

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Xromi 100 mg/ml, roztwór doustny

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jeden mililitr roztworu zawiera 100 mg hydroksykarbamidu.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu

Jeden mililitr roztworu zawiera 0,5 mg hydroksybenzoesu metylu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór doustny.

Przezroczysty, lepki roztwór, bezbarwny do barwy jasnożółtej.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Xromi jest wskazany do stosowania w zapobieganiu powikłaniom zatorowym w naczyniach krwionośnych w przebiegu niedokrwistości sierpowatokrwinkowej u pacjentów w wieku powyżej 2 lat.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie hydroksykarbamidem powinien nadzorować lekarz lub inny przedstawiciel fachowego personelu medycznego mający doświadczenie w leczeniu pacjentów z niedokrwistością sierpowatokrwinkową.

Dawkowanie

Dawkowanie należy ustalić na podstawie masy ciała pacjenta (kg).

Zazwyczaj stosowana dawka początkowa hydroksykarbamidu wynosi 15 mg/kg mc. na dobę, a dawka podtrzymująca wynosi od 20 do 25 mg/kg mc. Dawka maksymalna wynosi 35 mg/kg mc. na dobę. Przez pierwsze 2 miesiące po rozpoczęciu leczenia co 2 tygodnie należy kontrolować pełną morfologię krwi z różnicowaniem krwinek białych w rozmazie krwi obwodowej i liczbą retikulocytów.

Należy dążyć do uzyskania docelowej liczby granulocytów obojętnochłonnych wynoszącej 2000 – 4000/ μ l, utrzymując jednocześnie liczbę płytek krwi >80 000/ μ l. Jeśli wystąpi neutropenia lub trombocytopenia, należy na pewien czas wstrzymać podawanie hydroksykarbamidu i co tydzień kontrolować pełną morfologię krwi z różnicowaniem krwinek białych. Po odtworzeniu prawidłowej liczby komórek krwi należy wznowić podawanie hydroksykarbamidu w dawce mniejszej o 5 mg/kg mc. na dobę od dawki podawanej przed wystąpieniem cytopenii.

Jeśli na podstawie wyników badań klinicznych i laboratoryjnych uzasadnione jest zwiększanie dawki, należy postępować w następujący sposób:

- Dawkę należy zwiększać o 5 mg/kg mc. na dobę co 8 tygodni.
- Dawkę należy nadal zwiększać do czasu uzyskania łagodnej supresji szpiku kostnego (bezwzględna liczba granulocytów obojętnochłonnych od 2 000 / μ l do 4 000 / μ l), maksymalnie do 35 mg/kg mc. na dobę.

- Podczas dostosowywania dawki należy kontrolować pełną morfologię krwi z różnicowaniem krwinek białych w rozmazie krwi obwodowej i liczbą retikulocytów co najmniej raz na 4 tygodnie.

Po ustaleniu maksymalnej tolerowanej dawki, laboratoryjne monitorowanie bezpieczeństwa powinno uwzględniać oznaczenia pełnej morfologii krwi z różnicowaniem krwinek białych, liczby retikulocytów oraz liczby płytek krwi co 2–3 miesiące.

Należy kontrolować liczbę krwinek czerwonych (RBC), średnią objętość krwinki czerwonej (MCV) oraz stężenie hemoglobiny płodowej (HbF) w celu wykrycia oznak stałej lub postępującej odpowiedzi laboratoryjnej. Jednak brak wzrostu wartości MCV, HbF lub obydwu z nich nie jest wskazaniem do przerwania leczenia, jeśli obserwuje się odpowiedź kliniczną u pacjenta (np. zmniejszenie częstości występowania bólu lub hospitalizacji).

Uzyskanie odpowiedzi klinicznej na leczenie hydroksykarbamidem może trwać od 3 do 6 miesięcy, dlatego przed rozważeniem przerwania leczenia z powodu niepowodzenia (w wyniku braku przestrzegania zaleceń dotyczących leczenia lub braku odpowiedzi na leczenie), konieczne jest podjęcie próby podawania leku w maksymalnej dawce tolerowanej przez 6 miesięcy.

Specjalne grupy pacjentów

Osoby w podeszłym wieku

Pacjenci w podeszłym wieku mogą być bardziej wrażliwi na mielosupresyjne działanie hydroksykarbamidu i może być konieczne podawanie leku w mniejszej dawce.

Zaburzenia czynności nerek

Wydalenie przez nerki stanowi drogę eliminacji, dlatego należy rozważyć zmniejszenie dawki hydroksykarbamidu u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. U pacjentów z klirensiem kreatyniny (CrCl) ≤ 60 ml/min należy zmniejszyć początkową dawkę hydroksykarbamidu o 50%. U tych pacjentów zaleca się ściśle monitorowanie parametrów krwi (patrz punkt 4.4).

Nie wolno podawać hydroksykarbamidu pacjentom z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (CrCl < 30 ml/min) (patrz punkty 4.3, 4.4 i 5.2).

Zaburzenia czynności wątroby

Nie ma danych potwierdzających konieczność specjalnego dostosowania dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby. U tych pacjentów zaleca się ściśle monitorowanie parametrów krwi. Ze względu na bezpieczeństwo hydroksykarbamid jest przeciwwskazany u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkty 4.3 i 4.4).

Dzieci w wieku poniżej 2 lat

Nie określono dotychczas skuteczności ani bezpieczeństwa stosowania hydroksykarbamidu u dzieci od urodzenia do 2 lat. Dane nie są dostępne.

Sposób podawania

Produkt leczniczy Xromi jest przeznaczony do stosowania doustnego.

W celu dokładnego odmierzenia zalecanej dawki roztworu doustnego załączone są dwie strzykawki dozujące (czerwona strzykawka z podziałką wyskalowaną do 3 ml i biała strzykawka z podziałką wyskalowaną do 12 ml). Zaleca się, aby przedstawiciel fachowego personelu medycznego poinstruował pacjenta lub opiekuna, której strzykawki należy użyć w celu podania prawidłowej objętości leku.

Mniejsza strzykawka o pojemności 3 ml (czerwona) z podziałką od 0,5 ml do 3 ml służy do odmierzania dawek mniejszych lub równych 3 ml. Zaleca się użycie tej strzykawki do podawania dawek mniejszych lub równych 3 ml (każda kreska podziałki oznaczająca 0,1 ml odpowiada 10 mg hydroksykarbamidu).

Większa strzykawką o pojemności 12 ml (biała) z podziałką od 1 ml do 12 ml służy do odmierzenia dawek większych niż 3 ml. Zaleca się użycie tej strzykawki do podawania dawek większych niż 3 ml (każda kreska podziałki oznaczająca 0,25 ml odpowiada 25 mg hydroksykarbamidu).

U osób dorosłych, które nie mają problemów z przełykaniem, odpowiednie i dogodniejsze mogą być stałe doustne postacie produktu.

Produkt leczniczy Xromi można przyjmować podczas posiłku lub po posiłku o dowolnej porze dnia, ale pacjenci powinni ustalić jedną metodę podawania i porę dnia.

Aby wspomóc dostarczenie do żołądka dokładnej i stałej dawki, każdą dawkę produktu Xromi należy popić wodą.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Ciężkie zaburzenia czynności wątroby (stopnia C wg klasyfikacji Childa-Pugha).

Ciężkie zaburzenia czynności nerek (klirens kreatyniny <30 ml/min).

Zakresy toksyczne zahamowania czynności szpiku opisane w punkcie 4.2.

Karmienie piersią (patrz punkt 4.6).

Ciąża (patrz punkt 4.6.).

Jednoczesne stosowanie przeciwretrowirusowych produktów leczniczych z powodu zakażenia HIV (patrz punkty 4.4 i 4.5).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Zahamowanie czynności szpiku kostnego

Przed leczeniem i wielokrotnie w trakcie leczenia należy określić całkowity stan hematologiczny pacjenta, w tym badanie szpiku kostnego (jeśli jest wskazane), a także czynność nerek oraz czynność wątroby. W razie stwierdzenia osłabienia czynności szpiku kostnego nie należy rozpoczynać leczenia hydroksykarbamidem.

Zaleca się stałe kontrolowanie wzrostu dzieci i młodzieży poddawanych leczeniu.

Należy regularnie kontrolować pełną morfologię krwi z różnicowaniem krwinek białych w rozmazie krwi obwodowej i liczbą retikulocytów (patrz punkt 4.2).

Hydroksykarbamid może spowodować zahamowanie czynności szpiku kostnego; na ogół jej pierwszym i najczęstszym objawem jest leukopenia. Trombocytopenia i niedokrwistość występują rzadziej i rzadko występują bez wcześniejszej leukopenii. Prawdopodobieństwo hamowania czynności szpiku kostnego jest większe u pacjentów, u których wcześniej stosowano radioterapię lub leki cytotoksyczne podawane w ramach chemioterapii przeciwnowotworowej; u takich pacjentów należy zachować ostrożność podczas stosowania hydroksykarbamidu. Po przerwaniu leczenia hydroksykarbamidem szybko następuje powrót do normy po zahamowaniu czynności szpiku kostnego.

Następnie można ponownie rozpocząć leczenie hydroksykarbamidem w mniejszej dawce (patrz punkt 4.2).

Przed rozpoczęciem leczenia hydroksykarbamidem należy wyrównać ciężką niedokrwistość przez przetoczenie krwi pełnej. Jeśli w trakcie leczenia wystąpi niedokrwistość, należy ją wyrównać bez przerywania terapii hydroksykarbamidem. Nieprawidłowe zmiany erytrocytów; erytropoeza megaloblastyczna, która ma charakter samoograniczający się, jest często obserwowana we wczesnej fazie leczenia hydroksykarbamidem. Zmiany morfologiczne przypominają niedokrwistość złośliwą, ale nie mają związku z niedoborem witaminy B₁₂ lub kwasu foliowego. Makrocytoza może maskować przypadkowe powstanie niedoboru kwasu foliowego; zaleca się regularne wykonywanie oznaczeń stężenia kwasu foliowego w surowicy. Hydroksykarbamid może również wydłużać klirens osoczowy żelaza i zmniejszać szybkość wykorzystania żelaza przez erytrocyty, ale prawdopodobnie nie zmienia czasu przeżycia czerwonych krwinek.

Inne

U pacjentów, u których w przeszłości stosowano radioterapię, może dojść do zaostrzenia rumienia popromiennego w przypadku podawania hydroksykarbamidu.

