelleanemi (MSH)

MSH-studien var en randomisert, dobbeltblindet multisenterstudie der hydroksykarbamid ble sammenliknet med placebo hos voksne med sigdcelleanemi (bare HbSS genotype) for å kunne redusere hyppigheten av smertekrisene. Totalt 299 deltakere ble randomisert, 152 til hydroksykarbamid og 147 til matchende placebo. Hydroksykarbamiddosen var lav fra starten (15 mg/kg/døgn) og ble økt med 5 mg/kg/døgn i intervaller på 12 uker inntil det oppsto mild benmargssuppresjon, med nøytropeni eller trombocytopeni som markør. Så snart blodtellingene var normalisert, ble behandlingen startet igjen med 2,5 mg/kg/døgn mindre enn den toksiske dosen.

Det var en statistisk signifikant forskjell mellom hydroksykarbamid-gruppen og placebogruppen i gjennomsnittlig årlig krisehyppighet (alle kriser), med gjennomsnittlig forskjell $-2,80$ (95 % konfidensintervall $-4,74$ til $-0,86$) ($p = 0,005$), og for kriser som krever sykehusopphold, gjennomsnittlig forskjell $-1,50$ (95 % konfidensintervall $-2,58$ til $-0,42$) ($p = 0,007$).

Studien viste også en økning i mediantiden fra behandlingsstart til den første smertefulle krisen (2,76 måneder i hydroksykarbamid-gruppen sammenliknet med 1,35 på placebo ($p = 0,014$)), andre smertefulle krise (6,58 måneder i hydroksykarbamid-gruppen sammenliknet med 4,13 måneder på placebo ($p < 0,0024$)), og tredje smertefulle krise (11,9 måneder i hydroksykarbamid-gruppen sammenliknet med 7,04 måneder på placebo ($p = 0,0002$)).

Hyppigheten av akutt brystsyndrom ble også redusert hos de som fikk hydroksykarbamid sammenliknet med placebo; RR 0,44 (95 % konfidensintervall 0,28 til 0,68) ($p < 0,001$). Tilsvarende reduksjon ble sett i hyppigheten av blodtransfusjoner, et surrogat for livstruende sykdom.

Hydroksykarbamid reduserte ikke hyppigheten av lever- eller miltsekvestrering sammenliknet med placebo.

I tråd med virkningsmekanismen til hydroksykarbamid viste MSH-studien også en statistisk signifikant økning av HbF (gjennomsnittlig forskjell 3,9 % (95 % konfidensintervall 2,69 til 5,11 ($p < 0,0001$)) og hemoglobinkonsentrasjon (gjennomsnittlig forskjell 0,6 g/dl (95 % konfidensintervall 0,28 til 0,92, $p < 0,0014$)) og lavere nivå av de hemolytiske markørene i gruppen som ble behandlet med hydroksykarbamid. MSH-studien viste høyere hematologisk toksisitet som førte til dosereduksjon i hydroksykarbamid-gruppen sammenliknet med placebo, men det var ingen infeksjoner relatert til nøytropeni eller blødningsepisoder relatert til trombocytopeni.

Pediatrik populasjon

*Overkryssning sammenliknet med placebo (Ferster *et al.* 1996)*

Det ble gjennomført en randomisert overkryssningsstudie med 25 barn og unge voksne (aldersintervall: 2 til 22 år) med homozygot sigdcelleanemi og alvorlige kliniske manifestasjoner (definert som > 3 vasookklusive kriser i året før studieinkludering og/eller med tidligere hjerneslag, akutt brystsyndrom, tilbakevendende kriser uten et krisefritt mellomrom, eller miltsekvestrering). Det primære resultatmålet i studien var antall og varighet av sykehusopphold. Pasientene ble tilfeldig tilordnet behandling med enten hydroksykarbamid først i 6 måneder, så placebo i 6 måneder, eller placebo først, så hydroksykarbamid i 6 måneder. Hydroksykarbamid ble gitt med startdose på 20 mg/kg/døgn. Dosen ble økt til 25 mg/kg/døgn hvis endringen i HbF var < 2 % etter 2 måneder. Dosen ble redusert med 50 % hvis det oppsto benmargstoksitet.

Studien viste at 16 av 22 pasienter (73 %) ikke trengte sykehusopphold for smerteepisoder når de ble behandlet med hydroksykarbamid, mot bare 3 av 22 (14 %) som ble behandlet med placebo. I tillegg ble gjennomsnittlig varighet av sykehusoppholdet redusert: 5,3 dager i hydroksykarbamid-gruppen og 15,2 dager i placebogruppen. Det ble ikke rapportert dødsfall i løpet av studien. Økt HbF og reduksjon i absolutt nøytrofittall ble rapportert i hydroksykarbamid-gruppen. Tilsvarende ble hemoglobin- og MCV-konsentrasjonen signifikant høyere etter seks måneders behandling, men

blodplatetallet og antallet hvite blodceller (WBC) sank signifikant i hydroksykarbamid-gruppen. Resultatene fra denne studien presenteres i tabell 2 og 3 nedenfor.

