

BILAGA I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Xromi 100 mg/ml oral lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En ml lösning innehåller 100 mg hydroxikarbamid.

Hjälpämnen med känd effekt

En ml lösning innehåller 0,5 mg metylhydroxibensoat.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Oral lösning.

Klar, färglös till blekgul viskös vätska.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Xromi är indicerat för förebyggande av vaso-ocklusiva komplikationer av sicklecellsjukdom hos patienter över 2 års ålder.

4.2 Dosering och administreringsätt

Behandling med hydroxikarbamid ska övervakas av läkare eller annan hälso- och sjukvårdspersonal med erfarenhet av att behandla patienter med sicklecellsjukdom.

Dosering

Doseringen ska beräknas efter patientens kroppsvikt (kg).

Den vanliga startdosen av hydroxikarbamid är 15 mg/kg/dag och den vanliga underhållsdosen mellan 20–25 mg/kg. Maximal dos är 35 mg/kg/dag. Blodstatus ska övervakas, med differentialräkning av leukocyter och antal retikulocyter, varannan vecka de första 2 månaderna efter behandlingsstarten.

Ett absolut antal neutrofiler på 2 000–4 000/ μ l ska eftersträvas, samtidigt som ett antal trombocyter > 80 000/ μ l upprätthålls. Vid neutropeni eller trombocytopeni ska behandlingen med hydroxikarbamid tillfälligt avbrytas och blodstatus övervakas med differentialräkning av leukocyter varje vecka. Efter att blodstatus har normaliserats ska hydroxikarbamid sättas in igen vid en dos som är 5 mg/kg/dag lägre än den dos som gavs före cytopeniernas debut.

Om doshöjning krävs på grund av kliniska och laboratoriemässiga fynd ska följande åtgärder vidtas:

- Dosen ska höjas med steg på 5 mg/kg/dag var 8:e vecka.
- Dosen ska fortsätta höjas tills lätt myelosuppression uppnås (absoluta neutrofilantal på 2 000 / μ l till 4 000 / μ l), upp till maximalt 35 mg/kg/dag.
- Blodstatus ska övervakas, med differentialräkning av leukocyter och antal retikulocyter, åtminstone var 4:e vecka vid justeringen av dosen.

Efter att en högsta tolererad dos har fastställts ska övervakning av laboratoriesäkerhet innefatta blodstatus med differentialräkning av leukocyter, antal retikulocyter och antal trombocyter varannan till var tredje månad.

Räkning av röda blodkroppar, genomsnittlig cellvolym och halter av fetalt hemoglobin (HbF) ska övervakas avseende belägg för samstämmigt eller progressivt laboratoriesvar. En utebliven ökning av genomsnittlig cellvolym, HbF, eller båda, är emellertid inget tecken på att behandlingen bör avbrytas om patienten svarar kliniskt (t.ex. genom minskad incidens av smärta eller sjukhusinläggning).

Ett kliniskt svar på behandling med hydroxikarbamid kan ta 3–6 månader, varför en 6 månaders prövning av högsta tolererad dos måste sättas in före övervägning av avbrott på grund av behandlingssvikt (oavsett om detta grundar sig på bristande följsamhet eller bristande svar på behandling).

Speciella populationer

Äldre

Äldre patienter kan vara känsligare för hydroxikarbamids myelosuppressiva effekt och kan behöva en lägre dosering.

Nedsatt njurfunktion

Eftersom njurutsöndring är en elimineringsväg bör sänkt dosering av hydroxikarbamid övervägas för patienter med nedsatt njurfunktion. Hos patienter med ett kreatininclearance (CrCl) på ≤ 60 ml/min ska den initiala hydroxikarbamiddosen sänkas med 50 procent. Noga övervakning av blodparametrarna rekommenderas hos dessa patienter (se avsnitt 4.4).

Hydroxikarbamid får inte administreras till patienter med svårt nedsatt njurfunktion (CrCl < 30 ml/min) (se avsnitten 4.3, 4.4 och 5.2).

Nedsatt leverfunktion

Det finns inga data som stöder några specifika dosjusteringar hos patienter med nedsatt leverfunktion. Noga övervakning av blodparametrarna rekommenderas för dessa patienter. Av säkerhetsskäl är hydroxikarbamid kontraindicerat hos patienter med svårt nedsatt leverfunktion (se avsnitten 4.3 och 4.4).

Barn under 2 års ålder

Säkerhet och effekt för hydroxikarbamid för barn från födelsen upp till 2 år har ännu inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

Administreringssätt

Xromi är endast avsett för oral användning.

Två doseringssprutor (en röd spruta graderad till 3 ml och en vit spruta graderad till 12 ml) tillhandahålls för exakt mätning av den ordinerade dosen av den orala lösningen. Det rekommenderas att sjukvårdspersonalen förklarar för patienten eller vårdaren vilken spruta de ska använda, för att tillse att rätt volym administreras.

Den mindre 3 ml-sprutan (röd), märkt från 0,5 till 3 ml, ska användas för att mäta upp doser under eller lika med 3 ml. Denna spruta bör rekommenderas för doser under eller lika med 3 ml (varje gradering på 0,1 ml innehåller 10 mg hydroxikarbamid).

Den större 12 ml-sprutan (vit), märkt 1 ml till 12 ml, ska användas för att mäta upp doser på mer än 3 ml. Denna spruta bör rekommenderas för doser över 3 ml (varje gradering på 0,25 ml innehåller 25 mg hydroxikarbamid).

För vuxna utan sväljningssvårigheter kan solida orala beredningar passa bättre och vara bekvämare.

Xromi kan tas tillsammans med eller efter måltider när som helst på dagen, men patienterna bör standardisera administreringssättet och tiden på dagen.

För att underlätta en korrekt och konsekvent dostillförsel till magsäcken ska vatten drickas efter varje dos av Xromi.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1

Svårt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh-klassificering C).

Svårt nedsatt njurfunktion ($\text{CrCl} < 30 \text{ ml/min}$).

Toxiska intervall för myelosuppression enligt beskrivningen i avsnitt 4.2.

Amning (se avsnitt 4.6).

Graviditet (se avsnitt 4.6)

Antiretrovirala läkemedel som ges samtidigt mot hivsjukdom (se avsnitten 4.4 och 4.5)

4.4 Varningar och försiktighet

Benmargssuppression

Blodstatus, inklusive benmärgsundersökning, om indicerat, samt njurfunktion och leverfunktion ska bestämmas före och upprepade gånger under behandlingen. Behandling med hydroxikarbamid ska inte inledas om benmärgsfunktionen är nedsatt.

Kontinuerlig uppföljning av behandlade barns och ungdomars tillväxt rekommenderas.

Blodstatus ska regelbundet övervakas, med differentialräkning av leukocyter, antal retikulocyter och antal trombocyter (se avsnitt 4.2).

Hydroxikarbamid kan orsaka benmargssuppression; leukopeni är i allmänhet dess första och vanligaste uttryck. Trombocytopeni och anemi inträffar mindre ofta och ses sällan utan föregående leukopeni. Benmärgsdepression är troligare hos patienter som tidigare fått strålbehandling eller cytotoxiska kemoterapeutika mot cancer, och hydroxikarbamid ska ges med försiktighet till sådana patienter. Återhämtningen från myelosuppression sker snabbt när behandlingen med hydroxikarbamid avbryts.

Behandling med hydroxikarbamid kan sedan inledas på nytt vid en lägre dos (se avsnitt 4.2).

Svår anemi måste korrigeras med helblodsersättning innan behandling med hydroxikarbamid inleds. Om anemi inträffar under behandlingen ska denna åtgärdas utan att behandlingen med hydroxikarbamid avbryts. Erytrocytavvikelser; megaloblastisk erytropoes, som är självbegränsande, ses ofta tidigt under behandlingen med hydroxikarbamid. Den morfologiska förändringen liknar pernicios anemi, men är inte relaterad till vitamin B₁₂- eller folsyrabrist. Makrocytosen kan maskera en oförutsedd utveckling av folsyrabrist, varför regelbundna bestämningar av folsyra i serum rekommenderas. Hydroxikarbamid kan även fördröja plasmaclearance av järn och bromsa erytrocyternas användning av järn, men verkar inte påverka de röda blodkropparnas överlevnadstid.

Annat

Patienter som har fått bestrålningsterapi kan få en exacerbation av erytem efter bestrålningen när hydroxikarbamid ges.

Nedsatt njur- och leverfunktion

Hydroxikarbamid ska ges med försiktighet till patienter med markant njurdysfunktion.

Hydroxikarbamid kan orsaka levertoxicitet, varför leverfunktionsprover ska övervakas under behandling.