Zaburzenia czynności nerek i wątroby

Należy zachować ostrożność podczas stosowania hydroksykarbamidu u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek.

Hydroksykarbamid może mieć działanie hepatotoksyczne, dlatego podczas leczenia należy wykonywać kontrolne badania czynności wątroby.

Należy ściśle monitorować parametry krwi w celu wykrycia zaburzeń czynności nerek i wątroby, a w razie konieczności przerwać podawanie hydroksykarbamidu. W stosownych przypadkach należy wznowić leczenie hydroksykarbamidem w mniejszej dawce.

Pacjenci zakażeni HIV

Nie wolno stosować hydroksykarbamidu w skojarzeniu z lekami przeciwretrowirusowymi podawanymi z powodu zakażenia HIV. Może to spowodować niepowodzenie terapii i objawy toksyczności (w niektórych przypadkach powodujące zgon) u pacjentów zakażonych HIV (patrz punkty 4.3 i 4.5).

Wtórna białaczka i rak skóry

U pacjentów długotrwale leczonych hydroksykarbamidem z powodu zaburzeń mieloproliferacyjnych, takich jak policytemia, zgłaszano występowanie wtórnej białaczki. Nie wiadomo, czy białaczka jest wtórnym efektem stosowania hydroksykarbamidu, czy też jest związana z chorobą podstawową pacjenta. U pacjentów stosujących długotrwale hydroksykarbamid zgłaszano przypadki występowania raka skóry. Pacjentom należy zalecić ochronę skóry przed ekspozycją na słońce. Ponadto pacjenci powinni dokonywać samooceny skóry w trakcie leczenia hydroksykarbamidem i po jego zakończeniu. Należy także przeprowadzać badania przesiewowe na obecność wtórnych zmian nowotworowych podczas rutynowych wizyt kontrolnych.

Objawy toksyczności związane z zapaleniem naczyń skóry

U pacjentów z zaburzeniami mieloproliferacyjnymi podczas leczenia hydroksykarbamidem występowały objawy toksyczności związane z zapaleniem naczyń skóry, w tym owrzodzenia naczyniowe i zgorzel. Ryzyko wystąpienia objawów toksyczności związanych z zapaleniem naczyń jest zwiększone u pacjentów, którzy otrzymują jednocześnie interferon lub byli wcześniej leczeni interferonem. Rozmieszczenie tych owrzodzeń naczyniowych na palcach oraz postępujący charakter niewydolności naczyń obwodowych prowadzącej do martwicy lub zgorzeli palców były zdecydowanie inne niż w typowych owrzodzeniach skóry opisywanych na ogół w związku ze stosowaniem hydroksykarbamidu. Ze względu na potencjalnie ciężkie następstwa kliniczne naczyniowych owrzodzeń skóry zgłaszanych u pacjentów z chorobą mieloproliferacyjną należy przerwać stosowanie hydroksykarbamidu w razie pojawienia się tych owrzodzeń.

Szczepienia

Stosowanie hydroksykarbamidu jednocześnie ze szczepionką zawierającą żywe wirusy może zwiększyć replikację wirusów w szczepionce i (lub) nasilić niektóre działania niepożądane tych wirusów, ponieważ hydroksykarbamid może hamować prawidłowe mechanizmy obronne organizmu. Podanie pacjentowi przyjmującemu hydroksykarbamid szczepionki zawierającej żywe drobnoustroje może spowodować ciężkie zakażenie. Odpowiedź przeciwciał na szczepionki może być zmniejszona.

Należy unikać podawania szczepionek zawierających żywe drobnoustroje w trakcie leczenia oraz co najmniej przez sześć miesięcy po jego zakończeniu i zwrócić się po poradę do specjalisty w indywidualnych przypadkach (patrz punkt 4.5).

Owrzodzenie kończyn dolnych

Należy zachować ostrożność w przypadku stosowania hydroksykarbamidu u pacjentów z owrzodzeniem kończyn dolnych. Owrzodzenie kończyn dolnych są częstym powikłaniem

niedokrwiłości sierpowatokrwinkowej, ale zgłaszano je również u pacjentów leczonych hydroksykarbamidem.

Działanie rakotwórcze

Hydroksykarbamid wykazuje wyraźne działanie genotoksyczne w bardzo wielu badanych układach. Przypuszcza się, że hydroksykarbamid jest transgatunkowym czynnikiem rakotwórczym (patrz punkt 5.3).

Bezpieczny sposób obchodzenia się z roztworem

Rodzice i opiekunowie powinni unikać kontaktu hydroksykarbamidu ze skórą lub błoną śluzową. W przypadku kontaktu roztworu ze skórą lub błoną śluzową należy natychmiast dokładnie przemyć je wodą z mydłem (patrz punkt 6.6).

Substancje pomocnicze

Ten produkt leczniczy zawiera metylu parahydroksybenzoesan (E218), który może powodować reakcje alergiczne (możliwe reakcje typu późnego).

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Działanie mielosupresyjne może nasilić wcześniejsza lub jednoczesna radioterapia albo terapia cytotoksyczna.

Stosowanie hydroksykarbamidu jednocześnie z innymi produktami leczniczymi o działaniu mielosupresyjnym lub z radioterapią może nasilić zahamowanie czynności szpiku kostnego, zaburzenia żołądkowo-jelitowe lub zapalenie błon śluzowych. Hydroksykarbamid może zaostrzyć rumień spowodowany przez radioterapię.

U pacjentów nie wolno stosować jednocześnie hydroksykarbamidu i przeciwretrowirusowych produktów leczniczych (patrz punkty 4.3 i 4.4).

U pacjentów zakażonych HIV występowały zakończone zgonem i niezakończone zgonem przypadki zapalenia trzustki w trakcie leczenia hydroksykarbamidem i dydanozyną stosowaną jednocześnie ze stawudyną lub bez stawudyny.

W okresie nadzoru po wprowadzeniu produktu do obrotu zgłaszano toksyczny wpływ na wątrobę i niewydolność wątroby prowadzące do zgonu u pacjentów zakażonych HIV leczonych hydroksykarbamidem i innymi przeciwretrowirusowymi produktami leczniczymi. Zakończone zgonem incydenty wątrobowe zgłaszano najczęściej u pacjentów leczonych hydroksykarbamidem stosowanym w skojarzeniu z dydanozyną i stawudyną.

U pacjentów zakażonych HIV otrzymujących hydroksykarbamid w skojarzeniu z przeciwretrowirusowymi produktami leczniczymi, w tym dydanozyną stosowaną jednocześnie ze stawudyną lub bez stawudyny, zgłaszano występowanie neuropatii obwodowej, która w niektórych przypadkach była ciężka (patrz punkt 4.4).

U pacjentów leczonych hydroksykarbamidem w skojarzeniu z dydanozyną, stawudyną i indynawirem wykazano średnie zmniejszenie liczby komórek CD4 o około 100/mm³.

W badaniach wykazano, że hydroksykarbamid zakłóca przebieg analiz wykonywanych przy udziale enzymów (ureazy, urykazy i dehydrogenazy mleczanowej) stosowanych do oznaczania stężeń mocznika, kwasu moczowego i kwasu mlekowego, co powoduje fałszywie zawyżone wyniki tych oznaczeń u pacjentów leczonych hydroksykarbamidem.

Szczepienia

W przypadku jednoczesnego stosowania szczepionek zawierających żywe drobnoustroje ryzyko ciężkich lub śmiertelnych zakażeń jest zwiększone. Nie zaleca się podawania szczepionek zawierających żywe drobnoustroje pacjentom z obniżoną odpornością.

Zastosowanie hydroksykarbamidu jednocześnie ze szczepionką zawierającą żywe wirusy może zwiększyć replikację wirusów w szczepionce i (lub) nasilić działania niepożądane tych wirusów, ponieważ leczenie hydroksykarbamidem może hamować prawidłowe mechanizmy obronne organizmu. Podanie pacjentowi przyjmującemu hydroksykarbamid szczepionki zawierającej żywe

drobnoustroje może spowodować ciężkie zakażenia. Na ogół może dojść do zmniejszenia odpowiedzi przeciwciał na szczepionki. Leczenie hydroksykarbamidem i jednoczesna immunizacja szczepionkami zawierającymi żywe wirusy są możliwe tylko wówczas, gdy korzyści wyraźnie przeważają nad potencjalnymi zagrożeniami (patrz punkt 4.4).

U pacjentów z zaburzeniami mieloproliferacyjnymi podczas leczenia hydroksykarbamidem występowały objawy toksyczności związane z zapaleniem naczyń skóry, w tym owrzodzenia naczyniowe i zgorzel. Te objawy toksyczności związane z zapaleniem naczyń skóry zgłaszano najczęściej u pacjentów leczonych interferonem obecnie lub w przeszłości (patrz punkt 4.4).

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym, antykoncepcja u mężczyzn i kobiet

Produkty lecznicze wpływające na syntezę DNA, takie jak hydroksykarbamid, mogą być substancjami czynnymi o silnym działaniu mutagennym. Możliwość tę należy starannie rozważyć przed podaniem tego produktu leczniczego mężczyznom lub kobietom, którzy rozważają poczęcie dziecka. Zarówno mężczyznom, jak i kobietom, należy zalecić stosowanie środków antykoncepcyjnych przed leczeniem i w trakcie leczenia hydroksykarbamidem.

Ciąża

Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na rozrodczość (patrz punkt 5.3). Pacjentki stosujące hydroksykarbamid należy przestrzec przed teoretycznym zagrożeniem dla płodu.

Hydroksykarbamid podawany kobiecie w ciąży może działać szkodliwie na płód. Dlatego nie wolno go podawać pacjentkom w ciąży.

Pacjentki przyjmujące hydroksykarbamid, które chcą zajść w ciążę, powinny w miarę możliwości przerwać leczenie na 3 do 6 miesięcy przed zajściem w ciążę.

Pacjentkę należy pouczyć, aby niezwłocznie zgłosiła się do lekarza w przypadku podejrzenia ciąży.

Karmienie piersią

Hydroksykarbamid przenika do mleka ludzkiego. Ze względu na możliwość wystąpienia ciężkich działań niepożądanych u niemowląt karmionych piersią należy przerwać karmienie piersią w czasie przyjmowania hydroksykarbamidu.