Tabell 2 Antall sykehusopphold og antall dager på sykehus per behandling (slått sammen for begge periodene) (Ferster et al., 1996)

	Hydroksykarbamid (n = 22)	Placebo (n = 22)
Antall sykehusopphold		
0	16	3
1	2	13
2	3	2
3	0	3
4	1	0
5	0	1
Antall dager på sykehus		
0	16	3
1–10	2	13
> 10	4	6
Intervall	0-19	0-104

Tabell 3 Gjennomsnittlige hematologiske verdier før og etter 6 måneders behandling med hydroksykarbamid (Ferster et al., 1996)

	Før hydroksykarbamid- behandlingen (gjennomsnitt ± s.a.)	Etter hydroksykarbamid- behandlingen (gjennomsnitt ± s.a.)	P-verdi
Hemoglobin (Hb) (g/dl)	8,1 ± 0,75	8,5 ± 0,83	Ikke signifikant
MCV (fl)	85,2 ± 9,74	95,5 ± 11,57	< 0,001
Gjennomsnittskonsentrasjon av hemoglobin i de røde blodcellene (MCHC) (%)	33,0 ± 2,08	32,3 ± 1,12	Ikke signifikant
Blodplater (×10⁹/l)	443,2 ± 189,1	386,7 ± 144,6	Ikke signifikant
WBC (×10⁹/l)	12,47 ± 4,58	8,9 ± 2,51	< 0,001
HbF (%)	4,65 ± 4,81	15,34 ± 11,3	< 0,001
Retikulocytter (%)	148,6 ± 53,8	102,7 ± 48,5	< 0,001

Lav fast dose av hydroksykarbamid til barn med sigdcellesykdom (Jain et al. 2012)

I en randomisert, dobbeltblindet placebokontrollert studie utført på et tertiær sykehus i India ble 60 barn (5–18 år gamle) med tre eller flere blodoverføringer eller vasookklusive kriser som krevde sykehusinnleggelse i året, randomisert til fast dose på 10 mg/mg hydroksykarbamid daglig (n=30) eller matchende placebo (n=30). Primærresultatet var lavere hyppighet av vasookklusive kriser per

pasient i året. Sekundærresultater inkluderte færre blodoverføringer og sykehusopphold og økte HbF-nivåer.

Etter 18 måneders behandling var det en signifikant forskjell i antall vasookklusive kriser mellom hydroksykarbamid-gruppen og placebogruppen, gjennomsnittlig forskjell $-9,60$ (95 % konfidensintervall $-10,86$ til $-8,34$) ($p < 0,00001$). Det var også signifikant forskjell mellom hydroksykarbamid- gruppen og placebogruppen for antall blodoverføringer, gjennomsnittlig forskjell $-1,85$ (95 % konfidensintervall $-2,18$ til $-1,52$) ($p < 0,00001$), i antall sykehusopphold, gjennomsnittlig forskjell $-8,89$ (95 % konfidensintervall $-10,04$ til $-7,74$) ($p < 0,00001$), i varigheten av sykehusoppholdene, gjennomsnittlig forskjell $-4,00$ døgn (95 % konfidensintervall $-4,87$ til $-3,13$) ($p < 0,00001$). Resultatene presenteres i tabell 4.

Denne studien viste også en statistisk signifikant økning i HbF- og Hb-konsentrasjonen og en reduksjon i hemolytiske markører for gruppen som ble behandlet med hydroksykarbamid.

Tabell 4 Sammenlikning av antall kliniske episoder før og etter intervensjon i hydroksykarbamid- og placebogruppene

Antall episoder/pasient/år	Hydroksykarbamid		Placebo		P- verdi ¹	P-verdi ²
	Før	Etter 18 måneder	Før	Etter 18 måneder		
Vasookklusive kriser	12,13 ± 8,56	0,6 ± 1,37	11,46 ± 3,01	10,2 ± 3,24	0,10	< 0,001
Blodoverføringer	2,43 ± 0,69	0,13 ± 0,43	2,13 ± 0,98	1,98 ± 0,82	0,25	< 0,001
Sykehusopphold	10,13 ± 6,56	0,70 ± 1,28	9,56 ± 2,91	9,59 ± 2,94		< 0,001

1. P-verdien gjelder sammenlikning mellom hydroksykarbamid og placebogruppene ved studiestart

2. P-verdien gjelder sammenlikning mellom hydroksykarbamid og placebogruppene etter 18 måneder

Primærprofylakse mot cerebrovaskulær sykdom (TWiTCH-studien)

TWiTCH (Transcranial Doppler (TCD) With Transfusions Changing to Hydroxyurea) var en randomisert, multisenter fase III klinisk studie finansiert av NHLBI, der 24 måneders standardbehandling (månedlig blodoverføring) ble sammenliknet med alternativ behandling (hydroksykarbamid) hos 121 barn i alderen 4–16 år med sigdcellesykdom og unormal TCD-hastighet (≥ 200 cm/s) som hadde fått regelmessige transfusjoner i minst 12 måneder og ikke hadde alvorlig vaskulopati, dokumentert klinisk hjerneslag eller transitorisk iskemisk anfall. Hovedmålet for studien var å undersøke om hydroksykarbamid kunne opprettholde TCD-hastigheten like effektivt som regelmessige blodoverføringer etter en forutgående periode med blodoverføringer. Forsøkspersonene som fikk standardbehandling ($n = 61$) fikk fortsatt månedlig blodoverføring for å holde HbS på 30 % eller under, mens de som fikk alternativ behandling ($n = 60$) etter å ha fått blodoverføringer i gjennomsnittlig 4,5 år ($\pm 2,8$), begynte på 10 mg/kg/døgn oralt hydroksykarbamid. Dette ble økt til den høyeste tolererte dosen for hver av deltakerne. Studien hadde en non-inferiority design med TCD-hastigheten etter 24 måneder som primært endepunkt, kontrollert for baseline-verdiene. Non-inferiority marginen var 15 cm/s. Ved den første planlagte interimanalysen ble non-inferiority vist, og sponsoren avsluttet studien. De endelige modellbaserte TCD-hastighetene var 143 cm/s (95 % konfidensintervall 140–146) hos barn som fikk standardtransfusjoner og 138 cm/s (95 % konfidensintervall 135–142) hos de som fikk hydroksykarbamid, med en forskjell på 4,54 cm/s (95 % 0,10–8,98). Non-inferiority ($p = 8,82 \times 10^{-16}$) og post-hoc superioritet ($p = 0,023$) ble vist. Den var ingen forskjell mellom behandlingsgruppene når det gjaldt livstruende nevrologiske episoder.