Blodparametrar för nedsatt njur- och leverfunktion ska noga övervakas, och behandlingen med hydroxikarbamid avbrytas om så är nödvändigt. I tillämpliga fall ska behandlingen med hydroxikarbamid återupptas vid en lägre dos.

Hivpatienter

Hydroxikarbamid får inte ges i kombination med antiretrovirala läkemedel mot hivsjukdom och kan orsaka behandlingssvikt och toxiciteter (i vissa fall fatale) hos hivpatienter (se avsnitten 4.3 och 4.5).

Sekundär leukemi och hudcancer

Sekundär leukemi har rapporterats hos patienter som genomgår långvarig behandling med hydroxikarbamid mot myeloproliferativa störningar, såsom polycytemi. Det är inte känt om denna leukemogena effekt beror på hydroxikarbamid eller är kopplad till patientens bakomliggande sjukdom.

Hudcancer har rapporterats hos patienter som genomgår långvarig behandling med hydroxikarbamid. Patienter ska uppmanas att skydda huden mot exponering för solljus. Dessutom bör patienterna granska huden själva under behandlingen och efter att behandlingen med hydroxikarbamid satts ut, samt screenas avseende sekundära maligniteter vid uppföljande rutinbesök.

Kutana vaskulitiska toxiciteter

Kutana vaskulitiska toxiciteter, inräknat vaskulitiska ulcerationer och gangrän, har förekommit hos patienter med myeloproliferativa störningar medan de behandlats med hydroxikarbamid. Risken för vaskulitiska toxiciteter är förhöjd hos patienter som tidigare behandlats eller samtidigt behandlas med interferon. Den digitala fördelningen av dessa vaskulitiska ulcerationer och det progressiva kliniska beteendet av perifer vaskulitisk insufficiens som leder till digital infarkt eller gangrän skilde sig tydligt från de typiska hudsår som allmänt beskrivs med hydroxikarbamid. De potentiellt allvarliga kliniska följderna av de vaskulitiska hudsår som rapporteras hos patienter med myeloproliferativ sjukdom gör att hydroxikarbamid ska sättas ut om vaskulitiska hudsår utvecklas.

Vaccinationer

Samtidig användning av hydroxikarbamid och ett levande virusvaccin kan förstärka replikationen av vaccinviruset och/eller öka vissa av vaccinvirusets biverkningar eftersom normala försvarsmekanismer kan vara nedsatta till följd av hydroxikarbamid. Vaccination med ett levande vaccin hos en patient som tar hydroxikarbamid kan leda till allvarliga infektioner. Patientens antikroppssvar på vacciner kan vara nedsatt. Användning av levande vacciner ska undvikas under behandlingen och i minst sex månader efter avslutad behandling och enskilda specialistråd ska sökas (se avsnitt 4.5).

Bensår

Hos patienter med bensår ska hydroxikarbamid användas med försiktighet. Bensår är en vanlig komplikation av sicklecellsjukdom, men har även rapporterats hos patienter som behandlas med hydroxikarbamid.

Karcinogenicitet

Hydroxikarbamid är otvetydigt genotoxiskt i många olika testsystem. Hydroxikarbamid antas vara karcinogent för alla arter (se avsnitt 5.3).

Säker hantering av lösningen

Föräldrar och vårdgivare ska se till att hydroxikarbamid inte kommer i kontakt med hud eller slemhinnor. Om lösningen kommer i kontakt med hud eller slemhinnor ska området tvättas omedelbart och nogga med tvål och vatten (se avsnitt 6.6).

Hjälpämnen

Detta läkemedel innehåller metylparahydroxibensoat (E218), som kan orsaka allergiska reaktioner (möjlig fördröjd).

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Den myelosuppressiva aktiviteten kan vara förstärkt av tidigare eller samtidig strålbehandling eller cytotoxisk behandling.

Samtidig användning av hydroxikarbamid och andra myelosuppressiva läkemedel eller strålbehandling kan öka förekomsten av benmärgsdepression, mag-tarmstörningar eller mukositis. Ett erytem orsakat av strålbehandling kan förvärras av hydroxikarbamid.

Patienter får inte samtidigt behandlas med hydroxikarbamid och antiretrovirala läkemedel (se avsnitten 4.3 och 4.4).

Fatal och icke-fatal pankreatit har inträffat hos hivinfekterade patienter under behandling med hydroxikarbamid och didanosin, med eller utan stavudin.

Hepatotoxicitet och leversvikt med efterföljande dödsfall rapporterades under övervakning efter godkännande för försäljning hos hivinfekterade patienter som behandlades med hydroxikarbamid och andra antiretrovirala läkemedel. Fatala leverhändelser rapporterades oftast hos patienter som behandlades med kombinationen hydroxikarbamid, didanosin och stavudin.

Perifer neuropati, som i vissa fall var allvarlig, har rapporterats hos hivinfekterade patienter som fick hydroxikarbamid i kombination med antiretrovirala läkemedel, inklusive didanosin, med eller utan stavudin (se avsnitt 4.4).

Patienter som behandlades med hydroxikarbamid i kombination med didanosin, stavudin och indinavir uppvisade en mediannedgång av CD4-celler på cirka 100/mm³.

Studier har visat att det finns en analysinterferens mellan hydroxikarbamid och de enzymer (ureas, urikas och laktatdehydrogenas) som används vid bestämningen av urea, urinsyra och mjölksyra, som ger falskt förhöjda resultat av dessa hos patienter som behandlas med hydroxikarbamid.

Vaccinationer

Det finns en ökad risk för allvarliga eller dödliga infektioner vid samtidig användning av levande vacciner. Levande vacciner rekommenderas inte till patienter med nedsatt immunförsvar. Samtidig användning av hydroxikarbamid och ett levande virusvaccin kan förstärka replikationen av vaccinviruset och/eller öka vaccinvirusets biverkningar, eftersom normala försvarsmekanismer kan vara nedsatta till följd av behandling med hydroxikarbamid. Vaccination med ett levande vaccin hos en patient som tar hydroxikarbamid kan leda till allvarliga infektioner. Patientens antikroppssvar på vacciner kan vara allmänt nedsatt. Behandling med hydroxikarbamid och samtidig immunisering med levande virusvacciner ska bara utföras om nyttan klart överväger de potentiella riskerna (se avsnitt 4.4).

Kutana vaskulitiska toxiciteter, inräknat vaskulitiska ulcerationer och gangrän, har förekommit hos patienter med myeloproliferativa störningar medan de behandlats med hydroxikarbamid. Dessa vaskulitiska toxiciteter rapporterades oftast hos patienter som tidigare fått eller som för närvarande får interferonbehandling (se avsnitt 4.4).

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Fertila kvinnor/preventivmedel för män och kvinnor

Läkemedel som påverkar DNA-syntesen, såsom hydroxikarbamid, kan vara starkt mutagena aktiva substanser. Denna möjlighet bör noga beaktas innan detta läkemedel ges till manliga eller kvinnliga patienter som kan överväga graviditet.

Både manliga och kvinnliga patienter ska uppmanas att använda preventivmedel före och under behandlingen med hydroxikarbamid.

Graviditet

Djurförsök har visat på reproduktionstoxicitet (se avsnitt 5.3). Patienter som tar hydroxikarbamid ska informeras om de teoretiska riskerna för fostret.

Hydroxikarbamid kan orsaka fosterskada vid administrering till en gravid kvinna. Det får därför inte administreras till patienter som är gravida.

Patienter som tar hydroxikarbamid och vill bli gravida ska om möjligt avbryta behandlingen 3 till 6 månader före graviditeten.

Patienten ska instrueras att omedelbart kontakta läkare vid misstänkt graviditet.

Amning

Hydroxikarbamid utsöndras i bröstmjolk. På grund av potentialen för svåra biverkningar hos ammade spädbarn måste amningen avbrytas under tiden som hydroxikarbamid tas.

Fertilitet

Mäns fertilitet kan påverkas av behandling. Mycket vanlig reversibel oligo- eller azoospermi har setts hos män, även om dessa störningar också är associerade med den bakomliggande sjukdomen. Nedsatt fertilitet har setts hos hanråttor (se avsnitt 5.3).

Hälso- och sjukvårdspersonalen ska informera manliga patienter om möjligheten att konservera (frysförvara) sperma innan behandlingen inleds.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Hydroxikarbamid har mindre effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Patienter ska avrådas från att framföra fordon eller hantera maskiner om de upplever yrsel medan de tar hydroxikarbamid.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Benmärgssuppression är den främsta toxiska effekten av hydroxikarbamid och är dosrelaterad. Vid lägre doser rapporteras vanligtvis lindriga, övergående och reversibla cytopenier hos patienter med sicklecellsjukdom, vilket är en förväntad effekt utifrån hydroxikarbamids farmakologi.