Płodność

Leczenie może mieć niekorzystny wpływ na płodność u mężczyzn. U mężczyzn bardzo często obserwowano odwracalną oligospermię i azospermię, chociaż zaburzenia te są również związane z chorobą podstawową. U samców szczura obserwowano zaburzenia płodności (patrz punkt 5.3). Fachowy personel medyczny powinien poinformować mężczyzn o możliwości zachowania nasienia (kriokonserwacja) przed rozpoczęciem leczenia.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Hydroksykarbamid wywiera niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Należy zalecić pacjentom, aby nie prowadzili pojazdów ani nie obsługiwali maszyn, jeśli w czasie przyjmowania hydroksykarbamidu wystąpią u nich zawroty głowy.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Głównym toksycznym działaniem hydroksykarbamidu jest zależne od dawki zahamowanie czynności szpiku kostnego. Przy mniejszych dawkach u pacjentów z niedokrwistością sierpowatokrwinkową często zgłaszano występowanie łagodnych, przemijających i odwracalnych cytopenii, których można spodziewać się na podstawie właściwości farmakologicznych hydroksykarbamidu.

Hydroksykarbamid wpływa na spermatogenezę, dlatego bardzo często zgłaszano występowanie oligospermii i azospermii.

Do innych często zgłaszanych działań niepożądanych zalicza się także nudności, zaparcia, ból głowy i zawroty głowy.

Działania niepożądane dotyczące skóry i tkanki podskórnej, takie jak ciemniejsze zabarwienie łożyska paznokci, suchość skóry, owrzodzenie skóry i łysienie, zwykle występują po kilku latach długotrwałego, codziennego leczenia podtrzymującego. Zgłaszano rzadkie przypadki owrzodzenia kończyn dolnych i bardzo rzadkie przypadki tocznia rumieniowatego układowego.

Istnieje także poważne ryzyko wystąpienia białaczki, a u osób w podeszłym wieku raka skóry, chociaż częstość ich występowania jest nieznana.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Wykaz przedstawiono zgodnie z klasyfikacją układów i narządów MedDRA oraz częstością występowania według następujących kategorii: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$, $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Tabela 1: Działania niepożądane

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość występowania	Działanie niepożądane
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Nieznana	Zakażenie parwowirusem B19
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	Nieznana	Białaczka, nowotwory skóry (u pacjentów w podeszłym wieku)
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Bardzo często	Zahamowanie czynności szpiku kostnego, w tym neutropenia, retykulocytopenia, makrocytoza
	Często	Trombocytopenia, niedokrwistość
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Nieznana	Zwiększenie masy ciała, niedobór witaminy D
Zaburzenia układu nerwowego	Często	Ból głowy, zawroty głowy
Zaburzenia naczyniowe	Nieznana	Krwawienie
Zaburzenia żołądka i jelit	Często	Nudności, zaparcia
	Niezbyt często	Zapalenie jamy ustnej, biegunka, wymioty
	Nieznana	Zaburzenia żołądka i jelit, owrzodzenie przewodu pokarmowego, ciężka hipomagnezemia
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Niezbyt często	Zwiększona aktywność enzymów wątrobowych, hepatotoksyczność
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Często	Owrzodzenie skóry, przebarwienia błony śluzowej jamy ustnej, paznokci i skóry, suchość skóry, łysienie
	Niezbyt często	Wysypka
	Rzadko	Owrzodzenie kończyn dolnych
	Bardzo rzadko	Toczeń rumieniowaty układowy i skórny
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Bardzo często	Oligospermia, azoospermia
	Nieznana	Brak miesiączki
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania:	Nieznana	Gorączka

Opis wybranych działań niepożądanych

W przypadku zahamowania czynności szpiku kostnego powrót do normy parametrów hematologicznych zwykle następuje w ciągu dwóch tygodni po odstawieniu hydroksykarbamid. Zaleca się stopniowe zwiększanie dawki, aby uniknąć poważnego zahamowania czynności szpiku kostnego (patrz punkt 4.2).

Makrocytoza spowodowana przez hydroksykarbamid nie zależy od witaminy B12 ani kwasu foliowego. Często obserwowana niedokrwistość była głównie spowodowana zakażeniem parwowirusem lub sekwestracją śledziony.

Zwiększenie masy ciała obserwowane w czasie leczenia hydroksykarbamidem może być efektem poprawy ogólnego stanu zdrowia.

Spowodowane przez hydroksykarbamid oligospermia i azoospermia są na ogół przemijające, ale należy wziąć je pod uwagę, jeśli mężczyzna chce zostać ojcem (patrz punkt 5.3). Zaburzenia te są również związane z chorobą podstawową.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V.

4.9 Przedawkowanie

Objawy

Zgłaszano występowanie objawów ostrej toksyczności skórno-śluzówkowej u pacjentów otrzymujących hydroksykarbamid w dawkach kilkakrotnie większych od zalecanych. Obserwowano bolesność, fioletowy rumień, obrzęk dłoni i podeszew stóp, a następnie złuszczenie się skóry rąk i stóp, silne uogólnione przebarwienie skóry oraz ciężkie ostre zapalenie błony śluzowej jamy ustnej. U pacjentów z niedokrwistością sierpowatokrwinkową neutropenię zgłaszano w pojedynczych przypadkach przedawkowania hydroksykarbamidu (w dawkach 1,43- oraz 8,57 razy większych od maksymalnej zalecanej dawki wynoszącej 35 mg/kg masy ciała na dobę).

Leczenie

Natychmiastowe leczenie obejmuje płukanie żołądka, a następnie zastosowanie w razie konieczności leczenia wspomagającego czynność układu krążenia i oddechowego. U pacjentów należy monitorować parametry życiowe, parametry biochemiczne krwi i moczu, czynność nerek i wątroby oraz pełną morfologię krwi przez co najmniej 3 tygodnie. Konieczne może być monitorowanie przez dłuższy czas. W razie potrzeby należy przetoczyć krew.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwnowotworowe, inne leki przeciwnowotworowe, kod ATC: L01XX05.

Mechanizm działania

Hydroksykarbamid jest lekiem przeciwnowotworowym aktywnym po podaniu doustnym. Chociaż mechanizm działania nie został dotychczas jasno określony, hydroksykarbamid prawdopodobnie zakłóca proces syntezy DNA, działając jak inhibitor reduktazy rybonukleotydowej, a jednocześnie nie wpływa na syntezę kwasu rybonukleinowego ani białek.

Jednym z mechanizmów działania hydroksykarbamidu jest zwiększenie stężenia HbF u pacjentów z niedokrwistością sierpowatokrwinkową. HbF zakłóca polimeryzację HbS (hemoglobina sierpowata) i w ten sposób hamuje powstawanie sierpowatych krwinek czerwonych. We wszystkich badaniach klinicznych stwierdzono znaczące zwiększenie stężenia HbF po zastosowaniu hydroksykarbamidu w stosunku do wartości początkowej.

Niedawno wykazano, że stosowanie hydroksykarbamidu jest związane z wytwarzaniem tlenu azotu, co sugeruje, że tlenek azotu pobudza wytwarzanie cyklicznego monofosforanu guanozyny (ang. cyclic guanosine monophosphate, cGMP), który następnie aktywuje kinazę białkową i zwiększa wytwarzanie HbF. Do innych znanych działań farmakologicznych hydroksykarbamidu, które mogą przyczyniać się do jego korzystnego wpływu w niedokrwistości sierpowatokrwinkowej, zalicza się

zmniejszenie liczby granulocytów obojętnochłonnych, poprawę odkształcalności sierpowatych krwinek czerwonych oraz zmianę sposobu przylegania krwinek czerwonych do śródbłonka.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Dowody na skuteczność hydroksykarbamidu w zmniejszaniu powikłań zatorowych w naczyniach krwionośnych występujących w przebiegu niedokrwistości sierpowatokrwińkowej u pacjentów w wieku powyżej 2 lat pochodzą z czterech randomizowanych badań z grupą kontrolną (Charache *et al* 1995 [badanie MSH]; Jain *et al* 2012, Ferster *et al* 1996; Ware *et al* 2015 [TWiTCH]). Ponadto wyniki tych kluczowych badań potwierdzono w badaniach obserwacyjnych, w tym w niektórych z długookresową obserwacją kontrolną.

Wieloośrodkowe badanie działania hydroksykarbamidu w niedokrwistości sierpowatokrwińkowej (MSH)

Badanie MSH było wieloośrodkowym, randomizowanym badaniem z podwójnie ślepą próbą, którym porównywano stosowanie hydroksykarbamidu z placebo u osób dorosłych z niedokrwistością sierpowatokrwińkową (tylko z genotypem HbSS) w celu zmniejszenia częstości występowania przełomów bólowych. Do badania losowo przydzielono łącznie 299 uczestników; 152 do grupy leczonej hydroksykarbamidem i 147 do grupy otrzymującej odpowiadające mu placebo. Rozpoczęto podawanie hydroksykarbamidu w małej dawce (15 mg/kg mc. na dobę), którą zwiększano co 12 tygodni o 5 mg/kg mc. na dobę do czasu uzyskania łagodnego zahamowania czynności szpiku kostnego, ocenianego na podstawie neutropenii lub trombocytopenii. Po odtworzeniu liczby komórek krwi wznowiono leczenie dawką o 2,5 mg/kg mc. na dobę mniejszą od dawki toksycznej. Między grupą leczoną hydroksykarbamidem a grupą otrzymującą placebo wykazano statystycznie istotną różnicę dotyczącą średniego rocznego odsetka przełomów (wszystkie przełomy), średnia różnica -2,80 (95% CI od -4,74 do -0,86) ($p = 0,005$); oraz przełomów wymagających hospitalizacji, średnia różnica -1,50 (95% CI od -2,58 do -0,42) ($p = 0,007$).

W badaniu wykazano również wydłużenie mediany czasu, jaki upływał od daty rozpoczęcia leczenia do momentu wystąpienia pierwszego przełomu bólowego (2,76 miesiąca w grupie leczonej hydroksykarbamidem w porównaniu z 1,35 miesiąca w grupie placebo ($p = 0,014$), drugiego przełomu bólowego (6,58 miesiąca w grupie leczonej hydroksykarbamidem w porównaniu z 4,13 miesiąca w grupie placebo ($p < 0,0024$) oraz trzeciego przełomu bólowego (11,9 miesiąca w grupie leczonej hydroksykarbamidem w porównaniu z 7,04 miesiąca w grupie placebo ($p = 0,0002$)).