Jernoverskuddet forbedret seg mer i hydroksykarbamid-gruppen enn i transfusjonsgruppen, med en større gjennomsnittsendring i serumferritin (-1805 mot -38 ng/ml; $p < 0,0001$) og leverjernkonsentrasjonen (gjennomsnitt $-1,9$ mg/g tørrvekt lever; $p = 0,0011$).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Hydroksykarbamid absorberes lett fra mage-tarmkanalen etter oral administrasjon. Maksimal plasmakonsentrasjon nås innen 2 timer. Etter 24 timer er serumkonsentrasjonen så å si null. Biotilgjengeligheten er total eller nesten total hos kreftpasienter.

I sammenlignende biotilgjengelighetsstudie hos friske voksne frivillige forsøkspersoner (n=28) ble det vist at 500 mg hydroksykarbamid mikstur var bioekvivalent med 500 mg referanse kapsel, både når det gjelder maksimal plasmakonsentrasjon og areal under kurven. Det var en statistisk signifikant reduksjon i tid til maksimal plasmakonsentrasjon med hydroksykarbamid mikstur sammenliknet med referansen 500 mg kapsel (0,5 timer mot 0,75 timer, $p = 0,0467$). Dette tyder på raskere absorpsjonshastighet.

I en studie hos barn med sigdcellesykdom, har flytende formuleringer og kapselformuleringer gitt tilsvarende areal under kurven, maksimal plasmakonsentrasjon og halveringstid. Den største forskjellen i den farmakokinetiske profilen var en trend mot kortere tid til maksimal plasmakonsentrasjon etter inntak av flytende formulering sammenliknet med kapselformulering, men forskjellen var ikke statistisk signifikant (0,74 mot 0,97 timer, $p = 0,14$).

Distribusjon

Hydroksykarbamid distribueres raskt i kroppen, går over i cerebrospinalvæsken, opptrer i peritonealvæsken og ascites, og konsentreres i leukocytter og erytrocytter. Det estimerte distribusjonsvolumet av hydroksykarbamid er omtrent lik det totale kroppsvannet. Distribusjonsvolumet etter oral dosering av hydroksykarbamid er omtrent lik det totale kroppsvannet: verdier på 0,48–0,90 l/kg er rapportert for voksne, mens et populasjonsestimat på 0,7 l/kg er rapportert for barn. Graden av proteinbinding for hydroksykarbamid er ukjent.

Biotransformasjon

Det later til at metabolittene er nitroksyl, den tilsvarende karboksylsyren og nitrogenmonoksid, urea er også vist å være en metabolitt av hydroksykarbamid. Hydroksykarbamid 30, 100 og 300 mikroM metaboliseres ikke in vitro av cytokrom P450 i humane levermikrosomer. Ved konsentrasjoner fra 10 til 300 mikroM stimulerer ikke hydroksykarbamid ATPase-aktiviteten til rekombinant humant P-glykoprotein (P-gp) in vitro. Dette indikerer at hydroksykarbamid ikke er et P-gp-substrat. Det forventes derfor ingen interaksjon hvis det gis samtidig med stoffer som er substrat for cytokrom P450 eller P-gp.

Eliminasjon

Total clearance av hydroksykarbamid hos voksne pasienter med sigdcellesykdom er 0,17 l/t/kg. Den respektive verdien hos barn er tilsvarende 0,22 l/t/kg.

En signifikant andel av hydroksykarbamidet skilles ut gjennom ikke-renale mekanismer (hovedsakelig hepatisk). Hos voksne gjenfinnes omtrent 37 % av den orale dosen som uforandret legemiddel i urinen hvis nyrefunksjonen er normal. Hos barn er fraksjonen av uforandret hydroksykarbamid som skilles ut i urinen omtrent 50 %.

Hos voksne kreftpasienter ble hydroksykarbamid eliminert med en halveringstid på omtrent 2–3 timer. I en enkeltdosestudie hos barn med sigdcellesykdom ble den gjennomsnittlige halveringstiden rapportert å være 1,7 timer.

Eldre

Selv om det ikke er evidens for en alderseffekt på farmakokinetikk-farmakodynamikk forholdet, kan eldre pasienter være mer følsomme for effekten av hydroksykarbamid, og derfor bør man vurdere å innlede med en lavere startdose og mer forsiktig doseøkning. Det anbefales å følge blodverdiene nøye (se pkt. 4.2).

Nedsatt nyrefunksjon

Siden hydroksykarbamid skilles ut gjennom nyrene, må det vurderes å redusere dosen til pasienter med nedsatt nyrefunksjon. Nyrefunksjonens påvirkning på farmakokinetikken til hydroksykarbamid

ble vurdert i en åpent enkeltdosestudie hos voksne pasienter med sigdcellesykdom. Pasienter med normal nyrefunksjon (CrCl >90 ml/min), lett (CrCl 60–89 ml/min), moderat (CrCl 30–59 ml/min), alvorlig (CrCl 15–29 ml/min) nedsatt nyrefunksjon og nyresykdom i siste stadium (CrCl < 15 ml/min) fikk hydroksykarbamid som en enkeltdose på 15 mg/kg kroppsvekt. Hos pasienter med CrCl under 60 ml/min og pasienter med nyresykdom i siste stadium var den gjennomsnittlige eksponeringen for hydroksykarbamid omtrent 64 % høyere enn hos pasienter med normal nyrefunksjon. Det anbefales å redusere startdosen med 50 % for pasienter med CrCl < 60 ml/min (se pkt. 4.2 og 4.3). Det anbefales å følge opp blodverdiene til disse pasientene nøye.