Hydroxikarbamid påverkar spermatiebildningen, varför rapporterade fall av oligospermi och azospermi är mycket vanliga.

Andra vanliga rapporterade biverkningar är illamående, förstoppning, huvudvärk och yrsel.

Biverkningar som påverkar huden och subkutan vävnad, såsom mörkfärgning av hud, nagelbäddar, torr hud, hudsår och alopeci, tenderar att uppträda efter flera års långvarig daglig underhållsbehandling. I sällsynta fall har bensår och i mycket sällsynta fall systemisk lupus erythematosus rapporterats.

Det finns även en allvarlig risk för leukemi, och hos äldre hudcancer, även om frekvensen är okänd.

Biverkningslista i tabellform

Listan visas efter organsystem, MedDRA:s föredragna termer och frekvens med hjälp av följande frekvenskategorier: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1,000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10,000$, $< 1/1,000$), mycket sällsynta ($< 1/10,000$), och ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Tabell 1: Biverkningar

Organsystem	Frekvens	Biverkning
Infektioner och infestationer	Ingen känd frekvens	Parvovirus B19-infektion
Neoplasier; benigna, maligna och ospecificerade (samt cystor och polyper)	Ingen känd frekvens	Leukemi, hudcancer (hos äldre patienter)
Blodet och lymfsystemet	Mycket vanliga	Benmärgsdepression inräknat neutropeni, retikulocytopeni, makrocytos
	Vanliga	Trombocytopeni, anemi
Metabolism och nutrition	Ingen känd frekvens	Viktökning, D-vitaminbrist
Centrala och perifera nervsystemet	Vanliga	Huvudvärk, yrsel
Blodkärl	Ingen känd frekvens	Blödning
Magtarmkanalen	Vanliga	Illamående, förstoppning
	Mindre vanliga	Stomatit, diarré, kräkningar
	Ingen känd frekvens	Gastrointestinala störningar, gastrointestinala sår, allvarlig hypomagnesemi
Lever och gallvägar	Mindre vanliga	Förhöjda leverenzymmer, hepatotoxicitet
Hud och subkutan vävnad	Vanliga	Hudsår, hyperpigmentering av munnen, naglarna och huden, torr hud, alopeci
	Mindre vanliga	Hudutslag
	Sällsynta	Bensår
	Mycket sällsynta	Systemisk och kutan lupus erythematosus
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	Mycket vanliga	Oligospermi, azospermi
	Ingen känd frekvens	Amenorré
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället:	Ingen känd frekvens	Feber

Beskrivning av utvalda biverkningar

Vid benmärgssuppression sker den hematologiska återhämtningen vanligtvis inom två veckor efter utsättning av hydroxikarbamid. Gradvis dositering rekommenderas för att undvika svårare benmärgssuppression (se avsnitt 4.2).

Makrocytosen till följd av hydroxikarbamid är inte vitamin B₁₂- eller folsyraberoende. Den vanligen observerade anemin har främst berott på en infektion med parvovirus eller en mjältsekestreering. Den viktökning som setts vid behandling med hydroxikarbamid kan vara en följd av förbättrat allmäntillstånd.

Oligospermi och azospermi till följd av hydroxikarbamid är vanligen reversibelt, men måste beaktas när faderskap önskas (se avsnitt 5.3). Dessa störningar är även associerade med den bakomliggande sjukdomen.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter det att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via det det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V.

4.9 Överdoser

Symtom

Akut mukokutan toxicitet har rapporterats hos patienter som får hydroxikarbamid vid en dos som är flera gånger högre än den rekommenderade dosen. Ömhet, violett erytem, ödem på handflator och fotsulor som följs av fjällning på händer och fötter, intensiv generaliserad hyperpigmentering av huden samt allvarlig akut stomatit observerades.

Hos patienter med sicklecellsjukdom rapporterades isolerade fall av neutropeni vid överdosering av hydroxikarbamid (1,43 gånger och 8,57 gånger den maximala rekommenderade dosen om 35 mg/kg kroppsvikt/dag).

Behandling

Omedelbar behandling består av ventrikelsköljning, följt av stödjande behandling för de kardiorespiratoriska systemen om så behövs. Patienter ska övervakas med avseende på vitalparametrar, blod- och urinkemi, njur- och leverfunktion samt blodstatus i minst 3 veckor. Längre övervakningsperioder kan behövas. Om så är nödvändigt ska blodtransfusion ges.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Antineoplastiska medel, andra antineoplastiska medel, ATC- kod: L01XX05.

Verkningsmekanism

Hydroxikarbamid är ett oralt aktivt antineoplastiskt medel.

Även om verkningsmekanismen ännu inte tydligt definierats verkar hydroxikarbamid ha en störande effekt på DNA-syntesen genom att fungera som hämmare av ribonukleotidreduktas, utan att störa syntesen av ribonukleinsyra eller protein.

En av de mekanismer som hydroxikarbamid verkar genom är höjningen av HbF-koncentrationer hos patienter med sicklecellsjukdom. HbF stör polymeriseringen av HbS (sicklecellhemoglobin) och förhindrar därmed att de röda blodkropparna blir halvmåneformade. I alla kliniska studier sågs en betydande ökning av HbF från utgångsvärdet efter användning av hydroxikarbamid.

Hydroxikarbamid har nyligen visat sig vara förknippat med genereringen av kväveoxid, vilket tyder på att kväveoxid stimulerar produktionen av cykliskt guanosinmonofosfat (cGMP), vilket sedan aktiverar ett proteinkinase och ökar produktionen av HbF. Andra kända farmakologiska effekter av hydroxikarbamid som kan bidra till dess gynnsamma effekter vid sicklecellsjukdom är ett minskat antal neutrofiler, förbättrad plasticitet av halvmåneformade blodkroppar och förändrad adhesion av röda blodkroppar till endotelet.

Klinisk effekt och säkerhet

Belägg för hydroxikarbamids effekt när det gäller att minska vaso-okklusiva komplikationer av sicklecellsjukdom hos patienter som är över 2 år kommer från fyra randomiserade kontrollerade prövningar (Charache et al 1995 [MSH-studie]; Jain et al 2012, Ferster et al 1996; Ware et al 2015 [TWiTCH]). Vidare stöds fynden från dessa pivotala studier av observationsstudier i vilka en viss långsiktig uppföljning ingår.

Multicenterstudie av hydroxikarbamid vid sicklecellsjukdom (MSH)

MSH-studien var en randomiserad och dubbelblindad multicenterstudie, där hydroxikarbamid jämfördes med placebo hos vuxna med sicklecellsjukdom (uteslutande HbSS-genotyp) med målet att minska antalet smärtekriser. Sammanlagt randomiserades 299 deltagare; 152 till hydroxikarbamid och 147 till matchande placebo. Hydroxikarbamid sattes in vid en lägre dos (15 mg/kg per dag) och höjdes var 12:e vecka med 5 mg/kg per dag tills en lätt benmärgsdepression uppnåddes, bedömt utifrån uppträdandet av antingen neutropeni eller trombocytopeni. Efter att blodstatus normaliserats sattes behandling in igen vid 2,5 mg/kg per dag lägre än den toxiska dosen. Det fanns en statistiskt signifikant skillnad mellan hydroxikarbamidgruppen och placebogruppen i den genomsnittliga årliga krisfrekvensen (alla kriser), med medeldifferensen -2,80 (95-procentigt KI -4,74 till -0,86) ($p = 0,005$), och för kriser som kräver sjukhusinläggning, med medeldifferensen -1,50 (95-procentigt KI -2,58 till -0,42) ($p = 0,007$). Studien visade även på en ökad mediantid från behandlingens inledning till den första smärtsamma krisen (2,76 månader i hydroxikarbamidarmen jämfört med 1,35 månader med placebo ($p = 0,014$), den andra smärtsamma krisen (6,58 månader i hydroxikarbamidgruppen jämfört med 4,13 månader med placebo ($p < 0,0024$), och den tredje smärtsamma krisen (11,9 månader i hydroxikarbamidgruppen jämfört med 7,04 månader med placebo ($p = 0,0002$)). Dessutom minskade antalet akuta bröstsyndrom hos dem som tog hydroxikarbamid jämfört med dem som tog placebo; RR 0,44 (95-procentigt KI 0,28 till 0,68) ($p < 0,001$). Liknande sänkningar sågs i antalet blodtransfusioner, ett surrogat för livshotande sjukdom. Hydroxikarbamid sänkte inte frekvenserna av lever- eller mjältsekvestering i jämförelse med placebo.