Zmniejszony był także odsetek ostrych zespołów niedokrwistości sierpowatej (ang. acute chest syndrome, ACS) u osób przyjmujących hydroksykarbamid w porównaniu z osobami otrzymującymi placebo; RR 0,44 (95% CI od 0,28 do 0,68) ($p < 0,001$). Odnotowano podobne zmniejszenie odsetka przetoczeń krwi traktowanego jako substytut leczenia choroby zagrażającej życiu. Hydroksykarbamid nie spowodował zmniejszenia odsetka sekwestracji wątroby ani śledziony w porównaniu z placebo.

Zgodnie z mechanizmem działania hydroksykarbamidu, w badaniu MSH wykazano również statystycznie istotne zwiększenie wartości HbF (średnia różnica 3,9% (95% CI od 2,69 do 5,11; $p < 0,0001$) i stężenia hemoglobiny (średnia różnica 0,6 g/dl (95% CI od 0,28 do 0,92; $p < 0,0014$) oraz zmniejszenie wartości markerów hemolizy w grupach leczonych hydroksykarbamidem. W badaniu MSH stwierdzono nasilenie objawów toksyczności hematologicznej prowadzące do zmniejszenia dawki w grupie leczonej hydroksykarbamidem w porównaniu z placebo, ale nie odnotowano żadnych przypadków zakażeń związanych z neutropenią ani epizodów krwawienia z powodu trombocytopenii.

Dzieci i młodzież

Badanie porównawcze z placebo w układzie naprzemiennym (Ferster et al 1996)

Przeprowadzono randomizowane badanie w układzie naprzemiennym z udziałem 25 dzieci i młodych osób dorosłych (w wieku od 2 do 22 lat) z homozygotyczną postacią niedokrwistości sierpowatokrwińkowej i ciężkimi objawami klinicznymi (zdefiniowanymi jako >3 zatory naczyniowe rocznie przed przystąpieniem do badania i (lub) z przebytych udarem mózgu w wywiadzie, ostrym zespołem niedokrwistości sierpowatej, nawracającymi przełomami bez okresów przerwy albo sekwestracją śledziony). Pierwszorzędownym punktem końcowym w tym badaniu była liczba i czas trwania hospitalizacji. Pacjentów losowo przydzielono do grupy otrzymującej najpierw hydroksykarbamid przez 6 miesięcy, a potem placebo przez 6 miesięcy albo do grupy otrzymującej

najpierw placebo, a następnie hydroksykarbamid przez 6 miesięcy. Hydroksykarbamid podawano w dawce początkowej wynoszącej 20 mg/kg mc. na dobę. Dawkę tę zwiększano do 25 mg/kg mc. na dobę, jeśli po upływie 2 miesięcy zmiana wartości HbF wyniosła <2%. Dawkę zmniejszano o 50% z powodu objawów toksyczności dotyczących szpiku kostnego.

W badaniu odnotowano, że hospitalizacji z powodu epizodów bólu nie wymagało 16 spośród 22 (73%) pacjentów podczas leczenia hydroksykarbamidem i tylko 3 spośród 22 (14%) pacjentów w czasie przyjmowania placebo. Ponadto wykazano skrócenie średniego czasu pobytu w szpitalu; 5,3 dnia w grupie leczonej hydroksykarbamidem i 15,2 dnia w grupie placebo. W badaniu nie zgłoszono żadnych zgonów. W grupie leczonej hydroksykarbamidem stwierdzono zwiększenie wartości HbF i zmniejszenie bezwzględnej liczby granulocytów obojętnochłonnych. Podobnie po sześciu miesiącach leczenia w grupie leczonej hydroksykarbamidem istotnie zwiększyło się stężenie hemoglobiny i wartość MCV, a istotnie zmniejszyła się liczba płytek krwi i krwinek białych (WBC). Wyniki tego badania przedstawiono poniżej w tabelach 2 i 3.

Tabela 2: Liczba hospitalizacji i liczba dni pobytu w szpitalu w zależności od schematu leczenia (obydwa okresy łącznie) (Ferster et al, 1996)

	Hydroksykarbamid (n = 22)	Placebo (N = 22)
Liczba hospitalizacji		
0	16	3
1	2	13
2	3	2
3	0	3
4	1	0
5	0	1
Liczba dni pobytu w szpitalu		
0	16	3
1 – 10	2	13
> 10	4	6
Przedział	0-19	0-104

Tabela 3: Średnie wartości parametrów hematologicznych przed leczeniem i po 6 miesiącach leczenia hydroksykarbamidem (Ferster et al, 1996)

	Przed leczeniem hydroksykarbamidem (wartość średnia ± SD)	Po leczeniu hydroksykarbamidem (wartość średnia ± SD)	Wartość p
Stężenie hemoglobiny (Hb) (g/dl)	8,1 ± 0,75	8,5 ± 0,83	Nieistotna
MCV (fl)	85,2 ± 9,74	95,5 ± 11,57	<0,001
Średnie stężenie hemoglobiny w krwince (MCHC) (%)	33,0 ± 2,08	32,3 ± 1,12	Nieistotna
Liczba płytek krwi (×10⁹/l)	443,2 ± 189,1	386,7 ± 144,6	Nieistotna
WBC (×10⁹/l)	12,47 ± 4,58	8,9 ± 2,51	<0,001
HbF (%)	4,65 ± 4,81	15,34 ± 11,3	<0,001
Retykulocyty (%)	148,6 ± 53,8	102,7 ± 48,5	<0,001

Hydroksykarbamid podawany w małej stałej dawce u dzieci z niedokrwistością sierpowatokrwinkową (Jain et al 2012)

W randomizowanym badaniu z podwójnie ślepą próbą i grupą kontrolną placebo przeprowadzonym w szpitalu trzeciego poziomu referencyjnego w Indiach 60 dzieci (w wieku 5–18 lat), u których rocznie wykonywano co najmniej trzy przetoczenia krwi lub występowały co najmniej trzy zatory naczyniowe wymagające hospitalizacji, przydzielono losowo do grupy leczonej hydroksykarbamidem podawanym w stałej dawce 10 mg/kg mc. na dobę (n=30) lub do grupy otrzymującej placebo (n=30).

Pierwszorzędownym punktem końcowym było zmniejszenie częstości występowania zatorów naczyniowych przypadającej na pacjenta na rok. Drugorzędownymi punktami końcowymi były: zmniejszenie częstości przetoczeń krwi i hospitalizacji oraz zwiększenie stężenia HbF.

Po 18 miesiącach leczenia wykazano istotną różnicę w liczbie epizodów zatorów naczyniowych między grupą leczoną hydroksykarbamidem a grupą placebo, średnia różnica -9,60 (95% CI od -10,86 do -8,34) (p <0,00001). Wykazano również istotną różnicę między grupą leczoną hydroksykarbamidem a grupą placebo dotyczącą liczby przetoczeń krwi, średnia różnica -1,85 (95% CI od -2,18 do -1,52) (p <0,00001); liczby hospitalizacji, średnia różnica -8,89 (95% CI od -10,04 do -7,74) (p <0,00001); oraz czasu trwania hospitalizacji, średnia różnica -4,00 dni (95% CI od -4,87 do -3,13) (p <0,00001). Wyniki przedstawiono w tabeli 4.

W badaniu wykazano także statystycznie istotne zwiększenie stężenia HbF i stężenia Hb oraz zmniejszenie wartości markerów hemolizy w grupach leczonych hydroksykarbamidem.

Tabela 4: Porównanie liczby zdarzeń klinicznych występujących przed interwencją i po interwencji w grupie leczonej hydroksykarbamidem i w grupie placebo

Liczba zdarzeń przypadających na pacjenta na rok	Hydroksykarbamid		Placebo		Wartość p ¹	Wartość p ²
	Przed interwencją	Po 18 miesiącach	Przed interwencją	Po 18 miesiącach		
Zatory naczyniowe	12,13 ± 8,56	0,6 ± 1,37	11,46 ± 3,01	10,2 ± 3,24	0,10	<0,001
Przetoczenia krwi	2,43 ± 0,69	0,13 ± 0,43	2,13 ± 0,98	1,98 ± 0,82	0,25	<0,001
Hospitalizacje	10,13 ± 6,56	0,70 ± 1,28	9,56 ± 2,91	9,59 ± 2,94		<0,001

¹ Wartość p dotyczy porównania między grupą leczoną hydroksykarbamidem a grupą otrzymującą placebo w punkcie początkowym badania

² Wartość p dotyczy porównania między grupą leczoną hydroksykarbamidem a grupą otrzymującą placebo po upływie 18 miesięcy

Pierwotna profilaktyka udaru mózgu (badanie TWiTCH)

Badanie zatytułowane „Transcranial Doppler (TCD) with Transfusions Changing to Hydroxycarbamide (TWiTCH)” było finansowanym przez NHLBI wielośrodkowym, randomizowanym badaniem klinicznym fazy III. W badaniu tym porównywano prowadzone przez 24 miesiące standardowe leczenie (przetoczenia krwi wykonywane raz w miesiącu) z terapią alternatywną (hydroksykarbamid) u 121 dzieci w wieku 4–16 lat z niedokrwistością sierpowatokrwinkową i nieprawidłowymi wartościami szybkości przepływu w przezczaszkowym badaniu dopplerowskim (TCD) (≥ 200 cm/s), u których co najmniej przez 12 miesięcy przewlekłe przetaczano krew i nie stwierdzono ciężkiej waskulopatii, udokumentowanego klinicznego udaru mózgu ani przemijających napadów niedokrwiniowych. Głównym celem tego badania było sprawdzenie, czy stosowanie hydroksykarbamidu może spowodować utrzymanie szybkości przepływów w TCD po początkowym okresie leczenia przetoczeniami krwi równie skutecznie, jak przewlekłe przetaczanie krwi.