Nedsatt leverfunksjon

Det foreligger ikke data som støtter en spesifikk dosejustering hos pasienter med nedsatt leverfunksjon, på grunn av sikkerhetsvurderinger er hydroksykarbamid kontraindisert til pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.3). Det anbefales å følge opp blodverdiene til pasienter med nedsatt leverfunksjon nøye.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Prekliniske toksisitetstudier har vist at de vanligst observerte effektene inkluderer benmargssuppresjon hos rotter, hunder og aper. Hos noen arter er det også sett kardiovaskulære og hematologiske effekter. Observasjoner på aper har også vist lymfatisk atrofi og degenerasjon av tynn- og tykktarmen. Toksikologiske studier har også vist testikkelatrofi med redusert spermatogenese og sædcelletall hos rotter og redusert testikkelvekt og sædcelletall også hos mus. Hos hunder er det registrert reversibel stans i spermatogenesisen.

Hydroksykarbamid er entydig gentoksisk og selv om det ikke er utført langvarige konvensjonelle karsinogenisitetstudier, antas det at hydroksykarbamid er et ikke-artsspesifikt karsinogen. Dette tyder på at det kan være en karsinogen risiko hos mennesker.

Hydroksykarbamid krysser placentabarrieren, som vist i dyr som har blitt eksponert for hydroksykarbamid under drektigheten. Embryotoksitet, manifestert som redusert føtal levedyktighet, lavere antall levendefødte i kullet og forsinket utvikling, er rapportert hos arter som omfatter mus, hamster, katt, hund og aper på doser tilsvarende human dose. Teratogene effekter viser seg som partiell ossifisert kraniebein, manglende øyehuler, hydrocefali, todelte sternumsegmenter og manglende korsryggvirvler.

Hydroksykarbamid gitt til hannrotter med 60 mg/kg kroppsvekt/døgn (omtrent det dobbelte av den vanlige maksimale humandosen) har ført til testikkelatrofi, redusert spermatogenese og signifikant redusert evnen til å befrukte hunner.

Generelt gir eksponering for hydroksykarbamid opphav til abnormiteter hos flere arter av forsøksdyr og påvirker reproduksjonsevnen både til hann- og hunndyr.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Xantangummi (E415)
Sukralose (E955)
Jordbærsmak
Metylparahydroksybenzoat (E218)
Natriumhydroksid (E524)
Renset vann

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

2 år.

Etter første åpning: 12 uker.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares i kjøleskap (2 °C – 8 °C).

6.5 Emballasje (type og innhold)

Ravgul glassflaske av type III glass med barnesikker lukning og åpningsindikator (HDPE med føring av ekspandert polyetylen) som inneholder 150 ml mikstur, oppløsning.

Hver pakke inneholder én flaske, en HDPE flaskeadapter og 2 doseringssprøyter av polyetylen (en rød sprøyte gradert til 3 ml og en hvit sprøyte gradert til 1 ml).

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Sikker håndtering

Alle som håndterer hydroksykARBAMID må vaske hendene før og etter at de gir en dose. For å redusere eksponeringsrisikoen bør foreldre og omsorgspersoner bruke engangshansker når de håndterer hydroksykARBAMID. Ikke rist flasken før doseringen, da det kan bli for mye luftbobler.

Kontakt med hydroksykARBAMID på huden eller slimhinnene må unngås. Hvis hydroksykARBAMID kommer i kontakt med huden eller slimhinnene, må det vaskes av umiddelbart og grundig med såpe og vann. Søl må tørkes vekk umiddelbart.

Kvinner som er gravide, planlegger å bli gravide eller ammer, skal ikke håndtere hydroksykARBAMID.

Foreldre/omsorgspersoner og pasienter må rådes til å oppbevare hydroksykARBAMID utilgjengelig for barn. Det kan være livsfarlig for barn å svelge det.

Hold flasken tett lukket for å beskytte legemidlet og redusere risikoen for tilfeldig søl.

Sprøytene skal skylles og vaskes med kaldt eller varmt vann og tørkes helt før de brukes igjen. Oppbevar sprøytene på et hygienisk sted sammen med legemidlet.

Avfallsbehandling

HydroksykARBAMID er cytotoxisk. Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/19/1366/001

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 01 juli 2019

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>

VEDLEGG II

- A. TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL
MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER
OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

A. TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirker(e) ansvarlig for batch release

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

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt begrenset forskriving (se vedlegg I: preparatomtale, pkt. 4.2).

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

- **Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR)**

Kravene for innsendelse av PSUR for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency).

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

- **Risikohåndteringsplan (RMP)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåking spesifisert i godkjent RMP som er presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency)
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det kommer fram ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko-profilen eller som følge av at en viktig milepel (legemiddelovervåking eller risikominimering) er nådd.

- **Andre risikominimeringsaktiviteter**

Før Xromi lanseres i hver av medlemsstatene, må innehaveren av markedsføringstillatelsen (MAH) inngå avtaler med de nasjonale ansvarlige myndighetene om innholdet og formatet til opplæringsprogrammet, inkludert kommunikasjonsmedier, distribusjonsformer og alle andre aspekter av programmet.

Opplæringsprogrammet har som mål å sørge for sikker og effektiv bruk av legemidlet, redusere færemomentene som omtales nedenfor og redusere bivirkningsbyrdene ved Xromi.