I linje med hydroxikarbamids verkningsmekanism visade MSH-studien även en statistiskt signifikant ökning av HbF (medeldifferens 3,9 procent (95-procentigt KI 2,69 till 5,11 ($p < 0,0001$)) och hemoglobinnivåer (medeldifferens 0,6 g/dl (95-procentigt KI 0,28 till 0,92, $p < 0,0014$) samt en minskning av de hemolytiska markörerna i de grupper som behandlades med hydroxikarbamid. MSH-studien visade på en ökad hematologisk toxicitet som ledde till en dosreduktion i hydroxikarbamidgruppen jämfört med placebo, men det fanns inga infektioner förknippade med neutropeni eller blödningsepisoder på grund av trombocytopeni.

Pediatrisk population

Överkorsningsjämförelse med placebo (Ferster et al 1996)

En randomiserad överkorsningsstudie utfördes på 25 barn och unga vuxna (åldersintervall: 2 till 22 år) med homozygot sicklecellsjukdom och svåra kliniska manifestationer (definierat som > 3 vaso-okklusiva kriser under året före inträdet i studien och/eller med tidigare förekomst av stroke, akut bröstsyndrom, återkommande kriser utan fritt intervall eller mjältsekvestering). Studiens primära resultatmått var sjukhusinläggningarnas antal och duration. Som första medel tilldelades patienterna slumpmässigt antingen hydroxikarbamid under 6 månader, följt av placebo under 6 månader, eller först placebo, följt av hydroxikarbamid under 6 månader. Hydroxikarbamid administrerades vid en initial dos om 20 mg/kg/dag. Dosen höjdes till 25 mg/kg per dag om förändringen av HbF var < 2 procent efter 2 månader. Dosen sänktes med 50 procent för benmärgstoxicitet. I studien rapporterades det att 16 patienter av 22 (73 procent) inte behövde läggas in på sjukhus för smärtsamma episoder när de behandlades med hydroxikarbamid, jämfört med endast 3 av 22 (14 procent) som fick placebo. Dessutom sågs en minskning av den genomsnittliga sjukhusvistelsen; 5,3 dagar i hydroxikarbamidgruppen och 15,2 dagar i placebogruppen. Inga dödsfall rapporterades i studien. En ökning av HbF och en minskning av absoluta neutrofilital rapporterades i hydroxikarbamidgruppen. På samma sätt ökade hemoglobinet och den genomsnittliga cellvolymen signifikant efter sex månaders behandling medan trombocyttallet och leukocyterna (WBC) minskade signifikant i hydroxikarbamidgruppen. Resultaten av denna studie visas i tabellerna 2 och 3 här nedan.

Tabell 2: Antal sjukhusinläggningar och antal dagar på sjukhus efter behandling (båda perioderna kombinerade) (Ferster et al, 1996)

	Hydroxikarbamid (n=22)	Placebo (n=22)
Antal sjukhusinläggningar		
0	16	3
1	2	13
2	3	2
3	0	3
4	1	0
5	0	1
Antal dagar på sjukhus		
0	16	3
1-10	2	13
>10	4	6
Intervall	0-19	0-104

Tabell 3: Hematologiska medelvärden före och efter 6 månaders behandling med hydroxikarbamid (Ferster et al, 1996)

	Före hydroxikarbamidbehandling (medelvärde ± SD)	Efter hydroxikarbamidbehandling (medelvärde ± SD)	P-värde
Hemoglobin (Hb) (g/dl)	8,1 ± 0,75	8,5 ± 0,83	Inte signifikant
MCV (fL)	85,2 ± 9,74	95,5 ± 11,57	< 0,001
Genomsnittlig korpuskulär hemoglobin koncentration (MCHC) (%)	33,0 ± 2,08	32,3 ± 1,12	Inte signifikant
Trombocyter (×10⁹/l)	443,2 ± 189,1	386,7 ± 144,6	Inte 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
Retikulocyter (%)	148,6 ± 53,8	102,7 ± 48,5	< 0,001

Låg fast dos av hydroxikarbamid till barn med sicklecellsjukdom (Jain et al 2012)

I en randomiserad, dubbelblindad, placebokontrollerad studie utförd på ett universitetssjukhus i Indien randomiserades 60 barn (i åldern 5–18 år) med minst tre blodtransfusioner eller vaso-ocklusiva kriser som kräver sjukhusinläggning per år till fast dos 10 mg/mg per dag av hydroxikarbamid (n=30) eller till matchande placebo (n= 30). Det primära resultatet var minskningen av antalet vaso-ocklusiva kriser per patient per år. Sekundära resultat bestod av minskningen av antalet blodtransfusioner och sjukhusinläggningar, samt ökade HbF-nivåer.

Efter 18 månaders behandling sågs en betydande skillnad i antalet vaso-okklusiva kriser mellan hydroxikarbamidgruppen och placebogrupperna, med medeldifferensen -9,60 (95-procentigt KI -10,86 till -8,34) ($p < 0,00001$). Det fanns även en betydande skillnad mellan hydroxikarbamidgruppen och placebogrupperna inom antalet blodtransfusioner, med medeldifferensen -1,85 (95-procentigt KI -2,18 till -1,52) ($p < 0,00001$), inom antalet sjukhusinläggningar, med medeldifferensen -8,89 (95-procentigt KI -10,04 till -7,74) ($p < 0,00001$), och durationen av sjukhusinläggningar, med medeldifferensen -4,00 dagar (95 - procentigt KI -4,87 till -3,13) ($p < 0,00001$). Resultaten visas i tabell 4.

Studien visade även på en statistiskt signifikant ökning av HbF- och Hb-nivåerna och en minskning av de hemolytiska markörerna i de grupper som behandlades med hydroxikarbamid.

Tabell 4: Jämförelse av antalet kliniska händelser före och efter intervention i hydroxikarbamid- och placebogrupperna

Antal händelser/patient/år	Hydroxikarbamid		Placebo		P-värde ¹	P-värde ²
	Före	Efter 18 månader	Före	Efter 18 månader		
Vaso-okklusiva kriser	12,13 ± 8,5 6	0,6 ± 1,37	11,46 ± 3,01	10,2 ± 3,24	0,10	< 0,001
Blodtransfusioner	2,43 ± 0,69	0,13 ± 0,43	2,13 ± 0,98	1,98 ± 0,82	0,25	< 0,001
Sjukhusinläggningar	10,13 ± 6,5 6	0,70 ± 1,28	9,56 ± 2,91	9,59 ± 2,94		< 0,001

¹ P-värdet är för jämförelse mellan hydroxikarbamid- och placebogrupper vid utgångsvärdet

² P-värdet är för jämförelse mellan hydroxikarbamid- och placebogrupper vid 18 månader

Primär strokeprevention (TWiTCH-studie)

Studien ”Transcranial Doppler (TCD) with Transfusions Changing to Hydroxycarbamide” (TWiTCH) var en NHLBI-finansierad fas-III randomiserad klinisk multicenterprövning där 24 månaders standardbehandling (månatliga blodtransfusioner) jämfördes med alternativ behandling (hydroxikarbamid) hos 121 barn i åldern 4 – 16 år med sicklecellsjukdom och avvikande TCD-hastigheter (≥ 200 cm/s). Dessa hade fått kroniska transfusioner i minst 12 månader och hade inte svår vaskulopati, dokumenterad klinisk stroke eller transitorisk ischemisk attack. Det primära målet för denna studie var att undersöka om hydroxikarbamid kan upprätthålla TCD-hastigheter efter en initial period av transfusioner lika effektivt som kroniska blodtransfusioner. Patienterna som tilldelades standardbehandling ($n = 61$) fortsatte att få månatliga blodtransfusioner för att upprätthålla 30 procent HbS eller lägre, medan de som tilldelades den alternativa behandlingen ($n = 60$) efter att de fått blodtransfusioner under en medelduration av 4,5 år ($\pm 2,8$) inledde behandling med oralt hydroxikarbamid vid 20 mg/kg/dag. Denna stegrades till den högsta tolererade dosen för varje deltagare. I studien användes utformningen minst lika god effekt (”non-inferiority”), med ett primärt effektmått av TCD-hastighet vid 24 månader, där hänsyn togs till utgångsvärden (vid registreringen). Marginalen för minst lika god effekt var 15 cm/s. Den första inplanerade intermediära analysen visade på minst lika god effekt och sponsorn avslutade studien. Slutgiltiga modellbaserade TCD-hastigheter var 143 cm/s (95-procentigt KI 140–146) hos barn som fått standardtransfusioner och 138 cm/s (95-procentigt KI 135–142) hos dem som fått hydroxikarbamid, med en skillnad på 4,54 cm/s (95-procentigt KI 0,10–8,98). Minst lika god effekt ($p = 8,82 \times 10^{-16}$) och överlägsenhet efter studien (”post-hoc superiority”) ($p = 0,023$) uppfylldes. Det fanns ingen skillnad mellan behandlingsgrupperna vad gäller livshotande neurologiska händelser. Järnöverskott förbättrades mer i hydroxikarbamid- än i transfusionsarmen, med en större genomsnittlig förändring av ferritin i serum (-1805 mot -38 ng/ml; $p < 0,0001$) och järnkonzentration i levern (genomsnitt = -1,9 mg/g mot +2,4 mg/g torrsvikt av lever; $p = 0,0011$).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Efter oral administrering tas hydroxikarbamid lätt upp från magtarmkanalen. Maximala plasmakoncentrationer uppnås inom 2 timmar och vid 24 timmar är serumkoncentrationerna i stort sett obefintliga. Biotillgängligheten är fullständig eller nästan fullständig hos cancerpatienter.