U osób przydzielonych do standardowego leczenia (n = 61) nadal wykonywano co miesiąc przetoczenia krwi, aby utrzymać wartość HbS na poziomie 30% lub mniejszym, natomiast u osób przydzielonych do leczenia alternatywnego (n = 60) po leczeniu przetoczeniami krwi prowadzonym średnio przez 4,5 roku ($\pm 2,8$) rozpoczęto podawanie hydroksykarbamidu doustnie w dawce 20 mg/kg mc. na dobę, którą zwiększono u każdego pacjenta do maksymalnej tolerowanej przez niego dawki. To badanie zaplanowano tak, by wykazać nie gorszą skuteczność (*non-inferiority*), przy czym pierwszorzędownym punktem końcowym była szybkość przepływów w TCD po 24 miesiącach

leczenia, kontrolowana względem wartości początkowych (z okresu rekrutacji). Margines nie gorszej skuteczności wynosił 15 cm/s. Podczas pierwszej zaplanowanej analizy okresowej wykazano nie gorszą skuteczność i sponsor zakończył badanie. Końcowe modelowe szybkości przepływów w TCD wynosiły 143 cm/s (95% CI 140-146) u dzieci, u których wykonywano standardowe przetoczenia krwi, oraz 138 cm/s (95% CI 135-142) u dzieci otrzymujących hydroksykarbamid, z różnicą 4,54 cm/s (95% CI 0,10–8,98). Spełnione zostały kryteria nie gorszej skuteczności ($p = 8,82 \times 10^{-16}$) i przewagi w testach „post-hoc” ($p = 0,023$). Nie stwierdzono żadnej różnicy między grupami leczenia dotyczącej występowania zagrażających życiu incydentów neurologicznych. Obciążenie żelazem zmniejszyło się bardziej w grupie leczonej hydroksykarbamidem niż w grupie leczonej przetoczeniami krwi, przy czym odnotowano większą średnią zmianę stężenia ferrytyny w surowicy (-1805 w porównaniu z -38 ng/ml; $p < 0,0001$) i stężenia żelaza w wątrobie (średnio $= -1,9$ mg/g w porównaniu z $+2,4$ mg/g suchej masy wątroby; $p = 0,0011$).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Po podaniu doustnym hydroksykarbamid szybko wchłania się z przewodu pokarmowego. Maksymalne stężenie w osoczu osiągane jest w ciągu 2 godzin, a przed upływem 24 godzin stężenie w surowicy jest bliskie zeru. U pacjentów z chorobami nowotworowymi biodostępność jest całkowita lub prawie całkowita.

W porównawczym badaniu biodostępności u zdrowych dorosłych ochotników ($n=28$) wykazano, że dawka 500 mg hydroksykarbamidu w postaci roztworu doustnego jest biorównoważna dawce 500 mg produktu referencyjnego w postaci kapsułek zarówno pod względem stężenia maksymalnego, jak i pola pod krzywą. Stwierdzono statystycznie istotne skrócenie czasu, jaki upływał do momentu osiągnięcia maksymalnego stężenia hydroksykarbamidu po podaniu roztworu doustnego w porównaniu z produktem referencyjnym w kapsułkach po 500 mg (0,5 w porównaniu z 0,75 godziny, $p = 0,0467$), co wskazuje na szybsze tempo wchłaniania.

W badaniu prowadzonym z udziałem dzieci z niedokrwistością sierpowatokrwinkową po podaniu produktu w postaci płynu i kapsułek uzyskano zbliżone wartości pola pod krzywą, stężeń maksymalnych i podobny okres półtrwania. Największą różnicę w profilu farmakokinetycznym stanowiła tendencja do skrócenia czasu do momentu osiągnięcia stężenia maksymalnego po przyjęciu produktu w postaci płynnej w porównaniu z przyjęciem kapsułek, ale różnica ta nie była statystycznie istotna (0,74 w porównaniu z 0,97 godziny, $p = 0,14$).

Dystrybucja

Hydroksykarbamid ulega szybkiej dystrybucji w organizmie człowieka, przenika do płynu mózgowo-rdzeniowego, pojawia się w płynie otrzewnowym i w płynie nagromadzonym w jamie otrzewnej (wodobrzusze), a także gromadzi się w leukocytach i erytrocytach. Szacowana objętość dystrybucji hydroksykarbamidu jest zbliżona do całkowitej objętości wody w organizmie. Objętość dystrybucji po podaniu doustnym hydroksykarbamidu jest w przybliżeniu równa całkowitej objętości wody w organizmie: u dorosłych odnotowano wartości wynoszące 0,48 – 0,90 l/kg, natomiast u dzieci odnotowano wartość szacunkową 0,7 l/kg. Nie ustalono stopnia wiązania się hydroksykarbamidu z białkami.

Metabolizm

Metabolitami są: nitroksyl, odpowiedni kwas karboksylowy i tlenek azotu. Wykazano również, że metabolitem hydroksykarbamidu jest mocznik. Hydroksykarbamid w stężeniach 30, 100 i 300 μM nie jest metabolizowany *in vitro* przez enzymy cytochromu P450 mikrosomów wątroby ludzkiej. W stężeniach w zakresie od 10 do 300 μM hydroksykarbamid nie pobudza *in vitro* aktywności ATP-azy rekombinowanej ludzkiej glikoproteiny P (P-gp), co wskazuje na to, że hydroksykarbamid nie jest substratem P-gp. Dlatego też nie należy spodziewać się interakcji w przypadku jednoczesnego podawania z substancjami będącymi substratami enzymów cytochromu P450 lub glikoproteiny P.

Eliminacja

U dorosłych pacjentów z niedokrwistością sierpowatokrwinkową całkowity klirens ogólnoustrojowy hydroksykarbamidu wynosi 0,17 l/h/kg. U dzieci odpowiednia wartość była podobna i wynosiła 0,22 l/h/kg.

Znaczna część hydroksykarbamidu usuwana jest przy udziale mechanizmów pozanerkowych (głównie wątrobowych). U dorosłych z prawidłową czynnością nerek część leku odzyskiwanego w postaci niezmięnionej w moczu stanowiła około 37% dawki doustnej. U dzieci część hydroksykarbamidu wydalana w postaci niezmięnionej z moczem wynosiła około 50%. U dorosłych pacjentów z chorobą nowotworową okres półtrwania hydroksykarbamidu w fazie eliminacji wynosił około 2–3 godzin. W badaniu dotyczącym podawania dawki pojedynczej u dzieci z niedokrwistością sierpowatokrwinkową średni okres półtrwania wynosił 1,7 godziny.

Osoby w podeszłym wieku

Chociaż nie ma dowodów potwierdzających wpływ wieku na zależności farmakokinetyczno-farmakodynamiczne, osoby w podeszłym wieku mogą być bardziej wrażliwe na działanie hydroksykarbamidu i z tego względu należy rozważyć rozpoczęcie leczenia od mniejszej dawki początkowej i ostrożniej zwiększać dawkę. Zaleca się ściśle monitorowanie parametrów krwi (patrz punkt 4.2).

Zaburzenia czynności nerek

Ponieważ drogę eliminacji stanowi wydalanie przez nerki, należy rozważyć zmniejszenie dawki hydroksykarbamidu u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. W badaniu dotyczącym podawania dawki pojedynczej metodą otwartej próby u dorosłych pacjentów z niedokrwistością sierpowatokrwinkową oceniano wpływ czynności nerek na farmakokinetykę hydroksykarbamidu. Pacjenci z prawidłową czynnością nerek ($CrCl > 90$ ml/min), z łagodnymi ($CrCl 60–89$ ml/min), umiarkowanymi ($CrCl 30–59$ ml/min) i ciężkimi ($CrCl 15–29$ ml/min) zaburzeniami czynności nerek oraz ze schyłkową niewydolnością nerek ($CrCl < 15$ ml/min) otrzymywali hydroksykarbamid w dawce pojedynczej wynoszącej 15 mg/kg masy ciała. U pacjentów z wartością $CrCl$ poniżej 60 ml/min lub u pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek średnia ekspozycja na hydroksykarbamid była o około 64% większa niż u pacjentów z prawidłową czynnością nerek.

Zaleca się zmniejszenie dawki początkowej o 50% u pacjentów z wartością $CrCl < 60$ ml/min (patrz punkty 4.2 i 4.3).

U tych pacjentów zaleca się ściśle monitorowanie parametrów krwi.

Zaburzenia czynności wątroby

Brakuje danych potwierdzających konkretne wytyczne dotyczące dostosowania dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby, ale ze względów bezpieczeństwa hydroksykarbamid jest przeciwwskazany u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 4.3). U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby zaleca się ściśle monitorowanie parametrów krwi.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W przedklinicznych badaniach toksyczności wykazano, że najczęściej obserwowanym działaniem niepożądanym było zahamowanie czynności szpiku kostnego u szczurów, psów i małp. U niektórych gatunków zwierząt odnotowano również wpływ na układ sercowo-naczyniowy i zmiany hematologiczne. U małp wykazano także zanik tkanki limfatycznej oraz zmiany zwyrodnieniowe w jelicie cienkim i grubym. W badaniach toksykologicznych stwierdzono również zanik jąder ze zmniejszeniem spermatogenezy i liczby plemników u szczurów, a także zmniejszenie masy jąder i liczby plemników u myszy. Natomiast u psów zaobserwowano odwracalne zahamowanie spermatogenezy.

Hydroksykarbamid wykazuje wyraźne działanie genotoksyczne i chociaż nie przeprowadzono konwencjonalnych, długoterminowych badań rakotwórczości przypuszcza się, że hydroksykarbamid jest transgatunkowym czynnikiem rakotwórczym, co oznacza ryzyko rakotwórcze dla ludzi.

Na podstawie wyników badań u samic zwierząt otrzymujących hydroksykarbamid w okresie ciąży wykazano, że hydroksykarbamid przenika przez barierę łożyskową. U takich gatunków zwierząt jak

mysz, chomik, kot, pies i małpa w przypadku podawania dawek porównywalnych z dawkami stosowanymi u ludzi obserwowano embriotoksyczność, której objawami była zmniejszona zdolność do przeżycia płodu, mniejsze rozmiary żywego potomstwa i opóźnienia rozwoju. Działanie teratogenne obserwowano w postaci częściowo skostniałych kości czaszki, braku oczodołów, wodogłowia, dwudzielnych członów mostka i brakujących kręgów w odcinku lędźwiowym.

Hydroksykarbamid podawany samcom szczurów w dawce 60 mg/kg masy ciała na dobę (około dwukrotnie większej niż zalecana maksymalna dawka u ludzi) powodował zanik jąder, zmniejszenie spermatogenezy oraz znacząco zmniejszał ich zdolność do zapłodnienia samic.

Ogólnie ekspozycja na hydroksykarbamid powoduje nieprawidłowości u kilku gatunków zwierząt doświadczalnych, a także wpływa na zdolności rozrodcze u samców i samic.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Guma ksantanowa (E415)
Sukraloza (E955)
Aromat truskawkowy
Metylu parahydroksybenzoesan (E218)
Sodu wodorotlenek (E524)
Woda oczyszczona

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata.

Po pierwszym otwarciu: 12 tygodni.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C).

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Butelka ze szkła bursztynowego typu III z zamknięciem zabezpieczającym przed dostępem dzieci (z HDPE z warstwą wyściełającą ze spienionego polietylenu) zawierająca 150 ml roztworu doustnego.

Każde opakowanie zawiera jedną butelkę, łącznik do butelki z HDPE i dwie strzykawki dozujące z polietylenu (czerwoną strzykawkę z podziałką wyskalowaną do 3 ml i białą strzykawkę z podziałką wyskalowaną do 12 ml).

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Bezpieczny sposób obchodzenia się z produktem

Każda osoba mająca styczność z hydroksykarbamidem powinna umyć ręce przed podaniem i po podaniu dawki. Aby zmniejszyć ryzyko ekspozycji, rodzice i opiekunowie powinni używać jednorazowych rękawiczek w czasie kontaktu z hydroksykarbamidem. Nie należy potrząsać butelką przed podaniem dawki, aby ograniczyć powstawanie pęcherzyków powietrza.

Należy unikać kontaktu hydroksykarbamidem ze skórą lub błoną śluzową. W przypadku kontaktu hydroksykarbamidem ze skórą lub błoną śluzową należy niezwłocznie dokładnie przemyć to miejsce wodą z mydłem. Rozlany płyn należy natychmiast wytrzeć.

Kobiety w ciąży, planujące zajście w ciążę lub karmiące piersią nie powinny mieć kontaktu z hydroksykarbamidem.

Należy zalecić rodzicom, opiekunom i pacjentom, aby przechowywali hydroksykarbamid w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci. Przypadkowe spożycie może mieć dla dzieci skutki śmiertelne.

Przechowywać w szczelnie zamkniętej butelce, aby zachować nienaruszalność produktu i zmniejszyć ryzyko przypadkowego rozlania.

Przed następnym użyciem należy przepłukać i umyć strzykawkę zimną lub ciepłą wodą, a następnie całkowicie je wysuszyć. Przechowywać strzykawkę w czystym miejscu wraz z lekiem.

Usuwanie

Hydroksykarbamid jest cytotoksyczny. Wszelkie niewykorzystane resztki produktu lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/19/1366/001

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>

ANEKS II

- A. WYTWÓRCY ODPOWIEDZIALNI ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

A. WYTWÓRCY ODPOWIEDZIALNI ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórców odpowiedzialnych za zwolnienie serii

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

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

Wydrukowana ulotka dla pacjenta musi zawierać nazwę i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie danej serii produktu leczniczego.

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania (patrz aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2)

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

- **Okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

- **Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

- **Dodatkowe działania w celu minimalizacji ryzyka**

Przed wprowadzeniem produktu leczniczego Xromi do obrotu w każdym państwie członkowskim podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu musi uzgodnić z właściwym organem krajowym zawartość i format programu edukacyjnego, w tym środki przekazu, sposoby dystrybucji oraz wszelkie inne aspekty programu.

Program edukacyjny ma na celu zapewnienie skutecznego i bezpiecznego stosowania produktu, minimalizację wymienionych poniżej zagrożeń oraz zmniejszenie obciążeń spowodowanych przez działania niepożądane produktu Xromi.

Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu powinien dopilnować, aby w każdym państwie członkowskim, w którym produkt leczniczy Xromi znajduje się w obrocie, wszyscy pracownicy służby zdrowia, którzy przypuszczalnie będą przepisywać produkt leczniczy Xromi, oraz pacjenci/opiekunowie, którzy będą stosować produkt leczniczy Xromi, mieli dostęp do wymienionych poniżej pakietów edukacyjnych lub je otrzymali za pośrednictwem stowarzyszeń zawodowych:

- Materiały edukacyjne dla lekarza
- Pakiet informacyjny dla pacjenta

Materiały edukacyjne dla lekarza powinny zawierać:

- Charakterystykę Produktu Leczniczego;
- Wskazówki dla fachowego personelu medycznego

Wskazówki dla fachowego personelu medycznego powinny zawierać następujące kluczowe informacje:

- Wskazania do stosowania, dawkowanie i dostosowanie dawki;
- Opis bezpiecznego sposobu obchodzenia się z produktem Xromi, w tym informacje dotyczące ryzyka błędnego podania leku wynikającego z użycia dwóch różnych strzykawk dozujących;
- Ostrzeżenia dotyczące istotnych zagrożeń związanych ze stosowaniem produktu Xromi:
 - o zamiana kapsułek i tabletek na płynną postać produktu;
 - o objawy toksyczności hematologicznej, stosowanie innych leków mielosupresyjnych lub radioterapii;
 - o jednoczesne stosowanie nukleozydowych analogów inhibitorów odwrotnej transkryptazy;
 - o owrzodzenia skóry i zapalenie naczyń krwionośnych, owrzodzenie kończyn dolnych;
 - o długoterminowe bezpieczeństwo, a w szczególności rozwój nowotworów złośliwych (białaczka, rak skóry);
 - o działania teratogenne i wpływ na płodność u mężczyzn; konieczność stosowania antykoncepcji; karmienie piersią;
 - o najczęściej zgłaszane działania niepożądane leku;
- Obserwacja pacjentów leczonych produktem Xromi:
 - o kontrola parametrów hematologicznych i dostosowanie dawki;
 - o obserwacja pacjentów z zaburzeniami czynności nerek i (lub) wątroby;
 - o kontrola wzrostu u dzieci

Pakiet informacyjny dla pacjenta powinien zawierać:

- Ulotkę informacyjną dla pacjenta
- Poradnik dla pacjenta/opiekuna

Poradnik dla pacjenta/opiekuna powinien zawierać następujące kluczowe informacje:

- Wskazania do stosowania;
- Instrukcje dotyczące właściwego i bezpiecznego stosowania produktu, w tym jasne instrukcje dotyczące użycia dwóch różnych strzykawk dozujących w celu uniknięcia ryzyka błędnego podania leku;
- Obserwacja pacjentów leczonych produktem Xromi:
 - o konieczność okresowego oznaczania morfologii krwi; inne leki hamujące czynność szpiku kostnego i radioterapia;

- o jednocześnie stosowanie leków przeciwretrowirusowych;
- o owrzodzenia skóry i zapalenie naczyń krwionośnych, owrzodzenie kończyn dolnych;
- o długoterminowe bezpieczeństwo, a w szczególności rozwój nowotworów złośliwych (białaczka, rak skóry);
- o zaburzenia czynności wątroby i (lub) nerek;
- o działania teratogenne i wpływ na płodność u mężczyzn; konieczność stosowania antykoncepcji; karmienie piersią;
- o kontrola wzrostu u dzieci
- Najważniejsze przedmiotowe i podmiotowe objawy ciężkich działań niepożądanych;
- Informacje dotyczące występowania przełomów lub zakażeń; kiedy należy pilnie uzyskać pomoc medyczną.

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

PUDEŁKO TEKTUROWE

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Xromi 100 mg/ml roztwór doustny
hydroksykarbamid

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Jeden mililitr roztworu zawiera 100 mg hydroksykarbamidu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera również metylu parahydroksybenzoesan (E218). Więcej informacji, patrz ulotka dołączona do opakowania.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Roztwór doustny.

Butelka
Łącznik do butelki
Strzykawki dozujące o pojemności 3 ml i 12 ml.

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne.
Przyjmować zgodnie z zaleceniami lekarza za pomocą strzykawek dozujących dołączonych do opakowania.
Nie potrząsać butelką.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

Lek cytotoksyczny: Postępować z zachowaniem ostrożności.

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP):
Wyrzucić 12 tygodni po pierwszym otwarciu.
Data otwarcia: _____

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/19/1366/001

13. NUMER SERII

Nr serii:

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Xromi

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC:
SN:
NN:

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

ETYKIETA BUTELKI

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Xromi 100 mg/ml roztwór doustny
hydroksykarbamid

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Jeden mililitr roztworu zawiera 100 mg hydroksykarbamidu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera również metylu parahydroksybenzoesan (E218). Więcej informacji, patrz ulotka dołączona do opakowania.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Roztwór doustny.

150 ml.

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Podanie doustne.

Przyjmować zgodnie z zaleceniami lekarza za pomocą strzykawek dozujących dołączonych do opakowania.

Nie wstrząsać.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

Lek cytotoksyczny: Postępować z zachowaniem ostrożności

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP):

Wyrzucić 12 tygodni po pierwszym otwarciu.

Data otwarcia: _____

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/19/1366/001

13. NUMER SERII

Nr serii:

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla użytkownika

Xromi 100 mg/ml, roztwór doustny hydroksykarbamid

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zażyciem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki:

1. Co to jest lek Xromi i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Xromi
3. Jak przyjmować lek Xromi
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Xromi
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Xromi i w jakim celu się go stosuje

Lek Xromi zawiera hydroksykarbamid, substancję, która zmniejsza wzrost i namnażanie się niektórych komórek w szpiku kostnym. Takie działanie prowadzi do zmniejszenia we krwi krążącej liczby krwinek czerwonych, krwinek białych i krwinek odpowiedzialnych za krzepnięcie.

W niedokrwistości sierpowatokrwinkowej hydroksykarbamid pomaga również zapobiegać powstawaniu krwinek czerwonych o nieprawidłowym sierpowatym kształcie.

Niedokrwistość sierpowatokrwinkowa jest dziedziczną chorobą krwi, która dotyczy krwinek czerwonych o sierpowatym kształcie.

Niektóre krwinki stają się nieprawidłowe, sztywne i przybierają kształt półksiężycowaty lub sierpowaty, co prowadzi do niedokrwistości.

Krwinki sierpowate zostają uwięzione w naczyniach krwionośnych, blokując przepływ krwi. Może to wywołać ostre przełomy bólowe i uszkodzenie narządów.

Lek Xromi jest stosowany w celu zapobiegania powikłaniom spowodowanym zablokowaniem naczyń krwionośnych występującym w przebiegu niedokrwistości sierpowatokrwinkowej u pacjentów w wieku powyżej 2 lat. Lek Xromi zmniejszy liczbę przełomów bólowych, a także konieczność leczenia szpitalnego z powodu choroby.

2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Xromi

Kiedy nie przyjmować leku Xromi

- jeśli pacjent ma uczulenie na hydroksykarbamid lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6);
- jeśli u pacjenta występuje ciężka choroba wątroby;
- jeśli u pacjenta występuje ciężka choroba nerek;
- jeśli u pacjenta stwierdza się zmniejszone wytwarzanie krwinek czerwonych, krwinek białych lub krwinek odpowiedzialnych za krzepnięcie (tzn. zahamowanie czynności szpiku kostnego), jak opisano w punkcie 3 „Jak stosować lek Xromi” („Obserwacja w okresie leczenia”);
- jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią (patrz punkt „Ciąża, karmienie piersią i wpływ na płodność”);

- jeśli pacjent przyjmuje leki przeciwwirusowe z powodu zakażenia ludzkim wirusem upośledzenia odporności (HIV), który powoduje AIDS.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Badania i kontrole

Lekarz zaleci wykonanie badań krwi:

- aby sprawdzić liczbę krwinek przed leczeniem i w czasie leczenia lekiem Xromi,
- aby skontrolować czynność wątroby przed leczeniem i w czasie leczenia lekiem Xromi,
- aby skontrolować czynność nerek przed leczeniem i w czasie leczenia lekiem Xromi.

Przed rozpoczęciem stosowania leku Xromi należy omówić to z lekarzem, farmaceutą lub pielęgniarką:

- jeśli u pacjenta występuje skrajne zmęczenie, osłabienie i duszność, które mogą być objawami niedoboru krwinek czerwonych (niedokrwistości);
- jeśli pacjent ma skłonność do krwawień lub powstawania wylewów podskórnych (siniaków), które mogą być objawami małej liczby komórek krwi znanych jako płytki krwi;
- jeśli u pacjenta występuje choroba wątroby (mogą być konieczne dodatkowe kontrole);
- jeśli u pacjenta występuje choroba nerek (dawka może być dostosowana);
- jeśli u pacjenta występuje owrzodzenie kończyn dolnych;
- jeśli u pacjenta stwierdzono niedobór witaminy B12 lub kwasu foliowego.

W razie wątpliwości, czy pacjenta dotyczy którakolwiek z wymienionych powyżej sytuacji, przed zastosowaniem leku Xromi należy poradzić się lekarza lub farmaceuty.

U pacjentów stosujących długotrwale hydroksykarbamid zgłaszano przypadki występowania raka skóry. Należy chronić skórę przed słońcem i regularnie ją sprawdzać w trakcie leczenia i po zakończeniu terapii hydroksykarbamidem. Lekarz będzie również sprawdzał stan skóry pacjenta podczas rutynowych wizyt kontrolnych.

Dzieci

Nie wolno podawać tego leku dzieciom w wieku poniżej 2 lat, ponieważ może być dla nich niebezpieczny.

Lek Xromi a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach przyjmowanych obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować.

W szczególności należy powiedzieć lekarzowi, pielęgniarce lub farmaceucie, jeśli pacjent stosuje którąkolwiek z następujących terapii:

- inne leki mielosupresyjne (powodujące zmniejszenie wytwarzania krwinek czerwonych, białych lub odpowiedzialnych za krzepnięcie krwi);
- radioterapię lub chemioterapię;
- jakiegokolwiek leki przeciwnowotworowe, a zwłaszcza interferon, które w przypadku stosowania z lekiem Xromi zwiększają prawdopodobieństwo wystąpienia działań niepożądanych, takich jak niedokrwistość;
- leki przeciwwirusowe (hamujące lub niszczące retrowirusy, takie jak HIV), np. dydanozynę, stawudynę i indynawir (może wystąpić zmniejszenie liczby krwinek białych);
- szczepionki zawierające żywe drobnoustroje, np. szczepionkę przeciwko odrze, śwince i różyczce (MMR), szczepionkę przeciwko ospie wietrznej.

Ciąża, karmienie piersią i wpływ na płodność

Nie należy stosować leku Xromi bez uprzedniej konsultacji z lekarzem, jeśli pacjent planuje mieć dziecko. Dotyczy to zarówno mężczyzn, jak i kobiet. Lek Xromi może uszkodzić plemniki lub komórki jajowe.

Leku Xromi nie wolno stosować w czasie ciąży. W miarę możliwości, należy przerwać przyjmowanie leku Xromi na 3 do 6 miesięcy przed zajściem w ciążę.

W przypadku podejrzenia ciąży należy niezwłocznie skontaktować się z lekarzem.

Zdecydowanie zaleca się stosowanie skutecznych środków antykoncepcyjnych zarówno u mężczyzn, jak i u kobiet.

Jeśli partnerka mężczyzny przyjmującego lek Xromi zajdzie w ciążę lub zamierza zajść w ciążę, lekarz prowadzący omówi z nim możliwe korzyści i zagrożenia związane z dalszym stosowaniem leku Xromi.

Hydroksykarbamid, substancja czynna leku Xromi, przenika do pokarmu kobiecego. Nie należy karmić piersią w czasie stosowania leku Xromi. Należy poradzić się lekarza lub farmaceuty.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Lek Xromi może wywołać uczucie senności. Nie należy prowadzić pojazdów ani obsługiwać żadnych maszyn, chyba że wykazano brak wpływu leku na pacjenta i omówiono to z lekarzem.

Xromi zawiera metylu parahydroksybenzoesan (E218)

Lek Xromi zawiera metylu parahydroksybenzoesan (E218), który może powodować reakcje alergiczne (możliwe reakcje typu późnego).

3. Jak przyjmować lek Xromi

Ten lek należy zawsze przyjmować zgodnie z zaleceniami lekarza lub farmaceuty. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

Lek Xromi powinien być podawany wyłącznie przez lekarza specjalistę mającego doświadczenie w leczeniu chorób krwi.

- Lekarz będzie przeprowadzał regularne badania krwi w czasie przyjmowania leku Xromi przez pacjenta. Ma to na celu sprawdzenie liczby i rodzaju komórek we krwi oraz skontrolowanie stanu wątroby i nerek.
- Badania te mogą być wykonywane początkowo co dwa tygodnie, a następnie co 2–3 miesiące, w zależności od dawki przyjmowanej przez pacjenta.
- W zależności od ich wyników lekarz może zmienić dawkę leku Xromi.

W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty. Zazwyczaj stosowana dawka początkowa u osób dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku powyżej 2 lat wynosi 15 mg/kg mc. na dobę, a dawka podtrzymująca wynosi od 20 do 25 mg/kg mc. Lekarz zaleci dawkę leku odpowiednią dla pacjenta. Czasami lekarz może zmienić dawkę leku Xromi, na przykład na podstawie wyników różnych badań. W razie wątpliwości dotyczących ilości leku, jaką pacjent ma przyjąć, należy zawsze zwrócić się do lekarza lub pielęgniarki.

Stosowanie leku Xromi z jedzeniem i pićm

Lek można przyjmować podczas posiłku lub po posiłku o dowolnej porze dnia. Jednak wybrana pora dnia i sposób przyjmowania leku powinny być stałe każdego dnia.

Stosowanie u osób w podeszłym wieku

Osoby w podeszłym wieku mogą być bardziej wrażliwe na działanie leku Xromi i lekarz może zalecić im mniejszą dawkę.

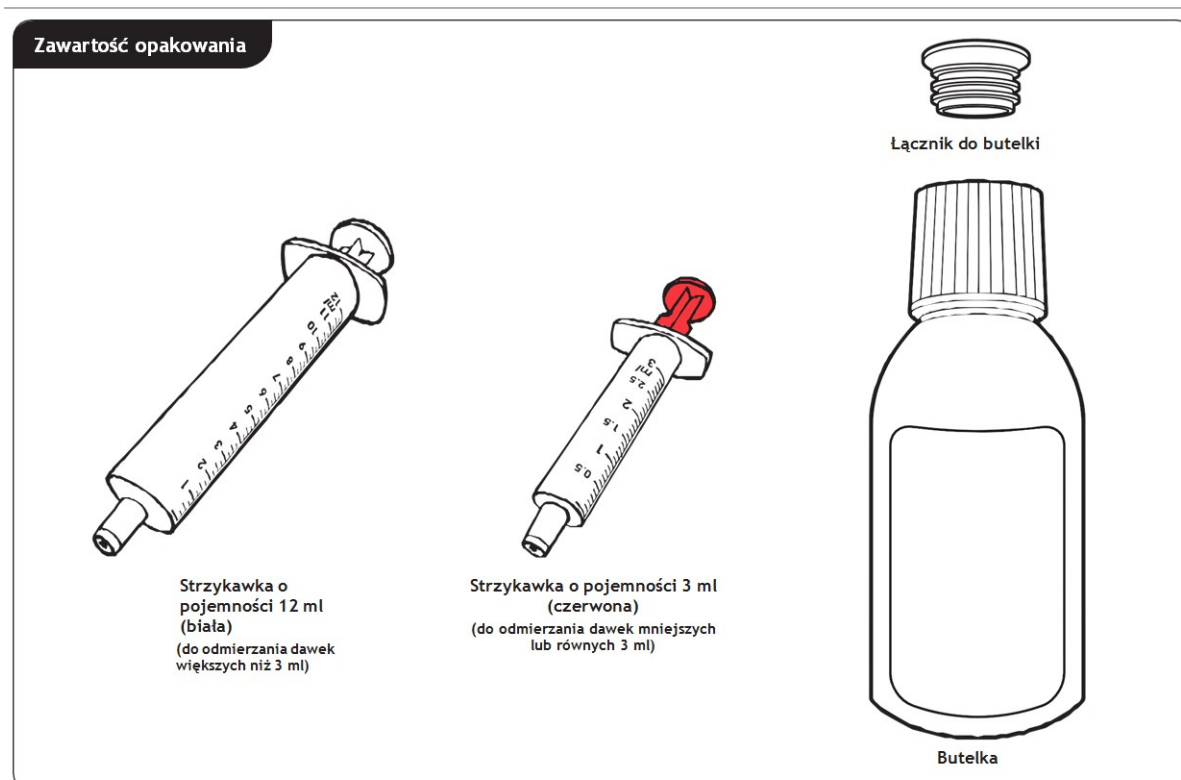
Osoby z chorobami nerek

Lekarz może zalecić im mniejszą dawkę.

Osoby z ciężką chorobą nerek nie powinny przyjmować leku Xromi.

Sposób obchodzenia się z lekiem

Opakowanie leku Xromi zawiera butelkę z lekiem, nakrętkę, Łącznik do butelki i dwie strzykawki dozujące (czerwoną o pojemności 3 ml i białą o pojemności 12 ml). Lek należy zawsze podawać za pomocą strzykawek dołączonych do opakowania.



Ważne jest, aby używać właściwej strzykawki dozującej. Lekarz lub farmaceuta poradzi, której strzykawki należy używać w zależności od zalecanej dawki.

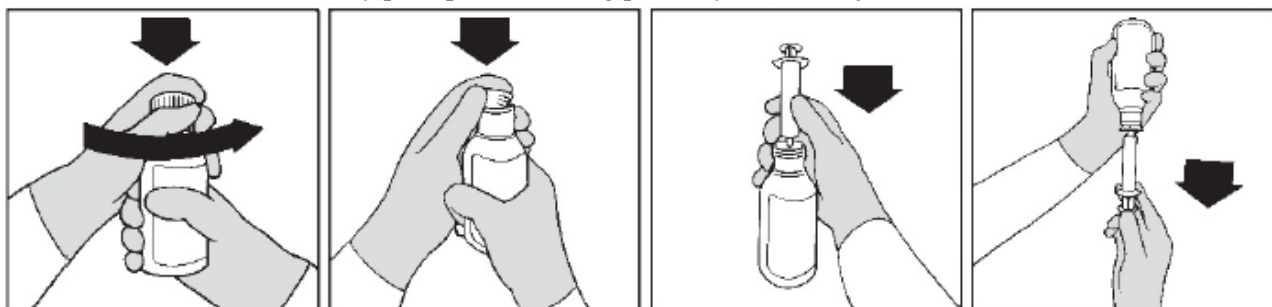
Mniejsza strzykawka o pojemności 3 ml (czerwona) z podziałką od 0,5 ml do 3 ml służy do odmierzenia dawek mniejszych lub równych 3 ml. Należy używać tej strzykawki, jeśli całkowita ilość leku, którą należy podać, jest mniejsza lub równa 3 ml (każda kreska podziałki oznaczająca 0,1 ml odpowiada 10 mg hydroksykarbamidu).

Większa strzykawka o pojemności 12 ml (biała) z podziałką od 1 ml do 12 ml służy do odmierzenia dawek większych niż 3 ml. Należy używać tej strzykawki, jeśli całkowita ilość leku, którą należy podać, jest większa niż 3 ml (każda kreska podziałki oznaczająca 0,25 ml odpowiada 25 mg hydroksykarbamidu).

Rodzic lub opiekun podający ten lek powinien umyć ręce przed podaniem i po podaniu dawki. Rozlany płyn należy natychmiast wytrzeć. Aby zmniejszyć ryzyko ekspozycji w czasie podawania leku Xromi, należy używać rękawiczek jednorazowych. Nie potrząsać butelką przed podaniem dawki, aby ograniczyć powstawanie pęcherzyków powietrza.

W przypadku kontaktu leku Xromi ze skórą, oczami lub nosem należy niezwłocznie dokładnie przemyć to miejsce wodą z mydłem.

W czasie stosowania leku należy postępować według poniższych instrukcji:



1. Przed przystąpieniem do odmierzania leku Xromi należy włożyć rękawiczki jednorazowe.
2. Zdjąć nakrętkę z butelki (**rysunek 1**), wcisnąć mocno łącznik do wnętrza szyjki butelki i tak pozostawić w celu dalszego odmierzania dawek (**rysunek 2**).
3. Wcisnąć końcówkę strzykawki dozującej do otworu w łączniku (**rysunek 3**). **Lekarz lub farmaceuta poradzi, której strzykawki należy użyć – o pojemności 3 ml (czerwona strzykawka) lub o pojemności 12 ml (biała strzykawka) – w celu odmierzenia i podania właściwej dawki.**
4. Odwrócić butelkę do góry dnem (**rysunek 4**).
5. Odciągnąć tłok strzykawki tak, by lek został pobrany z butelki do strzykawki. Odciągnąć tłok do oznaczenia na podziałce odpowiadającego zalecanej dawce (**rysunek 4**). W razie wątpliwości dotyczących ilości leku pobieranego do strzykawki należy zawsze zwrócić się po poradę do lekarza lub pielęgniarki.
6. Odwrócić butelkę z powrotem dnem do dołu i ostrożnie wyjąć strzykawkę z łącznika, trzymając ją za korpus, a nie za tłok.
7. Delikatnie włożyć końcówkę strzykawki do ust, przy wewnętrznej stronie policzka.
8. Powoli i delikatnie wciskać tłok, aby delikatnie wstrzyknąć lek do ust po wewnętrznej stronie policzka i połknąć go. **NIE NALEŻY** na siłę wciskać tłoka ani wstrzykiwać leku do tylnej części jamy ustnej lub gardła, ponieważ może dojść do zakrztuszenia się.
9. Wyjąć strzykawkę z ust.
10. Połknąć dawkę roztworu doustnego, a następnie wypić trochę wody, upewniając się, że w ustach nie ma żadnych pozostałości leku.
11. Pozostawić łącznik na butelce i zamknąć ją nakrętką. Upewnić się, że nakrętka jest szczelnie zamknięta.
12. Umyć strzykawkę zimną lub ciepłą wodą i dobrze wypłukać. Trzymać strzykawkę pod wodą i kilka razy poruszyć tłokiem do góry i do dołu, aby upewnić się, że wewnątrz strzykawki jest czyste. Pozostawić strzykawkę do całkowitego wyschnięcia, zanim zostanie ponownie użyta do odmierzenia dawki. Przechowywać strzykawkę w czystym miejscu wraz z lekiem.

Powtarzać powyższe czynności podczas podawania każdej dawki zgodnie z zaleceniami lekarza lub farmaceuty.

Przyjęcie większej niż zalecana dawki leku Xromi

W razie przyjęcia większej niż zalecana dawki leku Xromi należy niezwłocznie poinformować lekarza lub zgłosić się do szpitala. Należy zabrać ze sobą opakowanie leku i niniejszą ulotkę informacyjną. Najczęstsze objawy przedawkowania leku Xromi to:

- zaczerwienienie skóry;
- bolesność (ból przy dotyku) i obrzęk dłoni i podeszew stóp, a następnie złuszczenie się skóry na rękach i stopach;
- zmiana barwy skóry na ciemniejszą (miejscowa zmiana koloru skóry);
- bolesność lub obrzęk jamy ustnej.

Pominięcie przyjęcia leku Xromi

Należy powiedzieć o tym lekarzowi. **Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki.**

Przerwanie przyjmowania leku Xromi

Nie należy przerywać przyjmowania leku bez zalecenia lekarza. W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku, należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Jeśli wystąpi którekolwiek z wymienionych poniżej działań niepożądanych, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub niezwłocznie zgłosić się do szpitala:

Bardzo często: mogą występować u więcej niż 1 osoby na 10

- Ciężkie zakażenie
- Gorączka lub dreszcze
- Zmęczenie i (lub) bladość skóry

Często: mogą występować u nie więcej niż 1 osoby na 10

- Wylewy podskórne (siniaki) lub krwawienia o niewyjaśnionej przyczynie
- Owrzodzenia (otwarte zakażenie skóry) na skórze

Niebyt często: mogą występować u nie więcej niż 1 osoby na 100

- Jakiegokolwiek zażółcenie białkówki oczu lub skóry (żółtaczka)

Rzadko: mogą występować u nie więcej niż 1 osoby na 1000

- Owrzodzenia lub rany na kończynach dolnych

Bardzo rzadko: mogą występować u nie więcej niż 1 osoby na 10 000

- Zapalenie skóry powodujące powstawanie czerwonych, łuszczących się plam, któremu może towarzyszyć ból stawów

Inne działania niepożądane, które nie zostały wymienione powyżej, są wymienione poniżej. Jeśli którekolwiek z tych działań niepożądanych zaniepokoi pacjenta, należy zwrócić się do lekarza.

Bardzo często: mogą występować u więcej niż 1 osoby na 10

- Brak lub mała liczba plemników w nasieniu (azoospermia lub oligospermia)

Często: mogą występować u nie więcej niż 1 osoby na 10

- Nudności
- Ból głowy
- Zawroty głowy
- Zaparcia
- Ciemniejsze zabarwienie skóry, paznokci i jamy ustnej
- Suchość skóry
- Wypadanie włosów

Niebyt często: mogą występować u nie więcej niż 1 osoby na 100

- Swędzące, czerwone wykwity na skórze (wysypka)
- Biegunka
- Wymioty
- Zapalenie lub owrzodzenie jamy ustnej
- Zwiększona aktywność enzymów wątrobowych

Inne działania niepożądane (częstość występowania nieznana)

- Pojedyncze przypadki złośliwego nowotworu komórek krwi (białaczka)
- Nowotwory skóry u pacjentów w podeszłym wieku
- Zakażenie parwowirusem B19

- Ból żołądka lub zgaga
- Owrzodzenie przewodu pokarmowego
- Gorączka
- Brak krwawień miesięczkowych (brak miesiączki)
- Zwiększenie masy ciała
- Małe stężenie witaminy D w badaniach krwi
- Małe stężenie magnezu w badaniach krwi
- Krwawienie

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek działania niepożądane, w tym wszelkie objawy niewymienione w tej ulotce, należy powiadzić o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Xromi

- Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci. Przypadkowe spożycie może mieć dla dzieci skutki śmiertelne.
- Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku i butelce po: EXP. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.
- Po pierwszym otwarciu butelki usunąć niezużyty zawartość po 12 tygodniach.
- Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C).
- Przechowywać w szczelnie zamkniętej butelce, aby zapobiec zepsuciu się leku i zmniejszyć ryzyko przypadkowego rozlania.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Xromi

Substancją czynną leku jest hydroksykarbamid. Jeden mililitr roztworu zawiera 100 mg hydroksykarbamidu.

Pozostałe składniki to guma ksantanowa, sukraloza (E955), aromat truskawkowy, metylu parahydroksybenzoesan (E218), sodu wodorotlenek i woda oczyszczona. Patrz punkt 2 „Xromi zawiera metylu parahydroksybenzoesan”.

Jak wygląda lek Xromi i co zawiera opakowanie

Lek Xromi ma postać przezroczystego roztworu doustnego bezbarwnego do barwy jasnożółtej. Dostępny jest w szklanych butelkach o pojemności 150 ml z zamknięciem zabezpieczającym przed dostępem dzieci. Każde opakowanie zawiera jedną butelkę, łącznik do butelki i dwie strzykawki dozujące (czerwoną strzykawkę z podziałką wyskalowaną do 3 ml i białą strzykawkę z podziałką wyskalowaną do 12 ml).

Lekarz lub farmaceuta poradzi, której strzykawki należy używać w zależności od zalecanej dawki.

Podmiot odpowiedzialny

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

Wytwórca

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

Pronav Clinical Ltd.

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

Data ostatniej aktualizacji ulotki:

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków:
<http://www.ema.europa.eu>.