MAH skal sørge for at alt helsepersonell og pasienter/omsorgspersoner som ventes å forskrive og bruke Xromi i hver av medlemsstatene der Xromi markedsføres, har tilgang til/får den følgende opplæringspakken som skal distribueres gjennom fagorgan:

- Opplæringsmaterieil for leger
- Informasjonspakke for pasienter

Opplæringsmateriellet for leger skal inneholde:

- Preparatomtalen
- Veiledning for helsepersonell

Veiledningen for helsepersonell skal inneholde følgende nøkkelementer:

- indikasjon, dosering og dosejustering
- beskrivelse av sikker håndtering av Xromi, inkludert fare for feilmedisinering som skyldes bruk av to forskjellige doseringssprøyter
- advarsler om viktige faremomenter ved å bruke Xromi:
 - o overgang fra kapsler og tablettar til flytende formuleringer for pasientene
 - o behovet for prevensjonsmidler
 - o risiko for mannlig og kvinnelig fertilitet, potensiell risiko for foster og ved amming
 - o behandling av bivirkninger

Pasientinformasjonspakken skal inneholde:

- Pakningsvedlegg
- En veiledning for pasient/omsorgsperson

Veiledningen for pasient/omsorgsperson skal inneholde følgende nøkkelementer:

- indikasjon
- instruksjoner om korrekt og sikker bruk av legemidlet, inkludert klare instruksjoner om bruk av de to forskjellige doseringssprøytene for å unngå fare for feilmedisinering
- behovet for prevensjonsmidler
- risiko for mannlig og kvinnelig fertilitet, potensiell risiko for foster og ved amming

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJEN

KARTONG

1. LEGEMIDLETS NAVN

Xromi 100 mg/ml mikstur, oppløsning
hydroksykarbamid

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Én ml løsning inneholder 100 mg hydroksykarbamid.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder også: metyl parahydroksybenzoat (E218). Se pakningsvedlegg for mer informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD

Mikstur, oppløsning

Flaske
Flaskeadapter
3 og 12 ml doseringsprøyter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk.
Tas som anvist av lege, bruk vedlagte doseringsprøyte.
Skal ikke ristes.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

Cytostatikum: Forsiktig.

8. UTLØPSDATO

EXP:
Kastes 12 uker etter at den først er åpnet.
Åpnet dato: _____

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i kjøleskap.

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

Ubrukt legemiddel bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/19/1366/001

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot:

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLIVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Xromi

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC:
SN:
NN:

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJEN

FLASKEETIKETT

1. LEGEMIDLETS NAVN

Xromi 100 mg/ml mikstur, oppløsning
hydroksykarbamid

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Én ml løsning inneholder 100 mg hydroksykarbamid.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder også: metyl parahydroksybenzoat (E218). Se pakningsvedlegg for mer informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD

Mikstur, oppløsning

150 ml

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.

Oral bruk.

Tas som anvist av lege, bruk vedlagte doseringsprøyte.

Skal ikke ristes.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

Cytostatikum: Forsiktig.

8. UTLØPSDATO

EXP:

Kastes 12 uker etter at den først er åpnet.

Åpnet dato: _____

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i kjøleskap.

10. EVENTUELLE SPEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

Ubrukt legemiddel bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/19/1366/001

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot:

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLIVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT****17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE****18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER**

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

Xromi 100 mg/ml mikstur, oppløsning hydroksykarbamid

Les nøye igjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Hvis du har ytterligere spørsmål, kontakt lege, apotek eller sykepleier.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Xromi er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Xromi
3. Hvordan du bruker Xromi
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Xromi
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Xromi er og hva det brukes mot

Xromi inneholder virkestoffet hydroksykarbamid, som bremser veksten og nydannelsen av enkelte celler i beinmargen. Dette gjør at antallet røde og hvite blodceller og blodplater minsker. Ved sigdcellesykdom bidrar hydroksykarbamid også til å forhindre at røde blodceller omdannes til den unormale sigdformen.

Sigdcellesykdom er en arvelig blodsykdom som påvirker de skiveformede røde blodcellene. Noen celler blir unormale, stive og får en halvmåne- eller sigdform slik at du får blodmangel (sigdcelleanemi).

Sigdcellene kan også sette seg fast i blodårene og blokkere blodstrømmen. Dette kan føre til akutte smertekriser og organskader.

Xromi brukes til å forhindre komplikasjonene med blokkerte blodårer som skyldes sigdcellesykdom hos pasienter over 2 år. Xromi vil redusere antallet smertefulle kriser og sykehusopphold som skyldes sykdommen.

2. Hva du må vite før du bruker Xromi

Bruk ikke Xromi

- hvis du er allergisk overfor hydroksykarbamid eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).
- hvis du har alvorlig leversykdom
- hvis du har alvorlig nyresykdom
- hvis du har nedsatt produksjon av røde eller hvite blodceller eller blodplater (myelosuppresjon) som beskrevet i avsnitt 3, «Hvordan du bruker Xromi, oppfølging av behandlingen»
- hvis du er gravid eller ammer (se avsnittet «Graviditet, amming og fertilitet»)
- hvis du bruker antiretrovirale legemidler mot hiv, viruset som forårsaker aids.

Advarsler og forsiktighetsregler

Prøver og undersøkelser

Legen din vil ta blodprøver:

- for å undersøke blodcelletallene dine før og under behandling med Xromi
- for å sjekke leverfunksjonen din før og under behandling med Xromi
- for å sjekke nyrefunksjonen din før og under behandling med Xromi.