I en jämförande biotillgänglighetsstudie på friska vuxna frivilliga (n=28) visade sig 500 mg oral lösning av hydroxikarbamid vara bioekvivalent med referensen 500 mg kapsel, både vad gäller maximal koncentration och area under kurvan. Det fanns en statistiskt signifikant minskning av tiden till maximal koncentration med oral lösning av hydroxikarbamid jämfört med referensen 500 mg kapsel (0,5 mot 0,75 timmar, $p = 0,0467$), vilket tyder på ett snabbare upptag.

I en studie på barn med sicklecellsjukdom ledde vätske- och kapselberedningar till liknande area under kurvan, maximala koncentrationer och halveringstid. Den största skillnaden i farmakokinetisk profil var en tendens mot en kortare tid till maximal koncentration efter intag av vätskan jämfört med kapseln, men denna skillnad uppnådde inte statistisk signifikans (0,74 mot 0,97 timmar, $p = 0,14$).

Distribution

Hydroxikarbamid fördelas snabbt inom hela kroppen, tränger in i cerebrospinalvätskan, uppträder i peritonealvätska och ascites, samt koncentreras i leukocyter och erythrocyter. Den uppskattade distributionsvolymen av hydroxikarbamid sammanfaller med totalt kroppsvatten.

Distributionsvolymen efter oral dosering av hydroxikarbamid motsvarar ungefär totalt kroppsvatten: vuxna värden på 0,48–0,90 l/kg har rapporterats, medan en populationsuppskattning på 0,7 l/kg har rapporterats för barn. Omfattningen av hydroxikarbamids proteinbindning är okänd.

Metabolism

Det förefaller som att nitryl, motsvarande karboxylsyra och kväveoxid är metaboliter: Urea har också visat sig vara en metabolit till hydroxikarbamid. Hydroxikarbamid vid 30, 100 och 300 μM metaboliseras inte in vitro genom cytokrom P450s i humana levermikrosomer. Vid koncentrationer mellan 10 och 300 μM stimulerar hydroxikarbamid inte in vitro ATPas-aktivitet av rekombinant humant P-glykoprotein (P-gp), vilket tyder på att hydroxikarbamid inte är ett P-gp-substrat. Därför ska ingen interaktion förväntas vid samtidig administrering med ämnen som är substrat av cytokrom P450 eller P-gp.

Eliminering

Totalt kroppsclearance av hydroxikarbamid hos vuxna patienter med sicklecellsjukdom är 0,17 l/h/kg. Det motsvarande värdet hos barn var liknande, 0,22 l/h/kg.

En signifikant fraktion av hydroxikarbamid elimineras genom icke-renala (främst hepatiska) mekanismer. Oförändrat läkemedel som återfinns i urinen hos vuxna rapporteras ligga på cirka 37 procent av den orala dosen vid normal njurfunktion. Hos barn uppgår fraktionen av hydroxikarbamid som utsöndras oförändrad i urinen till cirka 50 procent.

Hos vuxna cancerpatienter eliminerades hydroxikarbamid vid en halveringstid på cirka 2–3 timmar. I en enkeldosstudie på barn med sicklecellsjukdom rapporterades den genomsnittliga halveringstiden vara 1,7 timmar.

Äldre

Trots saknade belegg för en ålderseffekt på det farmakokinetiska/farmakodynamiska förhållandet kan äldre patienter vara känsligare för hydroxikarbamids effekter, varför man bör överväga att starta vid en lägre initial dos och genomföra en försiktigare doshöjning. Noga övervakning av blodparametrarna rekommenderas (se avsnitt 4.2).

Nedsatt njurfunktion

Eftersom renal utsöndring är en elimineringsväg bör sänkt dosering av hydroxikarbamid övervägas för patienter med nedsatt njurfunktion. I en öppen enkeldosstudie på vuxna patienter med sicklecellsjukdom bedömdes njurfunktionens effekt på farmakokinetiken för hydroxikarbamid. Patienter med normal njurfunktion ($\text{CrCl} > 90 \text{ ml/min}$), lätt ($\text{CrCl} 60\text{--}89 \text{ ml/min}$), måttligt (CrCl

30– 59 ml/min), svårt (CrCl 15–29 ml/min) nedsatt njurfunktion, samt terminal njurinsufficiens (CrCl < 15 ml/min) fick hydroxikarbamid som en enkeldos på 15 mg/kg kroppsvikt. Hos de patienter vars CrCl låg under 60 ml/min eller patienter med terminal njurinsufficiens var den genomsnittliga exponeringen för hydroxikarbamid cirka 64 procent högre än hos patienter med normal njurfunktion. Det rekommenderas att startdosen sänks med 5 procent för patienter med CrCl < 60 ml/min (se avsnitten 4.2 och 4.3).

Noga övervakning av blodparametrarna rekommenderas hos dessa patienter.

Nedsatt leverfunktion

Det finns inga data som stöder specifik vägledning för dosjustering hos patienter med nedsatt leverfunktion, men av säkerhetsskäl är hydroxikarbamid kontraindicerat hos patienter med svårt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.3). Noga övervakning av blodparametrarna rekommenderas hos patienter med nedsatt leverfunktion.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Enligt prekliniska toxicitetsstudier är benmärgsdepression den vanligast observerade effekten hos råttor, hundar och apor. I vissa arter har även kardiovaskulära och hematologiska effekter observerats. Observationer på apor har också visat på lymfoid atrofi och degenerering av tunn- och tjocktarmen. Toxikologistudier har även visat på testikulär atrofi med sänkt spermatogenes och antal spermier hos råttor och minskad testisvikt samt minskat antal spermier hos möss. Hos hundar noterades ett reversibelt spermatogent stillestånd.

Hydroxikarbamid är otvetydigt genotoxiskt och även om inga konventionella långsiktiga karcinogenicitetsstudier har utförts antas hydroxikarbamid vara karcinogent för alla arter, vilket innebär en karcinogen risk för människor.

Hydroxikarbamid passerar placentabarriären, vilket visades med mödrar som exponerats för hydroxikarbamid under fostertiden. Embryotoxicitet i form av minskad fetal livsduglighet, minskad storlek på kullar med levande ungar och försenad utveckling har rapporterats hos arter såsom möss, hamster, katter, hundar och apor vid doser som var jämförbara med doser till människa. Teratogena effekter visade sig som partiellt förbenade kranialben, avsaknad av ögonhålor, hydrocefalus, tvådelad sternbrae, avsaknad av lumbalkotor.

Hydroxikarbamid administrerat till hanråttor vid 60 mg/kg kroppsvikt/dag (omkring dubbel rekommenderad vanlig maximal dos till människa) gav upphov till testikelatrofi, minskad spermatogenes och signifikant minskad förmåga att befrukta honor.

Totalt sett ger exponering för hydroxikarbamid upphov till avvikelser i flera experiment på djurslag och påverkar han- och hondjurens reproduktionsförmåga.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Xantangummi (E415)
Sukralos (E955)
Jordgubbssmak
Metylparahydroxibensoat (E218)
Natriumhydroxid (E524)
Renat vatten

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

2 år.

Efter att den öppnades första gången: 12 veckor.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i kylskåp (2 °C–8 °C).

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Bärnstensfärgad flaska av typ III-glas med manipuleringsäker, barnsäker förslutning (HDPE med expanderad polyetenfilm) innehållande 150 ml oral lösning.

Varje förpackning innehåller en flaska, en flaskadapter av HDPE och 2 doseringssprutor av polyeten (en röd spruta graderad till 3 ml och en vit spruta graderad till 12 ml).