Diskuter med lege, apotek eller sykepleier før du bruker Xromi

- hvis du er ekstremt trøtt, svak eller kortpustet, som kan være symptomer på at du har for lavt antall røde blodceller (anemi)
- hvis du blør lett eller lett får blåmerker, som kan være symptomer på at du har for lavt antall blodplater
- hvis du har leversykdom (oppfølging kan være nødvendig)
- hvis du har nyresykdom (dosen må kanskje justeres)
- hvis du har sår på leggene
- hvis du har vitamin B12- eller folatmangel

Hvis du er usikker på om noe av dette gjelder deg, må du diskutere det med lege eller apotek før du bruker Xromi.

Det er rapportert hudkreft hos pasienter som får langtidsbehandling med hydroksykarbamid. Du må beskytte huden din mot sola og undersøke den selv grundig mens du behandles med hydroksykarbamid, og etter at du har sluttet med det. Legen vil også undersøke huden din ved rutinemessig oppfølging.

Barn

Ikke gi dette legemidlet til barn under 2 år. Det er sannsynligvis ikke trygt for dem.

Andre legemidler og Xromi

Rådfør deg med lege eller apotek hvis du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler.

Informer lege, sykepleier eller apotek, spesielt hvis du bruker noen av de følgende:

- andre legemidler som reduserer produksjonen av røde og hvite blodceller og blodplater (myelosuppressive legemidler)
- strålebehandling eller cellegift
- alle legemidler mot kreft, spesielt interferonbehandling – som gir større risiko for bivirkninger, som anemi, når de brukes sammen med Xromi
- antiretrovirale legemidler (som hemmer eller ødelegger et retrovirus, som for eksempel hiv), f.eks. didanosin, stavudin og indinavir (du kan miste mange hvite blodceller)
- levende vaksiner, f.eks. meslinger, kusma, rubella (MMR), vannkopper

Graviditet, amming og fertilitet

Rådfør deg med lege før du bruker Xromi hvis du planlegger å få barn. Dette gjelder både menn og kvinner. Xromi kan skade både sædceller og eggceller.

Du må ikke bruke Xromi hvis du er gravid. Du må slutte å bruke Xromi 3 til 6 måneder før du blir gravid, hvis mulig.

Kontakt legen din straks hvis du tror at du er gravid.

Det anbefales sterkt for både kvinnelige og mannlige pasienter å bruke sikker prevensjon.

Hvis du er en mannlig pasient som bruker Xromi og din partner blir gravid eller planlegger å bli gravid, vil legen diskutere de mulige fordelene og farene ved å fortsette med Xromi med deg.

Hydroksykarbamid, virkestoffet i Xromi, utskilles i morsmelk. Du må ikke amme mens du bruker Xromi. Rådfør deg med lege eller apotek.

Kjøring og bruk av maskiner

Xromi kan gjøre deg søvnig. Du må ikke kjøre bil eller bruke maskiner før du har snakket med legen din og det er fastslått at legemidlet ikke påvirker deg.

Xromi inneholder metylparahydroksybenzoat (E218)

Xromi inneholder metylparahydroksybenzoat (E218) som kan forårsake allergiske reaksjoner (mulig først etter en stund).

3. Hvordan du bruker Xromi

Bruk alltid dette legemidlet slik legen din eller apoteket har fortalt deg. Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker.

Behandlingen med Xromi skal alltid gjøres av en spesialistlege som har erfaring med behandling av blodsykdommer.

- Mens du bruker Xromi, vil legen regelmessig ta blodprøver. Dette er for å sjekke antallet og typene av celler i blodet ditt samt lever- og nyrefunksjonen.
- Disse prøvene kan bli tatt én gang i måneden fra starten og så hver 2.–3. måned, avhengig av dosen du får.
- Legen din kan justere Xromi-dosen din basert på disse prøvene.

Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker. Den vanlige startdosen for voksne, unge og barn over 2 år er 15 mg/kg hver dag, og den vanlige vedlikeholdsdosen er mellom 20 og 25 mg/kg. Legen vil forskrive den korrekte dosen for deg. Noen ganger kan legen endre Xromi-dosen, for eksempel basert på forskjellige prøver. Spør alltid lege eller sykepleier hvis du er usikker på hvilken dose du skal ta.

Xromi sammen med mat og drikke

Du kan ta dette legemidlet når som helst på dagen, både til et måltid eller utenom måltidene. Du må holde deg til den metoden du velger (med/uten mat), og tidspunktet bør være det samme fra dag til dag.

Eldre

Eldre kan være mer følsomme for virkningene av Xromi. Det kan hende at legen din må gi deg en lavere dose.

Hvis du har nyresykdom

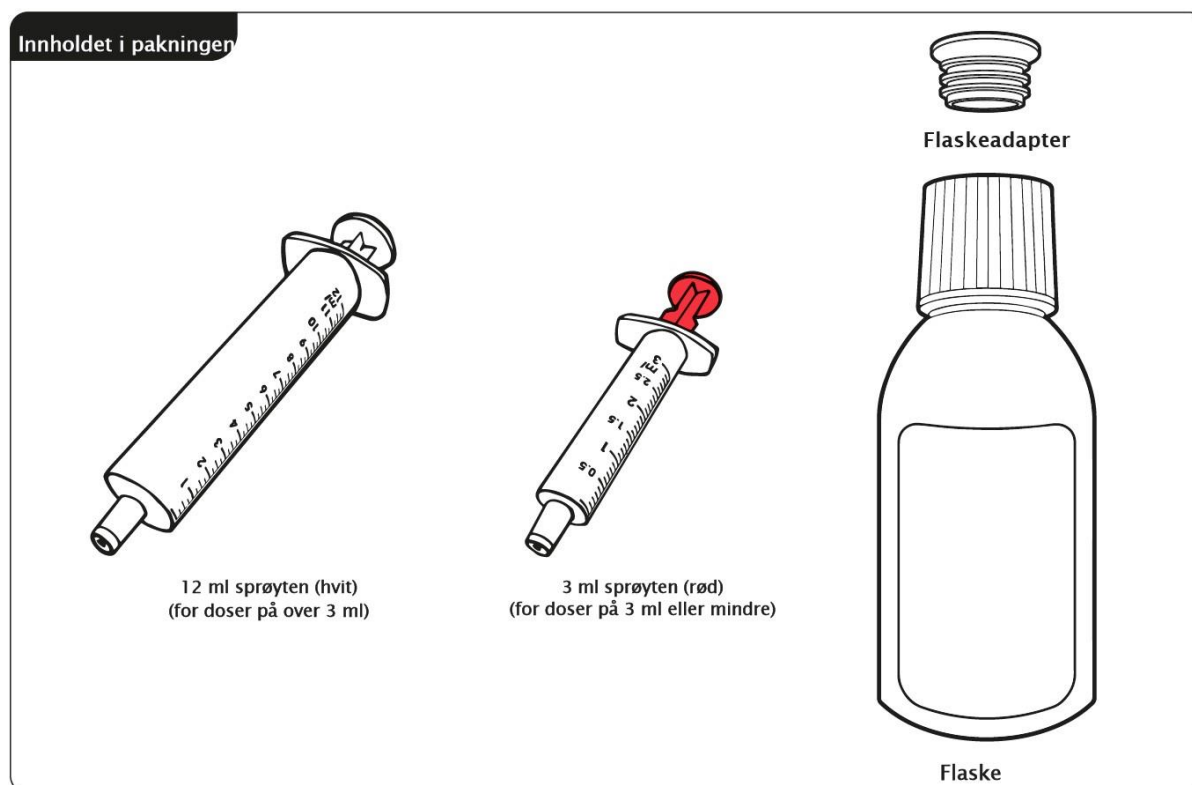
Det kan hende at legen din må gi deg en lavere dose.

Du skal ikke bruke Xromi hvis du har alvorlig nyresykdom.

Håndtering

Xromi-pakken inneholder en flaske mikstur, en kork, en flaskeadapter og to doseringsprøyter (en rød 3 ml-sprøyte og en hvit 12 ml-sprøyte). Bruk alltid disse sprøytene til å ta miksturen.

Innholdet i pakningen



Det er viktig å bruke den riktige doseringsprøyten til miksturen. Legen eller apoteket vil fortelle deg hvilken sprøyte du skal bruke basert på dosen som er foreskrevet.

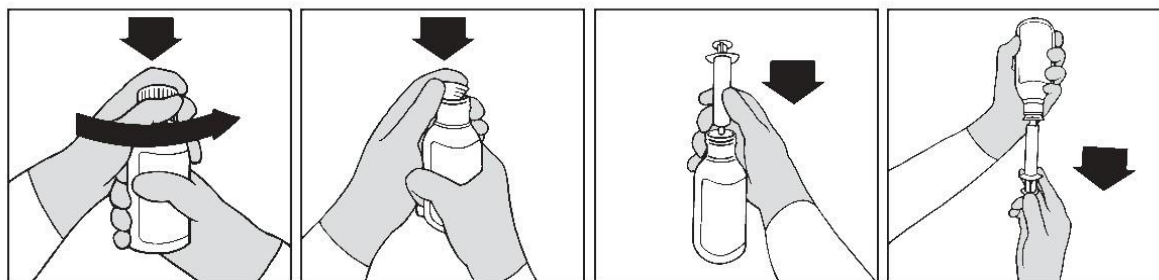
Den lille 3-ml sprøyten (rød), som er merket fra 0,5 ml til 3 ml, brukes til å måle opp doser på 3 ml eller mindre. Du skal bruke den hvis den totale mengden du må ta er mindre enn eller lik 3 ml (hver gradering på 0,1 ml inneholder 10 mg hydroksykarbamid.)

Den store 12-ml-sprøyten (hvit), som er merket fra 1 ml til 12 ml, brukes til å måle opp doser på over 3 ml. Du skal bruke den hvis den totale mengden du må ta er over 3 ml (hver gradering på 0,25 ml inneholder 25 mg hydroksykarbamid.)

Hvis du er en omsorgsperson eller en forelder som gir en dose, må du vaske hendene før og etter at du gir dosen. Tørk opp søl umiddelbart. Bruk engangshansker når du håndterer Xromi for å redusere eksponeringsfaren. Ikke rist flasken før du gir en dose, det kan føre til at det oppstår luftbobler.

Hvis Xromi kommer i kontakt med hud, øyne eller nese, må det vaskes av umiddelbart og grundig med såpe og vann.

Følg instruksjonene nedenfor når du bruker legemidlet:



1. Ta på deg engangshansker før du skal håndtere Xromi.
2. Ta av flaskekorken (**figur 1**) og skyv adapteren godt inn i flasketuten. La den sitte der så lenge du skal bruke flasken (**figur 2**).