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Säker hantering

Alla som hanterar hydroxikarbamid ska tvätta händerna innan och efter de har administrerat en dos. För att minska risken för exponering ska föräldrar och vårdgivare använda engångshandskar när de hanterar hydroxikarbamid. För att minimera luftbubblor ska inte flaskan skakas före doseringen.

Hydroxikarbamid får inte komma i kontakt med hud och slemhinnor. Om hydroxikarbamid kommer i kontakt med hud eller slemhinnor ska området tvättas omedelbart och noga med tvål och vatten. Spill måste omedelbart torkas upp.

Kvinnor som är gravida, planerar att bli gravida eller ammar ska inte hantera hydroxikarbamid.

Föräldrar/vårdgivare och patienter ska uppmanas att förvara hydroxikarbamid utom syn- och räckhåll för barn. Oavsiktligt intag kan vara dödligt för barn.

Förvara flaskan väl tillsluten för att skydda produkten och minimera risken för oavsiktligt spill.

Sprutor ska sköljas och tvättas med kallt eller varmt vatten och vara helt torra före nästa användning. Förvara sprutorna på en hygienisk plats tillsammans med läkemedlet.

Destruktion

Hydroxikarbamid är cytotoxiskt. Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/19/1366/001

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om denna produkt finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats
<http://www.ema.europa.eu>.

BILAGA II

- A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsatts

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

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

I läkemedlets tryckta bipacksedel ska namn och adress till tillverkaren som ansvarar för frisläppandet av den relevanta tillverkningsatts anges.

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING

Läkemedel som med begränsningar lämnas ut mot recept (se bilaga I: Produktresumén, avsnitt 4.2).

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

• Periodiska säkerhetsrapporter

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar och som offentliggjorts på webbportalen för europeiska läkemedel.

D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET

• Riskhanteringsplan

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och- åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2 i godkännandet förförsäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,
- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

- **Ytterligare riskminimeringsåtgärder**

Innan Xromi lanseras i varje medlemsstat måste innehavaren av godkännandet för försäljning komma överens om utbildningsprogrammets innehåll och utformning, inräknat kommunikationsmedier, distributionsformer och alla andra aspekter av programmet, med den nationella behöriga myndigheten.

Utbildningsprogrammet har som mål att garantera en säker och effektiv användning av produkten, för att minimera de nedan listade riskerna och minska bördan av biverkningar med Xromi.

I varje medlemsstat där Xromi marknadsförs ska innehavaren av godkännandet för försäljning se till att all hälso- och sjukvårdspersonal och alla patienter/vårdare som förväntas ordinera och använda Xromi har tillgång till/föres med följande utbildningspaket som sprids genom yrkesorganisationer:

- Utbildningspaket för läkare
- Informationspaket för patienter

Utbildningspaketet för läkare ska innehålla följande:

- Produktresumén
- Vägledning för hälso- och sjukvårdspersonal

Vägledningen för hälso- och sjukvårdspersonal ska innehålla följande centrala delar:

- Indikation, dosering och dosjustering.
- Beskrivning av hur Xromi hanteras säkert, inklusive risken för medicineringsfel till följd av användningen av två olika doseringssprutor.
- Varningar om betydande risker i samband med användningen av Xromi.
 - Hur patienter byter från kapsel och tablett till vätskeberedning.
 - Hematologisk toxicitet, användning av annat myelosuppressivt medel eller strålbehandling.
 - Samtidig användning av nukleosidanaloga omvända transkriptashämmare.
 - Hudsår och vaskulit, bensår.
 - Långsiktig säkerhet, särskilt utvecklingen av maligniteter (leukemi, hudcancer).
 - Teratogenicitet och manlig fertilitet. Behov av preventivmedel. Amning.
 - De oftast rapporterade biverkningarna.
- Uppföljning av patienter som behandlas med Xromi.
 - Hematologisk uppföljning och dosjustering.
 - Uppföljning av patienter med nedsatt njur- och/eller leverfunktion.
 - Uppföljning av barns tillväxtkurva.

Informationspaketet för patienter ska innehålla följande:

- Bipacksedeln
- En vägledning för patienter/vårdare

Vägledningen för patienter/vårdare ska innehålla följande centrala delar:

- Indikation.
- Anvisningar för en korrekt och säker användning av produkten, inräknat tydliga anvisningar om användningen av två olika doseringssprutor för att undvika risken för medicineringsfel.
- Uppföljning av patienter som behandlas med Xromi.
 - Behov av regelbunden tagning av blodstatus. Andra läkemedel som hämmar benmärgen och strålbehandling,
 - Samtidig användning av antiretrovirala läkemedel.
 - Hudsår och vaskulit, bensår.
 - Långsiktig säkerhet, särskilt utvecklingen av maligniteter (leukemi, hudcancer).
 - Nedsatt lever och/eller njurfunktion.
 - Teratogenicitet och manlig fertilitet. Behov av preventivmedel. Amning.
 - Uppföljning av barns tillväxtkurva.
- Viktiga tecken och symtom på svåra biverkningar.
- Information om kris eller infektioner. När man ska uppsöka vårdgivaren för akutvård.

BILAGA III
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

KARTONG

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Xromi 100 mg/ml oral lösning
hydroxikarbamid

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

En ml lösning innehåller 100 mg hydroxikarbamid.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller också: metylparahydroxibensoat (E218). Se bipacksedeln för ytterligare information.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Oral lösning.

Flaska
Flaskadapter
3 ml och 12 ml doseringssprutor.

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Oral användning.
Intas enligt läkarens föreskrift med hjälp av medföljande doseringssprutor.
Skaka inte flaskan.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

Cytotoxiskt: Hanteras varsamt.

8. UTGÅNGSDATUM

Utg.dat.:
Kasseras 12 månader efter att den öppnades första gången.
Öppningsdatum: _____

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i kylskåp.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

Ej använt läkemedelsavfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

11. NAMN PÅ OCH ADRESS TILL INNEHAVAREN AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/19/1366/001

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot:

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Xromi

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC:
SN:
NN:

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ INNERFÖRPACKNINGEN

FLASKETIKETT

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Xromi 100 mg/ml oral lösning
hydroxikarbamid

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

En ml lösning innehåller 100 mg hydroxikarbamid.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller också: metylparahydroxibensoat (E218). Se bipacksedeln för ytterligare information.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Oral lösning.
150 ml.

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.

Oral användning.

Tas enligt läkares föreskrift med hjälp av medföljande doseringsprutor.

Skaka ej.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

Cytotoxiskt: Hanteras varsamt.

8. UTGÅNGSDATUM

Utg.dat.:

Kasseras 12 månader efter att den öppnades första gången.

Öppningsdatum: _____

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i kylskåp.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

Ej använt läkemedel ska kasseras enligt gällande anvisningar.

11. NAMN PÅ OCH ADRESS TILL INNEHAVAREN AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/19/1366/001

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot:

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT****17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD****18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA**

B. BIPACKSEDEL

Bipacksedel: Information till användaren

Xromi 100 mg/ml oral lösning hydroxikarbamid

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar ta detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor, vänd dig till läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad Xromi är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du tar Xromi
3. Hur du tar Xromi
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Xromi ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad Xromi är och vad det används för

Xromi innehåller hydroxikarbamid, en substans som minskar vissa cellers tillväxt och delning i benmärgen. Dessa effekter leder till en minskning av antalet cirkulerande röda, vita och koagulerande blodkroppar. Vid sicklecellsjukdom hjälper hydroxikarbamid också till att förhindra att de röda blodkropparna får den onormala halvmåneformen.

Sicklecellsjukdom är en ärftlig sjukdom i blodet som drabbar de tallriksformade röda blodkropparna. En del blodkroppar blir onormala, stela och får en form som liknar en halvmåne eller en skära (eng. "sickle"), vilket leder till anemi.

De halvmåneformade blodkropparna fastnar också i blodkärlen, där de blockerar blodflödet. Detta kan orsaka akuta smärtkriser och organskada.

Xromi används för att förebygga komplikationer av blockerade blodkärl som orsakats av sicklecellsjukdom hos patienter över 2 års ålder. Xromi minskar både antalet smärtsamma kriser och behovet att lägga in patienten på sjukhus till följd av sjukdomen.

2. Vad du behöver veta innan du tar Xromi

Ta inte Xromi

- om du är allergisk (överkänslig) mot hydroxikarbamid eller något annat innehållsämne i Xromi (anges i avsnitt 6)
- om du lider av en allvarlig leversjukdom
- om du lider av en allvarlig njursjukdom
- om du har en nedsatt produktion av röda, vita eller koagulerande blodkroppar ("myelosupprimerad") enligt beskrivningen i avsnitt 3 "Hur du tar Xromi, Behandlingsuppföljning"
- om du är gravid eller ammar (se avsnittet "Graviditet, amning och fertilitet")
- om du tar antiretrovirala läkemedel för behandling av humant immunbristvirus (hiv), viruset som orsakar aids

Varningar och försiktighet

Prov och kontroller

Din läkare kommer att ta blodprov

- för att kontrollera antalet blodkroppar före och under behandlingen med Xromi
- för att övervaka din lever före och under behandlingen med Xromi
- för att övervaka dina njurar före och under behandlingen med Xromi

Tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska innan du tar Xromi:

- om du känner dig extremt trött, svag och andfådd, eftersom detta kan vara symtom på en brist på röda blodkroppar (anemi)
- om du lätt blöder eller lätt får blåmärken, vilket kan vara symtom på låga halter av celler i blodet som kallas blodplättar
- om du har en leversjukdom (ytterligare övervakning kan behövas)
- om du har en njursjukdom (dosen kan behöva justeras)
- om du har bensår
- om du har en känd brist på vitamin B₁₂ eller folsyra

Om du är osäker på om något av ovanstående gäller dig, tala med läkare eller apotekspersonal innan du tar Xromi.

Hudcancer har rapporterats hos patienter som genomgår långvarig behandling med hydroxikarbamid. Skydda din hud mot solljus och granska huden själv regelbundet under behandlingen och efter att behandlingen med hydroxikarbamid avbrutits. Din läkare kommer också att granska din hud vid uppföljande rutinbesök.

Barn

Ge inte detta läkemedel till barn från födelsen till 2 års ålder, eftersom det troligen inte är säkert.

Andra läkemedel och Xromi

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel.

Tala i synnerhet om för läkare eller apotekspersonal om du tar något av följande:

- andra myelosuppressiva läkemedel (som ökar produktionen av röda, vita eller koagulerande blodkroppar)
- strålbehandling eller kemoterapi
- läkemedel för cancerbehandling, särskilt behandling med interferon – när de används med Xromi ökar risken för biverkningar, såsom anemi
- antiretrovirala läkemedel (som hämmar eller förstör ett retrovirus såsom hiv), t.ex. didanosin, stavudin och indinavir (antalet vita blodkroppar kan sjunka)
- levande vacciner, t.ex. mot mässling, påssjuka, röda hund (MPR-vaccin), vattkoppor.

Graviditet, amning och fertilitet

Ta inte Xromi om du planerar att skaffa barn utan att först rådfråga din läkare. Detta gäller både män och kvinnor. Xromi kan skada dina spermier eller ägg.

Xromi får inte användas under graviditet. Xromi ska avbrytas 3 till 6 månader innan du blir gravid, om så är möjligt.

Kontakta omedelbart läkare om du tror att du kan vara gravid.

Användning av effektiva preventivmedel rekommenderas starkt för både manliga och kvinnliga patienter.

För manliga patienter som tar Xromi: om din partner blir eller planerar att bli gravid kommer läkaren att tala med dig om den potentiella nyttan och risken av att fortsätta använda Xromi.

Hydroxikarbamid, den aktiva substansen i Xromi, passerar över i bröstmjölken. Amma inte medan du tar Xromi. Be läkare eller apotekspersonal om råd.

Körförmåga och användning av maskiner

Xromi kan göra att du känner dig dåsig. Du ska inte framföra fordon eller använda maskiner om det inte har visats att Xromi inte påverkar dig och du har diskuterat detta med din läkare.

Xromi innehåller metylparahydroxibensoat (E218)

Xromi innehåller metylparahydroxibensoat (E218), som kan orsaka allergiska reaktioner (möjligen fördröjda).

3. Hur du tar Xromi

Ta alltid detta läkemedel enligt läkarens eller apotekspersonalens anvisningar. Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker.

Xromi ska endast ges till dig av specialistläkare med erfarenhet av behandling av blodsjukdomar.

- När du tar Xromi kommer din läkare att ta regelbundna blodprover. Detta görs för att kontrollera antalet och typen av celler i blodet och kontrollera din lever och dina njurar.
- Beroende på vilken dos du tar kan dessa tester utföras varannan vecka till att börja med och därefter varannan till var tredje månad.
- Beroende på resultaten kan läkaren ändra dosen av Xromi.

Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker. Den vanliga startdosen för vuxna, ungdomar och barn över 2 års ålder är 15 mg/kg varje dag och den vanliga underhållsdosen mellan 20–25 mg/kg. Din läkare kommer att ordinera rätt dos för dig. Ibland kan läkaren ändra din dos av Xromi, till exempel till följd av olika tester. Rådfråga alltid läkare eller sjuksköterska om du är osäker på hur mycket läkemedel du ska ta.

Xromi med mat och dryck

Du kan ta detta läkemedel tillsammans med eller efter måltider när som helst på dagen. Den valda metoden och tiden på dagen bör dock vara densamma från dag till dag.

Användning för äldre

Du kan vara känsligare för effekterna av Xromi och läkaren kan behöva ge dig en lägre dos.

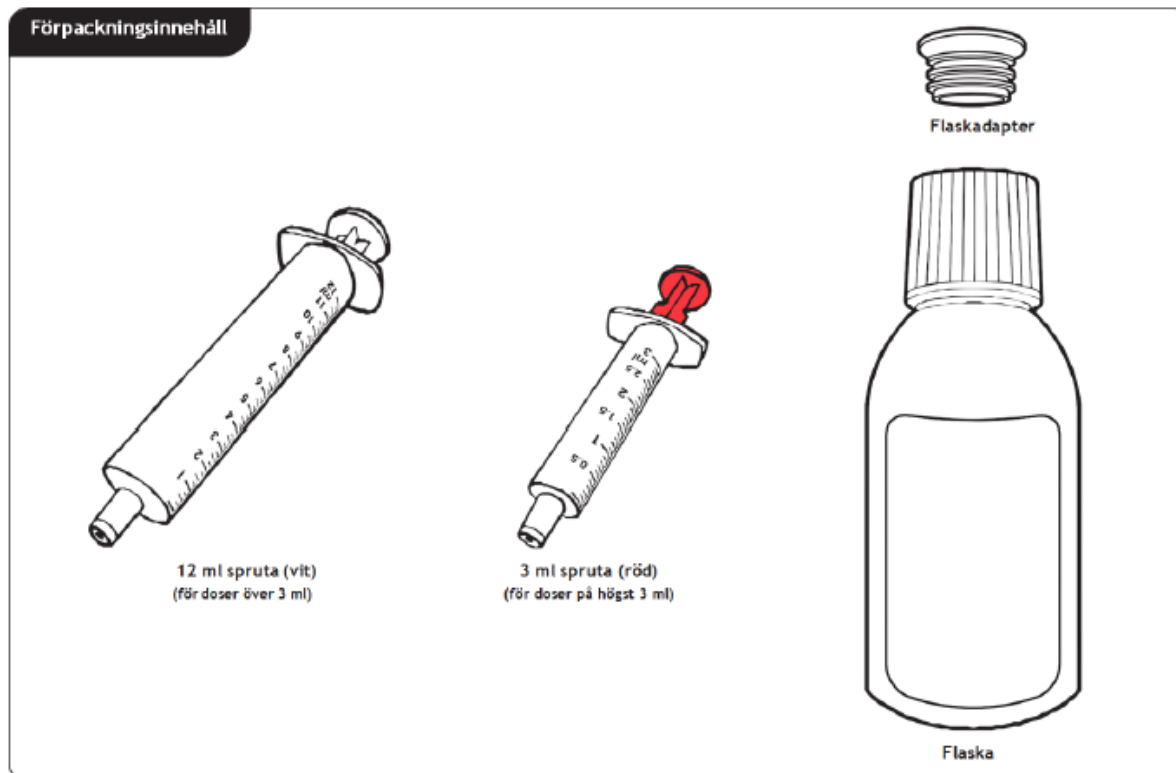
Om du har en njursjukdom

Läkaren kan behöva ge dig en lägre dos.

Du ska inte ta Xromi om du har en allvarlig njursjukdom.

Hantering

Förpackningen med Xromi innehåller en flaska med läkemedel, ett lock, en flaskadapter och två doseringssprutor (en röd 3 ml-spruta och en vit 12 ml-spruta). Använd alltid de medföljande sprutorna för att ta läkemedlet.



Det är viktigt att du använder rätt doseringsspruta för läkemedlet. Läkaren eller apotekspersonalen kommer att förklara vilken spruta du ska använda beroende på den ordinerade dosen.

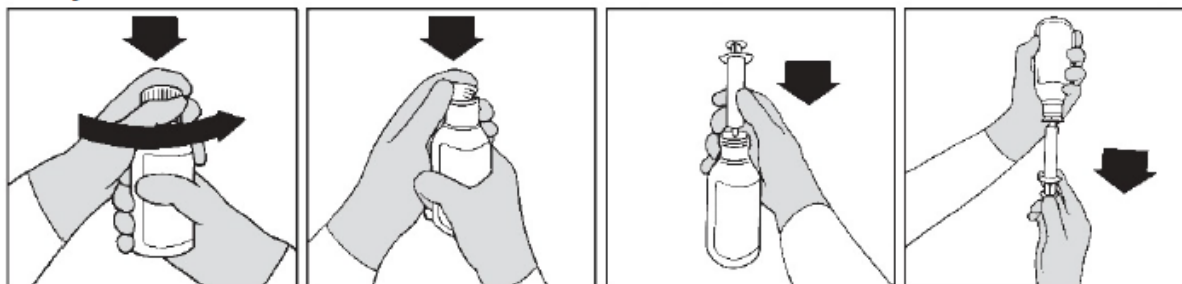
Den mindre 3 ml-sprutan (röd), märkt från 0,5 till 3 ml, ska användas för att mäta upp doser under eller lika med 3 ml. Du ska använda denna spruta om den totala mängd du måste ta är mindre än eller lika med 3 ml (varje gradering på 0,1 ml innehåller 10 mg hydroxikarbamid).

Den större 12 ml-sprutan (vit), märkt 1 ml till 12 ml, ska användas för att mäta upp doser på mer än 3 ml. Du ska använda denna spruta om den totala mängd du måste ta är mer än 3 ml (varje gradering på 0,25 ml innehåller 25 mg hydroxikarbamid).

Om du är förälder eller vårdgivare som ger läkemedlet ska du tvätta händerna innan och efter du har administrerat en dos. Torka upp spill omedelbart. För att minska risken för exponering ska du använda engångshandskar vid hanteringen av Xromi. För att minimera luftbubblor, skaka inte flaskan före administreringen av en dos.

Om Xromi kommer i kontakt med hud, ögonen eller näsan ska området tvättas omedelbart och noga med tvål och vatten.

Följ dessa instruktioner när du använder läkemedlet:



1. Ta på engångshandskar innan du hanterar Xromi.
2. Ta av flasklocket (figur 1) och tryck stadigt in adaptern i toppen av flaskan och låt den sitta kvar för framtida doser (figur 2).
3. Tryck in doseringssprutans spets i hålet på adaptern (**figur 3**). **Läkaren eller apotekspersonalen kommer att förklara vilken spruta du bör använda, antingen 3 ml-sprutan (röd) eller 12 ml-sprutan (vit), för att ge rätt dos.**
4. Vänd flaskan upp och ned (figur 4).
5. Dra tillbaka sprutkolven så att läkemedlet dras upp ur flaskan och in i sprutan. Dra tillbaka kolven till den punkt på skalan som motsvarar den ordinerade dosen (Figur 4). Rådfråga alltid din läkare eller sjuksköterska om du är osäker på hur mycket läkemedel du ska dra upp i sprutan.
6. Vänd flaskan rätt igen och dra försiktigt bort sprutan från adaptern, medan du håller den i cylindern och inte i kolven.
7. För försiktigt in sprutspetsen i munnen mot kindens insida.
8. Tryck långsamt och försiktigt in kolven och spruta läkemedlet försiktigt mot kindens insida och svälj det. Tryck INTE in kolven med kraft och spruta INTE läkemedlet mot munnens bakre del eller svalget, eftersom det kan göra att du storknar och kvävs.
9. Ta ut sprutan ur munnen.
10. Svälj dosen av oral lösning och drick sedan lite vatten, så att inget läkemedel finns kvar i munnen.
11. Sätt tillbaka locket på flaskan med adaptern kvar. Se till att locket är väl tillslutet.
12. Tvätta sprutan med kallt eller varmt kranvatten och skölj den ordentligt. Håll sprutan under vatten och skjut kolven ut och in flera gånger för att säkerställa att sprutans insida är ren. Låt sprutan torka fullständigt innan du använder den sprutan för dosering igen. Förvara sprutan på en hygienisk plats tillsammans med läkemedlet.

Upprepa ovanstående för varje dos enligt läkarens eller apotekspersonalens anvisningar.

Om du har tagit för stor mängd av Xromi

Om du har tagit för stor mängd av Xromi, informera din läkare eller uppsök omedelbart sjukhus. Ta med dig läkemedelsförpackningen och denna bipacksedel. De vanligaste symtomen på en överdosering med Xromi är

- rodnad i huden,
- ömhet (beröring gör ont) och svullnad i handflatorna och fotsulorna, vilket följs av att händerna och fötterna fjällar,
- huden blir starkt pigmenterad (lokala färgförändringar),
- ömhet eller svullnad i munnen.

Om du har glömt att ta Xromi

Informera din läkare. **Ta inte dubbel dos för att kompensera för glömd dos.**

Om du slutar att ta Xromi

Sluta inte att ta ditt läkemedel om inte din läkare råder dig att göra det. Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare eller apotekspersonal.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

Om du får någon av följande biverkningar, tala med läkare eller uppsök omedelbart sjukhus:

Mycket vanliga: kan förekomma hos fler än 1 av 10 personer

- En allvarlig infektion
- Feber eller frossa
- Trötthet och/eller blekhet

Vanliga: kan förekomma hos upp till 1 av 10 personer

- Oförklarad uppkomst av blåmärken (ansamling av blod under huden) eller blödning
- Varböld (öppen hudinfektion) på huden

Mindre vanliga: kan förekomma hos upp till 1 av 100 personer

- Gulfärgning av ögonvitorna eller huden (gulsot)

Sällsynta: kan förekomma hos upp till 1 av 1000 personer

- Sår på benen

Mycket sällsynta: kan förekomma hos upp till 1 av 10 000 personer

- Hudinflammation som orsakar röda fjällande fläckar och möjligen uppträder tillsammans med smärta i lederna

Andra biverkningar som inte nämns ovan förtecknas nedan. Tala med läkaren om någon av dessa biverkningar oroar dig.

Mycket vanliga: kan förekomma hos fler än 1 av 10 personer

- Brist på eller låg mängd spermier i sädesvätskan (azoospermi eller oligospermi).

Vanliga: kan förekomma hos upp till 1 av 10 personer

- Illamående
- Huvudvärk
- Yrsel
- Förstoppning
- Mörkfärgning av huden, naglar och munnen
- Torr hud
- Håravfall

Mindre vanliga: kan förekomma hos upp till 1 av 100 personer

- Kliande röd huderuption (hudutslag)
- Diarré
- Kräkningar
- Inflammation eller sår i munnen
- Förhöjda leverenzymmer

Andra biverkningar (ingen känd frekvens)

- Isolerade fall av elakartad sjukdom i blodkropparna (leukemi)
- Hudcancer hos äldre patienter
- Virusinfektion med parvovirus B19
- Magont eller halsbränna

- Gastrointestinala sår
- Feber
- Uteblivna menstruationscykler (amenorré)
- Viktökning
- Låg D-vitaminhalt i blodprov
- Låg magnesiumhalt i blodprov
- Blödning

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via det nationella rapporteringssystemet som anges i [bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur Xromi ska förvaras

- Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn. Oavsiktligt intag kan vara dödligt för barn.
- Används före utgångsdatum som anges på kartongen och flaskan efter ”Utg.dat.”. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.
- Kassera oanvänt innehåll 12 veckor efter att flaskan öppnades första gången.
- Förvaras i kylskåp (2 °C–8 °C).
- Tillslut flaskan väl för att förhindra att läkemedlet förstörs och för att minska risken för oavsiktligt spill.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

Den aktiva substansen är hydroxikarbamid. En ml lösning innehåller 100 mg hydroxikarbamid.

Övriga innehållsämnen är xantangummi, sukralos (E955), jordgubbssmak, metylparahydroxibensoat (E218), natriumhydroxid och renat vatten. Se avsnitt 2 ”Xromi innehåller metylparahydroxibensoat”.

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Xromi är en klar, färglös till blekgul, oral lösning. Det levereras i glasflaskor om 150 ml med barnsäker förslutning. Varje förpackning innehåller en flaska, en flaskadapter och två doseringssprutor (en röd spruta graderad till 3 ml och en vit spruta graderad till 12 ml).

Läkaren eller apotekspersonalen kommer att förklara vilken spruta du ska använda beroende på den ordinerade dosen

Innehavare av godkännande för försäljning

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

Tillverkare

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

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

Denna bipacksedel ändrades senast

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats
<http://www.ema.europa.eu/>.