3. Stikk spissen av doseringssprøyten inn i hullet på adapteren (**figur 3**). **Legen eller apoteket vil informere deg om hvilken sprøyte du skal bruke, enten 3 ml-sprøyten (rød sprøyte) eller 12 ml- sprøyten (hvit sprøyte) for å gi korrekt dose.**
4. Vend flasken opp ned (**figur 4**).
5. Trekk sprøytestempelet tilbake slik at miksturen trekkes ut fra flasken og inn i sprøyten. Trekk stempelet tilbake til det punktet på skalaen som svarer til den foreskrevne dosen (figur 4). Spør alltid lege eller sykepleier hvis du ikke er sikker på hvor mye legemiddel du skal trekke inn i sprøyten.
6. Vend flasken tilbake og ta sprøyten forsiktig ut av adapteren. Ikke hold den i stempelet.
7. Rett sprøytespissen forsiktig inn i munnen, mot innsiden av kinnet.
8. Trykk stempelet sakte og forsiktig inn igjen slik at du får en rolig sprut av legemidlet inn på innsiden av kinnet ditt, og svelg den. Stempelet skal IKKE trykkes kraftig inn og legemidlet skal IKKE sprøytes ned i halsen eller bak i munnen, ellers kan du få den i vrangstrupen.
9. Ta sprøyta ut av munnen.
10. Svelg dosen og skyll ned med litt vann slik at det ikke blir noe legemiddel igjen i munnen.
11. Sett korken på flasken igjen. La adapteren sitte på plass. Skru korken godt til.
12. Vask sprøyten med kaldt eller varmt vann fra springen og skyll den godt. Hold sprøyten under vann og trekk stempelet ut og inn flere ganger for å være sikker på at den er tom for rester. La den tørke helt før du bruker den samme sprøyten igjen til å dosere med. Oppbevar sprøyten på et hygienisk sted sammen med legemidlet.

Gjenta dette for hver dose etter instruksjon fra lege eller apotek.

Dersom du tar for mye av Xromi

Kontakt lege eller dra til sykehus umiddelbart hvis du tar mer Xromi enn du skal. Ta med deg legemiddelpakningen og dette pakningsvedlegget. De vanligste symptomene på overdose av Xromi er:

- rødhet i huden,
- ømme (berøring er smertefullt) og hovne håndflater og fotsåler etterfulgt av flassing på hender og føtter,
- sterk pigmentering av huden (lokale fargeforandringer)
- øm og hoven munn.

Dersom du har glemt å ta Xromi

Informert legen din. **Du må ikke ta en dobbelt dose som erstatning for en glemt dose.**

Dersom du avbryter behandling med Xromi

Ikke slutt å ta legemidlet uten å rådføre deg med lege. Spør lege eller apotek dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Snakk med legen din eller dra til sykehus snarest hvis du får noen av de følgende bivirkningene:

Svært vanlige: kan ramme mer enn 1 av 10 personer

- alvorlig infeksjon
- feber eller kuldegysninger
- trøtthet og/eller blekhet

Vanlige: kan ramme opptil 1 av 10 personer

- uforklarlige blåmerker (blodopphopning under huden) eller blødninger
- sår (åpen hudinfeksjon) på huden

Mindre vanlige: kan ramme opptil 1 av 100 personer

- gulfarging av huden eller det hvite i øynene (gulsott)

Sjeldne: kan ramme opptil 1 av 1000 personer

- sår på leggene

Svært sjeldne: kan ramme opptil 1 av 10 000 personer

- betennelse i huden som gir røde skjellede flekker, eventuelt sammen med leddsmerter

Her følger noen andre bivirkninger som ikke er omtalt ovenfor. Snakk med legen din hvis du er bekymret over noen av disse bivirkningene.

Svært vanlige: kan ramme mer enn 1 av 10 personer

- få eller ingen sædceller (azoospermi eller oligospermi)

Vanlige: kan ramme opptil 1 av 10 personer

- kvalme
- hodepine
- svimmelhet
- forstoppelse
- mørkere hud, negler og munn
- tørr hud
- hårtap

Mindre vanlige: kan ramme opptil 1 av 100 personer

- kløende rødt utslett på huden
- diaré
- oppkast
- inflammasjon eller sår i munnen
- forhøyede enzymverdier i leveren

Andre bivirkninger: kan ramme et ukjent antall personer

- isolerte tilfeller av blodkreft (leukemi)
- hudkreft hos eldre pasienter
- magesmerter eller halsbrann
- magesår
- feber
- uteblitt menstruasjon (amenoré)
- vektøkning
- vitamin-D mangel
- magnesiummangel
- blødninger

Melding av bivirkninger

Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via det nasjonale meldingssystemet som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger, bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Xromi

- Oppbevares utilgjengelig for barn. Det kan være livsfarlig for barn å svelge det.
- Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på esken og flasken etter EXP. Utløpsdatoen henviser til den siste dagen i den måneden.
- Når flasken først er åpnet, må ubrukt innhold kastes etter 12 uker.
- Oppbevares i kjøleskap (2 °C – 8 °C).
- Hold flasken tett lukket for å beskytte legemidlet og redusere risikoen for tilfeldig søl.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetningen av Xromi

Virkestoffet er hydroksykarbamid. Én ml løsning inneholder 100 mg hydroksykarbamid.

De andre innholdstoffene er xantangummi, sukralose (E955), jordbærsmak, metylparahydroksybenzoat (E218), natriumhydroksid og rensset vann. Se avsnitt 2, «Xromi inneholder metylparahydroksybenzoat».

Hvordan Xromi ser ut og innholdet i pakningen

Xromi er en klar, fargeløs til blekgul mikstur, oppløsning. Den leveres i glassflasker på 150 ml med barnesikker kork. Hver pakke inneholder én flaske, en flaskeadapter og 2 doseringssprøyter (en rød sprøyte gradert til 3 ml og en hvit sprøyte gradert til 12 ml).

Legen eller apoteket vil fortelle deg hvilken sprøyte du skal bruke basert på dosen som er anvist.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

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

Tilvirker

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

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu>