

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Xromi 100 mg/ml suukaudne lahus

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

1 ml lahust sisaldab 100 mg hüdroksükarbamiidi.

Tedaolevat toimet omavad abiained

1 ml lahust sisaldab 0,5 mg metüülhüdroksübensoaati.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Suukaudne lahus.

Värvitu kuni kahvatukollane selge viskoosne vedelik.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Xromi on näidustatud vaso-oklusivsete tüsistuste ennetamiseks sirprakulise aneemiaga üle 9 kuu vanustel patsientidel.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Hüdroksükarbamiidravi peab toimuma sirprakulise aneemiaga patsientide ravis kogunud arsti või teiste tervishoiutöötajate järelevalve all.

Annustamine

Annustamine sõltub patsiendi kehamassist (kg).

Hüdroksükarbamiidi tavaline algannus on 15 mg/kg ööpäevas ja tavaline säilitusannus on vahemikus 20...25 mg/kg ööpäevas. Maksimaalne annus on 35 mg/kg ööpäevas. Pärast ravi alustamist tuleb esimese 2 kuu vältel jälgida vererakkude arvu koos leukogrammiga ning retikulotsüütide arvu üks kord kuus.

Neutrofiilide sihtabsoluutarv peaks olema 1500...4000/µl, säilitades samas trombotsüütide arvu > 80 000/µl. Neutropeenia või trombotsütopeenia tekkimisel tuleb hüdroksükarbamiidi annustamine ajutiselt katkestada ning iga nädal jälgida vererakkude arvu ja leukogrammi. Kui vererakkude arv on taastunud, võib hüdroksükarbamiidravi taas alustada annuses, mis on 5 mg/kg ööpäevas väiksem kui annus, mida kasutati enne tsütopeenia teket.

Kui kliiniliste ja laboratoorsete leidude alusel on vaja annust suurendada, tuleb seda teha järgmisel viisil:

- Annust võib suurendada 5 mg/kg ööpäevas iga 8 nädala tagant.
- Annust suurendatakse kuni kerge müelosupressiooni (neutrofiilide absoluutarv 1500...4000/µl) saavutamiseni, maksimaalselt annuseni 35 mg/kg ööpäevas.
- Annuse kohandamisel tuleb jälgida vererakkude arvu koos leukogrammiga ja retikulotsüütide arvu vähemalt iga 4 nädala tagant.

Kui maksimaalne talutav annus on kindlaks määratud, peaks laboratoorse ohutusjälgimise käigus määrama vererakkude arvu koos leukogrammiga, retikulotsüütide arvu ja trombotsüütide arvu iga 2...3 kuu tagant.

Püsiva või progresseeruva laboratoorse ravivastuse hindamiseks tuleb jälgida erütrotsüütide arvu (red blood cell, RBC), erütrotsüütide keskmist mahtu (*mean cell volume*, MCV) ja loote hemoglobiini (*foetal haemoglobin*, HbF) sisaldust. Siiski ei ole MCV, HbF-i või mõlema suurenemise puudumine näidustus ravi lõpetamiseks, kui patsiendil esineb kliiniline ravivastus (nt valuepisoodide või haiglaravi juhtude vähenemine).

Hüdroksükarbamiidiga kliinilise ravivastuse saavutamiseks võib kuluda 3...6 kuud, mistõttu enne, kui kaaluda ravi lõpetamist ebaõnnestumise tõttu, on vajalik 6-kuuline prooviravi maksimaalse talutava annusega (olenemata sellest, kas põhjus on ravijuhiste mittejälgimine või ravivastuse puudumine).

Patsientide erirühmad

Eakad

Eakad patsiendid võivad olla tundlikumad hüdroksükarbamiidi müelosupressiivse toime suhtes ja võivad vajada väiksemat annust.

Neerufunktsiooni kahjustus

Hüdroksükarbamiid eritub neerude kaudu, mistõttu tuleb neerufunktsiooni kahjustusega patsientidel kaaluda annuse vähendamist. Patsientidel, kelle kreatiini kliirens (CrCl) on ≤ 60 ml/min, tuleb hüdroksükarbamiidi algannust vähendada 50% võrra. Neil patsientidel on soovitatav verenäitajate hoolikas jälgimine (vt lõik 4.4).

Hüdroksükarbamiidi ei tohi manustada raske neerufunktsiooni kahjustusega patsientidele (CrCl < 30ml/min) (vt lõigud 4.3, 4.4 ja 5.2).

Maksafunktsiooni kahjustus

Maksafunktsiooni kahjustusega patsientidel ei ole spetsiifilist annuse kohandamist toetavaid andmeid. Neil patsientidel on soovitatav verenäitajate hoolikas jälgimine. Ohutuskaalutlustel on hüdroksükarbamiid vastunäidustatud raske maksafunktsiooni kahjustusega patsientidel (vt lõigud 4.3 ja 4.4).

Alla 9-kuused lapsed

Hüdroksükarbamiidi ohutust ja efektiivsust lastel vanuses sünnist kuni 9 kuuni ei ole veel tõestatud.

Manustamisviis

Xromi on suukaudseks kasutamiseks.

Suukaudse lahuse ettenähtud annuse täpseks mõõtmiseks on pakendis kaks suusüstalt (3 ml, ja 10 ml). On soovitatav, et tervishoiutöötaja nõustaks patsienti või hooldajat, millist süstalt kasutada, et tagada õige lahusekoguse manustamine.

Väiksema 3 ml süstlaga, mis on märgistatud vahemikus 0,5...3 ml, mõõdetakse annuseid, mis on väiksemad kui 3 ml või sellega võrdsed. Seda süstalt tuleks soovitada juhul, kui annused on väiksemad kui 3 ml või sellega võrdsed (iga skaalajaotis 0,1 ml sisaldab 10 mg hüdroksükarbamiidi). Suurema 10 ml süstlaga, mis on märgistatud vahemikus 1...10 ml, mõõdetakse üle 3 ml annuseid. Seda süstalt tuleks soovitada juhul, kui annused on suuremad kui 3 ml (iga skaalajaotis 0,5 ml sisaldab 50 mg hüdroksükarbamiidi).

Täiskasvanud patsientidel, kellel ei ole neelamisraskusi, võib olla sobivam ja mugavam kasutada tahkeid suukaudseid ravimvorme.

Xromit võib võtta mis tahes ajal päeva jooksul koos söögiga või pärast sööki, aga patsiendid peaksid kasutama ühte ja sama manustamisviisi ning võtma ravimit iga päev samal ajal.

Et makku jõuaks täpne ja ühetaoline annus, on pärast iga Xromi annuse võtmist soovitatav juua vett.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.

Raske maksafunktsiooni kahjustus (Childi-Pugh' klassifikatsioon C).
Raske neerufunktsiooni kahjustus (CrCl < 30 ml/min).
Toksiline müelosupressioon, nagu on kirjeldatud lõigus 4.2.
Imetamine (vt lõik 4.6).
Rasedus (vt lõik 4.6)
Retroviirusevastaste ravimite samaaegne kasutamine HIV-i raviks (vt lõigud 4.4 ja 4.5)

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Luuüdi supressioon

Enne ravi alustamist ja korduvalt ravi ajal tuleb hinnata patsiendi hematoloogilist seisundit, sealhulgas vajadusel teha luuüdiuuring, samuti neerufunktsiooni ja maksafunktsiooni. Luuüdi funktsiooni pärssumisel ei tohi ravi hüdroksükarbamiidiga alustada.

Regulaarselt tuleb jälgida vererakkude arvu koos leukogrammiga, retikulotsüütide arvu ja trombotsüütide arvu (vt lõik 4.2).

Hüdroksükarbamiid võib põhjustada luuüdi supressiooni, mille esimene ja sagedaseim ilming on tavaliselt leukopeenia. Trombotsütopeenia ja aneemia tekivad harvemini ning need esinevad harva ilma eelneva leukopeeniata. Luuüdi pärssumine on tõenäolisem patsientidel, kes on varem saanud kiiritusravi või tsütotoksilist vähivastast keemiaravi; sellistel patsientidel tuleb hüdroksükarbamiidi kasutada ettevaatusega. Hüdroksükarbamiidravi katkestamisel on taastumine müelosupressioonist kiire. Ravi hüdroksükarbamiidiga võib seejärel taas alustada väiksema annusega (vt lõik 4.2).

Raske aneemia tuleb enne hüdroksükarbamiidravi alustamist täisvereülekannetega korrigeerida. Kui ravi ajal tekib aneemia, tuleb see korrigeerida hüdroksükarbamiidravi katkestamata. Sageli täheldatakse hüdroksükarbamiidravi varases järgus erütrotsüütide anomaaliaid ja megaloblastilist erütropoeesi, mis sageli möödub iseeneslikult. Morfoloogilised muutused sarnanevad pernitsioosse aneemiaga, aga ei ole seotud B₁₂-vitamiini ega foolhappe puudusega. Makrotsütoos võib maskeerida foolhappe puuduse juhuslikku teket, seepärast on soovitatav seerumi foolhappesisalduse regulaarne määramine. Hüdroksükarbamiid võib samuti aeglustada raua kliirensit vereplasmast ja vähendada raua kasutamist erütrotsüütide poolt, kuid näib, et see ei muuda erütrotsüütide eluspüsivuse aega.

Muu

Patsientidel, kes on varem saanud kiiritusravi, võib hüdroksükarbamiidi manustamisel ägeneda kiiritusjärgne erüteem.

Neeru- ja maksafunktsiooni kahjustus

Hüdroksükarbamiidi tuleb kasutada ettevaatusega olulise neerufunktsiooni häirega patsientidel.

Hüdroksükarbamiid võib põhjustada maksatoksilisust, seetõttu tuleb ravi ajal teha maksafunktsiooni analüüse.

Hoolikalt tuleb jälgida neeru- ja maksafunktsiooni kahjustusega seotud verenäitajaid ja vajadusel katkestada ravi hüdroksükarbamiidiga. Võimalusel võib ravi taas alustada hüdroksükarbamiidi väiksema annusega.

HIV-iga patsiendid

Hüdroksükarbamiidi ei tohi kasutada koos HIV-i raviks manustatavate retroviirusvastaste ravimitega, sest see võib põhjustada HIV-iga patsientidel ravi ebaõnnestumist ja toksilisust (võib mõnel juhul lõppeda surmaga) (vt lõigud 4.3 ja 4.5).

Sekundaarne leukeemia ja nahavähk

Patsientidel, kes saavad pikaajalist ravi hüdroksükarbamiidiga müeloproliferatiivsete häirete, nagu polütsüteemia tõttu, on teatatud sekundaarsest leukeemiast. Ei ole teada, kas leukeemiat põhjustav toime on sekundaarne hüdroksükarbamiidi toimele või seotud patsiendi põhihaigusega. Pikaajalist ravi hüdroksükarbamiidiga saavatel patsientidel on teatatud nahavähist. Patsientidel tuleb soovitada kaitsta nahka päikesekiirguse eest. Lisaks peavad patsiendid hüdroksükarbamiidravi ajal ja pärast ravi lõppu kontrollima oma nahka regulaarselt; samuti tuleb patsiente tavapärasel järelkontrolliviisiididel jälgida sekundaarsete kasvajate suhtes.

Naha vaskuliitilised toksilisused

Müeloproliferatiivsete häiretega patsientidel on hüdroksükarbamiidravi ajal tekkinud naha vaskuliitilised toksilisused, sealhulgas vaskuliitilised haavandid ja gangreen. Vaskuliitiliste toksilisuste risk on suurem patsientidel, kes saavad samal ajal või on varem saanud interferoonravi. Nende vaskuliitiliste haavandite levik sõrmedel ja varvastel ning kliiniliselt progresseeruv perifeerne vaskuliitiline puudulikkus, mille tõttu tekib sõrmede ja varvaste infarkt või gangreen, on selgelt erinev tüüpilistest nahahaavanditest, mida on kirjeldatud hüdroksükarbamiidravi ajal. Arvestades naha vaskuliitiliste haavandite võimalikke raskeid kliinilisi tagajärgi, millest on teatatud müeloproliferatiivsete haigustega patsientidel, tuleb naha vaskuliitilise haavandi tekkimisel ravi hüdroksükarbamiidiga katkestada.

Vaktsineerimine

Hüdroksükarbamiidi samaaegne kasutamine viiruse elusvaktsiiniga võib soodustada vaktsiiniviiruse paljunemist ja/või vaktsiiniviiruse teatud kõrvaltoimete teket, sest hüdroksükarbamiid võib pärssida normaalseid kaitsemehhanisme. Hüdroksükarbamiidi võtva patsiendi vaktsineerimine elusvaktsiiniga võib põhjustada raske infektsiooni. Patsiendil võib tekkida vastusena vaktsineerimisele vähem antikehi. Elusvaktsiinide kasutamist tuleb ravi ajal ja vähemalt 6 kuu vältel pärast ravi lõpetamist vältida ning küsida individuaalset nõu erialaarstilt (vt lõik 4.5).

Jalahaavandid

Jalahaavanditega patsientidel tuleb hüdroksükarbamiidi kasutada ettevaatusega. Jalahaavandid on sirprakulise aneemia sage tüsistus, kuid neist on teatatud ka hüdroksükarbamiidiga ravitud patsientidel.

Kartsinogeensus

Hüdroksükarbamiid on selgelt genotoksiline paljudes katsesüsteemides. Hüdroksükarbamiid on eeldatavasti kartsinogeenne paljudel eri liikidel (vt lõik 5.3).

Lahuse ohutu käitlemine

Lapsevanemad ja hooldajad peaksid vältima naha või limaskestade kokkupuudet hüdroksükarbamiidiga. Kui lahus satub nahale või limaskestale, tuleb vastavat kohta viivitamatult ja põhjalikult pesta seebi ja veega (vt lõik 6.6).

Abiained

Ravim sisaldab metüülparahüdroksübensoati (E218), mis võib põhjustada allergilisi reaktsioone (võimalik, et hilist tüüpi reaktsioone).

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Müelosupressiivset toimet võib võimendada eelnev või samaaegne kiiritusravi või tsütotoksiline ravi. Hüdroksükarbamiidi ja teiste müelosupressiivsete ravimite või kiiritusravi samaaegne kasutamine võib suurendada luuüdi pärssumist, seedetrakti häireid või mukosiiti. Hüdroksükarbamiid võib süvendada kiiritusravist põhjustatud erüteemi.

Patsiente ei tohi ravida korraga hüdroksükarbamiidi ja retroviirusvastaste ravimitega (vt lõigud 4.3 ja 4.4).

HIV-infektsiooniga patsientidel on hüdroksükarbamiidi ja didanosiiniga (koos stavudiiniga või ilma) ravi ajal tekkinud pankreatiit, mis osadel juhtudel on lõppenud surmaga.

Hüdroksükarbamiidi ja teiste retroviirusvastaste ravimitega ravitud HIV-infektsiooniga patsientidel on turustamisjärgse järelevalve käigus teatatud surmaga lõppenud hepatotoksilisusest ja maksapuudulikkusest. Surmaga lõppenud maksakahjustust esines kõige sagedamini patsientidel, keda raviti hüdroksükarbamiidi, didanosiooni ja stavudiini kombinatsiooniga.

HIV-infektsiooniga patsientidel, keda raviti hüdroksükarbamiidiga kombinatsioonis retroviirusvastaste ravimitega, sealhulgas didanosiiniga (koos stavudiiniga või ilma), on teatatud perifeersest neuropaatiast, mis mõnel juhul on olnud raske (vt lõik 4.4).

Patsientidel, keda raviti hüdroksükarbamiidiga kombinatsioonis didanosiooni, stavudiini ja indinaviiriga, oli CD4-rakkude vähenemise mediaan ligikaudu 100/mm³.

Uuringud on näidanud, et hüdroksükarbamiid põhjustab analüütilisi häired ensüümidega (ureaas, urikaas ja laktaadi dehüdrogenaas), mida kasutatakse urea, kusi- ja piimhappe määramisel, mistõttu hüdroksükarbamiidiga ravitud patsientidel võivad need analüüsid anda valesuurenenud tulemusi.

Vaktsineerimine

Samaaegsel kasutamisel koos elusvaktsiinidega on suurem oht raskete või surmaga lõppevate infektsioonide tekkeks. Elusvaktsiine ei soovitata immuunpuudulikkusega patsientidel kasutada. Hüdroksükarbamiidi samaaegne kasutamine elusviiruse vaktsiiniga võib soodustada vaktsiiniviiruse paljunemist ja/või vaktsiiniviiruse kõrvaltoimete teket, sest normaalsed kaitsemehhanismid võivad olla hüdroksükarbamiidravi tõttu pärsitud. Hüdroksükarbamiidi võtva patsiendi vaktsineerimine elusvaktsiiniga võib põhjustada raskeid infektsioone. Üldiselt võib patsiendil tekkida vastusena vaktsineerimisele vähem antikehi. Immuniseerida viiruse elusvaktsiinidega võib samaaegse hüdroksükarbamiidravi ajal üksnes juhul, kui kasu kaalub selgelt üles võimalikud riskid (vt lõik 4.4).

Müeloproliferatiivsete häiretega patsientidel on hüdroksükarbamiidravi ajal tekkinud naha vaskuliitilised toksilisused, sealhulgas vaskuliitilised haavandid ja gangreen. Vaskuliitilistest toksilisustest teatati kõige sagedamini patsientidel, kes olid varem saanud või said interferoonravi (vt lõik 4.4).

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasestumisvõimelised naised / rasestumisvastased vahendid meestel ja naistel

DNA sünteesi mõjutavad ravimid, nagu hüdroksükarbamiid, võivad olla tugevalt mutageensed toimeained. Seda võimalust tuleb hoolikalt kaaluda enne selle ravimi manustamist mees- või naispatsientidele, kes võivad plaanida lapse saamist.

Nii mees- kui ka naispatsientidele tuleb soovitada kasutada rasestumisvastaseid vahendeid enne ravi hüdroksükarbamiidiga ja ravi ajal.

Rasedus

Loomkatsed on näidanud reproduktiivtoksilisust (vt lõik 5.3). Hüdroksükarbamiidravi saavaid patsiente tuleb teavitada riskidest lootele.

Hüdroksükarbamiidi kasutamise kohta rasedatel on vähe andmeid.

Hüdroksükarbamiid võib rasedale naisele manustamisel põhjustada lootekahjustust. Seetõttu ei tohi seda ravimit rasedatele patsientidele manustada.

Hüdroksükarbamiidiga ravi saavad patsiendid, kes soovivad rasestuda, peavad võimalusel lõpetama ravi 3...6 kuud enne rasedust.

Patsiendile tuleb öelda, et raseduse kahtluse korral tuleb kohe pöörduda arsti poole.

Imetamine

Hüdroksükarbamiid eritub inimese rinnapiima. Kuna rinnaga toidetaval imikul võivad tekkida rasked kõrvaltoimed, tuleb hüdroksükarbamiidi võtmise ajal imetamine lõpetada.

Fertiilsus

Ravi võib mõjutada meeste fertiilsust. Meestel on väga sageli täheldatud mööduvat oligo- ja azoospermiat, ehkki need seisundid on seotud ka põhihaigusega. Isastel rottidel on täheldatud fertiilsuse vähenemist (vt lõik 5.3).

Enne ravi alustamist peavad tervishoiutöötajad teavitama meessoost patsiente sperma säilitamise võimalusest (krüopreservatsioon).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Hüdroksükarbamiid mõjutab kergelt autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimet. Patsientidele tuleb soovitada mitte juhtida autot ega töötada masinatega, kui hüdroksükarbamiidi võtmise ajal esineb uimasus.

4.8 Kõrvaltoimed

Hüdroksükarbamiidi ohutusprofiil sirprakulise aneemia korral määrati kindlaks kliiniliste uuringutega ning kinnitati pikaajalistes kohortuuringutes, millesse kaasati kuni 1935 täiskasvanut ja last vanuses üle 9 kuu.

Ohutusprofiili kokkuvõte

Hüdroksükarbamiidi peamine toksiline toime on annusest sõltuv luuüdi pärssimine. Väiksemate annuste korral täheldatakse sirprakulise aneemiaga patsientidel sageli kergeid, ajutisi ja mööduvaid tsütopeeniasid, mis on oodatavad, arvestades hüdroksükarbamiidi farmakoloogilist toimet.

Hüdroksükarbamiid mõjutab spermatogeneesi, seega teatatakse väga sageli oligospermiast ja azospermiast.

Muud sageli teatatud kõrvaltoimed on ka iiveldus, kõhukinnisus, peavalu ja uimasus.

Naha ja nahaaluse koega seotud reaktsioonid, nagu küünealuse naha tumenemine, kuiv nahk, nahahaavandid ja alopeetsia, tekivad tavaliselt pärast aastaid kestvat pikaajalist igapäevast säilitusravi.

Harva on teatatud jalahaavanditest ja väga harva süsteemsest erütematoossest luupusest.

Esineb ka suur oht leukeemia ja – eakatel patsientidel – nahavähi tekkeks, kuigi esinemissagedus ei ole teada.

Kõrvaltoimete loetelu tabelina

Kõrvaltoimed on esitatud organsüsteemi klasside, MedDRA eelistatavate terminite ja esinemissageduste kaupa, kasutades järgmisi esinemissageduse kategooriaid: väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$), harv ($\geq 1/10\ 000$ kuni $< 1/1000$), väga harv ($< 1/10\ 000$) ja teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Tabel 1. Kõrvaltoimed

Organsüsteemi klass	Esinemissagedus	Kõrvaltoime
Hea-, pahaloomulised ja täpsustamata kasvaja (sh tsüstid ja polüübid)	Teadmata	Leukeemia, nahavähk (eakatel patsientidel)
Vere ja lümfisüsteemi häired	Väga sage	Luuüdi pärssumine, sealhulgas neutropeenia (< 1500/µl), retikulotsütopeenia (< 80 000/µl), makrotsütoos
	Sage	Trombotsütopeenia (< 80 000/µl), aneemia (hemoglobiin < 4,5 g/dl)
Ainevahetus- ja toitumishäired	Teadmata	Kehakaalu suurenemine, D-vitamiini vaegus
Närvisüsteemi häired	Sage	Peavalu, pearinglus
Vaskulaarsed häired	Teadmata	Veritsus
Seedetrakti häired	Sage	Iiveldus, kõhukinnisus
	Aeg-ajalt	Stomatiit, kõhulahtisus, oksendamine
	Teadmata	Seedetrakti häired, seedetrakti haavand, raske hüpomagneseemia
Maksa ja sapiteede häired	Aeg-ajalt	Maksaensüümide sisalduse suurenemine, hepatotoksilisus
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Sage	Nahahaavand, suuõõne, küünte ja naha hüperpigmentatsioon, kuiv nahk, alopeetsia
	Aeg-ajalt	Lööve
	Harv	Jalahaavandid
	Väga harv	Süsteemne ja naha erütematoosne luupus
Reproduktiivsüsteemi ja rinnanäärmete häired	Väga sage	Oligospermia, azoospermia
	Teadmata	Amenorröa
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Teadmata	Palavik

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Luuüdi pärssumise korral tekib hematoloogiline taastumine tavaliselt kahe nädala jooksul pärast hüdroksükarbamiidravi katkestamist. Raskema luuüdi pärssumise vältimiseks on soovitatav annuse järkjärguline suurendamine (vt lõik 4.2).

Hüdroksükarbamiidist põhjustatud makrotsütoos ei ole B₁₂-vitamiinist ega foolhapest sõltuv. Sageli esinev aneemia on peamiselt tingitud parvoviiruse infektsioonist, põrna või maksa sekvestratsioonist või neerukahjustusest.

Hüdroksükarbamiidravi ajal täheldatav kehakaalu suurenemine võib väljendada üldseisundi paranemist. Hüdroksükarbamiidist põhjustatud oligospermia ja azoospermia on üldiselt mööduvad, kuid neid tuleb arvesse võtta isaduse soovi korral (vt lõik 5.3). Need häired on seotud ka põhihaigusega.

Lapsed

Kõrvaltoimete esinemissagedus, tüüp ja raskusaste lastel on eeldatavasti sarnased täiskasvanutega. Hüdroksükarbamiidi kasutamise vaatlusuuringu (ESCORT-HU) andmed suurel hulgal sirprakulise aneemiaga patsientidel (n = 1906) näitasid, et 2- kuni 10-aastastel patsientidel oli suurem neutropeeniarisk ning väiksem risk nahakuivuse, alopeetsia, peavalu ja aneemia tekkeks. 10 kuni 18-aastastel patsientidel oli nahakuivuse, nahahaavandite, alopeetsia, kehakaalu tõusu ja aneemia risk väiksem kui täiskasvanutel.

Ohutusandmed alla 2-aastaste laste kohta on piiratud. III faasi topeltpimedas mitmekeskuselises randomiseeritud kontrolliga uuringus BABY HUG 9...18 kuu vanustel imikutel võrreldi hüdroksükarbamiidi 20 mg/kg fikseeritud möödukat ööpäevast annust platseeboga (Wang et al. 2011). Kerge kuni möödukas neutropeenia (neutrofiilide koguarv [ANC] 500...1249/ μ l) esines sagedamini hüdroksükarbamiidi rühmas; 107 korral 45 osalejal ja 34 korral 18 platseeborühmas osalejal. Korduv või püsiv neutropeenia põhjustas üheksa pikaajalise annuse vähendamist (kuni 17,5 mg/kg ööpäevas) hüdroksükarbamiidi rühmas ja viis platseeborühmas (p = 0,20). Hüdroksükarbamiidiga ravitud imikutel ei olnud raske neutropeenia (ANC < 500/ μ l), trombotsütopeenia (trombotsüütide arv < 80,000/ μ l), aneemia (hemoglobiin < 7 g/dl), retikulotsütopeenia (retikulotsüütide koguarv < 80,000/ μ l) ega maksafunktsiooni kõrvalekallete (alaniini aminotransferaas > 150 ühiku/l või bilirubiin > 10 mg/dl) esinemissageduses märkimisväärseid erinevusi võrreldes platseeboga ravitud lastega.

Xromi ohutust on hinnatud 32 sirprakulise aneemiaga lapsel vanuses 9 kuud kuni 18 aastat ühe uuringurühmaga avatud prospektiivses mitmekeskuselises farmakokineetilises ohutus- ja efektiivsusuuringus (uuring HUPK). Hüdroksükarbamiidiga seotud kõrvaltoimete koguarv oli 28 (8,3%) juhtumit 9 patsiendil (28%). Domineeris hematoloogiline toksilisus, mille puhul teatati 21 (75%) tsütopeenia juhtumist ning seejärel naha ja nahaaluskoe kahjustustest (5 juhtumit; 18%). 9-kuuste kuni 2-aastaste vanuserühmas oli 19 juhtumit (29,2%), mis oli suurem osakaal võrreldes 2- kuni 6-aastaste vanuserühmaga (5 juhtumit; 3,4%) ja 6- kuni 16-aastaste vanuserühmaga (4 juhtumit; 3,2%). Teatatud tsütopeeniad olid tavaliselt isoleeritud, mööduvad ja healoomulised.

Hüdroksükarbamiidi kasutamise pikaajaline ohutus alla 2-aastastel lastel ei ole veel kindlaks tehtud.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Sümptomid

Patsientidel, kellele on hüdroksükarbamiidi manustatud annustes, mis mitu korda ületavad soovitatava annuse, on täheldatud ägedat limaskesta ja naha toksilisust. Täheldati valulikkust, violetset erüteemi, peopesade ja jalataldade turset, millele järgnes naha ketendamine kätel ja jalgadel, naha intensiivset generaliseerunud hüperpigmentatsiooni ja rasket ägedat stomatiiti.

Sirprakulise aneemiaga patsientidel teatati hüdroksükarbamiidi üleannustamise korral üksikjuhtudel rasket luuüdi pärssumisest, kui ravimit kasutati annustes, mis ületasid ettenähtud annuse 2 kuni 10 korda (kuni 8,57-kordne maksimaalne soovitatav annus 35 mg/kg ööpäevas).

Ravi

Kohene ravi on maoloputus, millele järgneb vajaduse korral kardiorespiratoorset süsteemi toetav ravi. Patsientidel tuleb vähemalt 3 nädala vältel jälgida elutähtsaid näitajaid, vere ja uriini keemilisi näitajaid, neeru- ja maksafunktsiooni ning vererakkude arvu. Vahel võib olla vajalik pikem jälgimisperiood. Vajadusel tuleb teha vereülekandeid.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: kasvjavastased ained, teised kasvjavastased ained, ATC-kood: L01XX05.

Toimemehhanism

Hüdroksükarbamiid on suukaudselt aktiivne kasvjavastane aine.

Kuigi hüdroksükarbamiidi täpne toimemehhanism ei ole veel päris selge, näib see takistavat DNA sünteesi, toimides ribonukleotiidi reduktaasi inhibiitorina, sekkumata seejuures ribonukleiinhappe või valgu sünteesi.

Üks mehhanismidest, mille abil hüdroksükarbamiid toimib, on HbF-i kontsentratsiooni suurendamine sirprakulise aneemiaga patsientidel. HbF takistab HbS-i (sirbikujuline hemoglobiin) polümeerisatsiooni ja seeläbi takistab erütrotsüütide muutumist sirbikujuliseks. Kõigis kliinilistes uuringutes täheldati hüdroksükarbamiidi kasutamisel HbF-i sisalduse olulist suurenemist ravieelsega võrreldes.

Hiljuti näidati, et hüdroksükarbamiid on seotud lämmastikoksiidi tekkega, mis viitab sellele, et lämmastikoksiid stimuleerib tsükliilise guanosiinmonofosfataasi (cGMP) tootmist, mis seejärel aktiveerib proteiinkinaasi ja suurendab HbF-i teket. Muud teadaolevad hüdroksükarbamiidi farmakoloogilised toimed, mis võivad toetada selle kasulikku toimet sirprakulise aneemia ravis, on neutrofiilide arvu vähenemine, sirprakude parem deformeeritavus ja erütrotsüütide muutunud adhesioon endoteelile.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Tõendid hüdroksükarbamiidi efektiivsuse kohta vaso-oklusiivsete tüsistuste vähendamisel üle 9-kuustel sirprakulise aneemiaga lastel pärinevad viiest randomiseeritud kontrolliga uuringust (Charache *et al.* 1995 [MSH uuring]; Jain *et al.* 2012, Ferster *et al.* 1996; Ware *et al.* 2015 [TWITCH], Wang *et al.* 2011 [BABY HUG]). Nende kesksete uuringute tulemusi toetavad vaatlusuuringud, sealhulgas mõned pikaajalise jälgimisperioodiga vaatlusuuringud.

Hüdroksükarbamiidi mitmekeskuseline uuring sirprakulise aneemiaga patsientidel (MSH)

MSH uuring oli mitmekeskuseline, randomiseeritud ja topeltpime uuring, milles võrreldi hüdroksükarbamiidi platseeboga täiskasvanud patsientidel, kellel oli sirprakuline aneemia (üksnes genotüüp HbSS), et vähendada valukriiside esinemissagedust. Kokku randomiseeriti 299 patsienti, kellest 152 said hüdroksükarbamiidi ja 147 sobivat platseebot. Hüdroksükarbamiidravi alustati väikese annusega (15 mg/kg ööpäevas) ja annust suurendati 12-nädalaste intervallide tagant 5 mg/kg ööpäevas kuni kerge luuüdi pärssumise saavutamiseni, mida hinnati neutropeenia või trombotsütopeenia alusel. Kui vererakkude arv oli taastunud, taasalustati ravi toksilisest annusest 2,5 mg/kg ööpäevas väiksema annusega.

Hüdroksükarbamiidi rühma ja platseeborühma vahel leiti statistiliselt oluline erinevus valukriiside esinemissageduse keskmises aastamääras (kõik kriisid), keskmine erinevus -2,80 (95% usaldusvahemik -4,74 kuni -0,86; $p = 0,005$), ja haiglaravi vajavates valukriisides, keskmine erinevus -1,50 (95% usaldusvahemik -2,58 kuni -0,42; $p = 0,007$).

Uuringus suurenes ka mediaanaeg ravi alustamisest kuni esimese valukriisini (2,76 kuud hüdroksükarbamiidi rühmas ja 1,35 kuud platseeborühmas; $p = 0,014$), teise valukriisini (6,58 kuud hüdroksükarbamiidi rühmas ja 4,13 kuud platseeborühmas; $p < 0,0024$) ning kolmanda valukriisini (11,9 kuud hüdroksükarbamiidi rühmas ja 7,04 kuud platseeborühmas; $p = 0,0002$).

Samuti vähenes hüdroksükarbamiidi võtnud patsientidel võrdluses platseeboga ägedate rindkeresündroomide esinemissageduse määr; suhteline risk (RR) oli 0,44 (95% usaldusvahemik 0,28 kuni 0,68; $p < 0,001$). Sarnast vähenemist täheldati vereülekannete määras, mis on eluohtliku haiguse surrogaatnäitaja. Hüdroksükarbamiid ei vähendanud platseeboga võrdluses maksa või põrna sekvestratsiooni määra.

Nagu võis eeldada hüdroksükarbamiidi toimemehhanismi alusel, täheldati MSH uuringus hüdroksükarbamiidiga ravitud patsientide rühmas samuti statistiliselt olulist HbF-i sisalduse suurenemist (keskmine erinevus 3,9% (95% usaldusvahemik 2,69 kuni 5,11; $p < 0,0001$)) ja hemoglobiini sisalduse suurenemist (keskmine erinevus 0,6 g/dl (95% usaldusvahemik 0,28 kuni 0,92; $p < 0,0014$)) ning

hemolüüsi markerite vähenemist. MSH uuringus leiti hüdroksükarbamiidi rühmas suurem hematoloogiline toksilisus, mis tingis annuse vähendamise hüdroksükarbamiidi rühmas võrdluses platseeboga; samas ei täheldatud neutropeeniaga seotud infektsioone ega trombotsütopeeniast tingitud verejooksuepisooide.

Lapsed

Ravimite vahetusega võrdlus platseeboga (Ferster et al. 1996)

Randomiseeritud ravimite vahetusega uuring tehti 25 lapsel ja noorel täiskasvanul (vanusevahemik: 2...22 aastat), kellel olid homosügootne sirprakuline aneemia ja rasked kliinilised nähud (määratletud kui > 3 vaso-oklusiivset kriisi aasta jooksul enne uuringusse kaasamist ja/või varasemas anamneesis insult, äge rindkere sündroom, korduvad kriisid ilma sümptomivaba intervallita või põrna sekvestratsioon). Uuringu esmane tulemusnäitaja oli hospitaliseerimiste arv ja kestus. Patsiendid said juhuvaliku alusel kas esimese 6 kuu vältel hüdroksükarbamiidi ja seejärel 6 kuud platseebot või kõigepealt platseebot ja seejärel 6 kuu vältel hüdroksükarbamiidi. Hüdroksükarbamiidi algannus oli 20 mg/kg ööpäevas. Annust suurendati 25 mg/kg ööpäevas, kui HbF-i muutus 2 kuu pärast oli < 2%. Luuüdi toksilisuse korral vähendati annust 50% võrra.

Uuringus leiti, et valulike episoodide tõttu ei vajanud haiglaravi 16 hüdroksükarbamiidiga ravitud patsienti 22-st (73%) ja üksnes 3 platseebopatsienti 22-st (14%). Samuti täheldati keskmise haiglaravi kestuse lühenemist: 5,3 päeva hüdroksükarbamiidi rühmas ja 15,2 päeva platseeborühmas.

Surmajuhitud uuringus ei teatatud. Hüdroksükarbamiidi rühmas täheldati HbF-i sisalduse suurenemist ja neutrofiilide absoluutarvu vähenemist. Muu hulgas suurenesid hüdroksükarbamiidi rühmas pärast 6-kuulist ravi oluliselt hemoglobiini sisaldus ja MCV väärtus, samas kui trombotsüütide ja leukotsüütide arv vähenesid oluliselt. Uuringu tulemused on esitatud allpool tabelites 2 ja 3.

Tabel 2. Hospitaliseerimiste arv ja haiglaravi päevade arv ravirühmades (mõlemad perioodid kombineeritult) (Ferster et al., 1996)

	Hüdroksükarbamiid (n = 22)	Platseebo (n = 22)
Hospitaliseerimiste arv		
0	16	3
1	2	13
2	3	2
3	0	3
4	1	0
5	0	1
Haiglaravi päevade arv		
0	16	3
1...10	2	13
> 10	4	6
Vahemik	0...19	0...104

Tabel 3. Keskmised hematoloogilised näitajad enne ja pärast 6-kuulist ravi hüdroksükarbamiidiga (Ferster et al., 1996)

	Enne ravi hüdroksükarbamiidiga	Pärast ravi hüdroksükarbamiidiga	p-väärtus

	(keskmine ± standardhälve)	(keskmine ± standardhälve)	
Hemoglobiin (Hb) (g/dl)	8,1 ± 0,75	8,5 ± 0,83	Mitteoluline erinevus
MCV (fl)	85,2 ± 9,74	95,5 ± 11,57	< 0,001
Hemoglobiini keskmine kontsentratsioon erütrotsüüdis (MCHC) (%)	33,0 ± 2,08	32,3 ± 1,12	Mitteoluline erinevus
Trombotsüüdid (× 10⁹/l)	443,2 ± 189,1	386,7 ± 144,6	Mitteoluline erinevus
Leukotsüüdid (× 10⁹/l)	12,47 ± 4,58	8,9 ± 2,51	< 0,001
HbF (%)	4,65 ± 4,81	15,34 ± 11,3	< 0,001
Retikulotsüüdid (%)	148,6 ± 53,8	102,7 ± 48,5	< 0,001

Hüdroksükarbamiid väikeses püsiannuses sirprakulise aneemiaga lastel (Jain et al. 2012)

Randomiseeritud topeltblindas platseeboga kontrollitud uuringus, mis korraldati India kolmanda astme haiglas, randomiseeriti 60 last (vanuses 5...18 aastat), kellel oli aasta vältel esinenud kolm või enam vereülekannet või hospitaliseerimist nõudnud vaso-oklusiivset kriisi, saama ravi püsiannuses hüdroksükarbamiidiga 10 mg/kg ööpäevas (n = 30) või sobiva platseeboga (n = 30). Esmase tulemusnäitaja oli vaso-oklusiivsete kriiside esinemissageduse vähenemine patsiendi kohta aastas. Teised tulemusnäitajad olid vereülekannete ja hospitaliseerimiste arvu vähenemine ning HbF-i sisalduse suurenemine.

Pärast 18-kuulist ravi täheldati hüdroksükarbamiidi rühma ja platseeborühma vahel olulist erinevust vaso-oklusiivsete kriiside arvus, keskmine erinevus -9,60 (95% usaldusvahemik -10,86 kuni -8,34) (p < 0,00001). Samuti leiti oluline erinevus hüdroksükarbamiidi rühma ja platseeborühma vahel vereülekannete arvus, keskmine erinevus -1,85 (95% usaldusvahemik -2,18 kuni -1,52) (p < 0,00001), hospitaliseerimiste arvus, keskmine erinevus -8,89 (95% usaldusvahemik -10,04 kuni -7,74) (p < 0,00001). ja haiglaravi kestuses, keskmine erinevus -4,00 päeva (95% usaldusvahemik -4,87 kuni -3,13) (p < 0,00001). Tulemused on esitatud tabelis 4.

Uuring näitas ka HbF-i ja hemoglobiini sisalduse statistiliselt olulist suurenemist ja hemolüüsi markerite vähenemist hüdroksükarbamiidiga ravitud rühmades.

Tabel 4. Kliiniliste sündmuste arvu võrdlus hüdroksükarbamiidi- ja platseeborühmades enne ja pärast ravi

Sündmuste arv/patsient/aasta	Hüdroksükarbamiid		Platseebo		p-väärtus ¹	p-väärtus ²
	Enne	Pärast 18 kuud	Enne	Pärast 18 kuud		
Vaso-oklusiivsed kriisid	12,13 ± 8,56	0,6 ± 1,37	11,46 ± 3,01	10,2 ± 3,24	0,10	< 0,001
Vereülekanded	2,43 ± 0,69	0,13 ± 0,43	2,13 ± 0,98	1,98 ± 0,82	0,25	< 0,001
Hospitaliseerimised	10,13 ± 6,56	0,70 ± 1,28	9,56 ± 2,91	9,59 ± 2,94		< 0,001

¹ P-väärtus on hüdroksükarbamiidi- ja platseeborühmade võrdluseks algtaasel.

² P-väärtus on hüdroksükarbamiidi- ja platseeborühmade võrdluseks pärast 18 kuud.

Efekttiivsus ja ohutus imikutel (uuring BABY HUG)

BABY HUG oli III faasi topeltblinddatud mitmekeskuseline randomiseeritud platseebokontrolliga uuring 9...18 kuu vanustel imikutel. Uuringus osalejad said kaks aastat suukaudse lahuse

hüdroksükarbamiidi 20 mg/kg ööpäevas ilma annuse eskaleerimiseta või platseebot. Imikuid jälgiti esialgu iga 2 nädala järel kõrvaltoimete ja laboratoorsete toksiliste toimete suhtes kuni annuse taluvuse kinnitamiseni, seejärel iga 4 nädala järel. Esmased uuringu tulemusnäitajad olid põrnafunktsioon (kvalitatiivne omastamine ^{99m}Tc põrna skaneerimisel) ja neerufunktsioon (glomerulaarfiltratsiooni kiirus ^{99m}Tc -DTPA kliirensi alusel). Täiendavad hindamised hõlmasid verepilti, HbF-i, keemilisi profiile, põrnafunktsiooni biomarkereid, uriini osmolaalsust, neuronaalset arengut, TCD ultraheliuuringut, kasvu jälgimist ja mutageensust. Üheksakümmend kuus osalejat said hüdroksükarbamiidi ja 97 said platseebot; 86% osalejatest läbis uuringu lõpuni.

Esmaste tulemusnäitajate osas oli uuringu lõpetamisel hüdroksükarbamiidi rühmas vähenenud põrnafunktsioon 19 patsiendil 70-st ja platseeborühmas 28 patsiendil 74-st ning erinevus DTPA glomerulaarfiltratsiooni kiiruse keskmises suurenemises hüdroksükarbamiidi rühmas võrreldes platseeborühmaga oli 2 ml/min $1,73\text{ m}^2$ kohta. Teiseste tulemusnäitajate osas täheldati järgmist: 177 valujuhtumit 62 patsiendil hüdroksükarbamiidi rühmas vs. 375 juhtumit 75 patsiendil platseebo rühmas ning 24 daktüliidi juhtumit 14 patsiendil hüdroksükarbamiidi rühmas vs. 123 juhtumit 42 patsiendil platseeborühmas. Hemoglobiini ja loote hemoglobiini suurenesid hüdroksüürea rühmas võrreldes platseeborühmaga, samal ajal kui valgete vereliblede arv vähenes. Tulemusnäitajate erinevus rühmade vahel ei olnud statistiliselt oluline. Toksilisus hõlmas kerget kuni mõõdukat neutropeeniat.

Insuldi esmane ennetus (TWiTCH uuring)

TWiTCH uuring („Transcranial Doppler (TCD) with Transfusions Changing to Hydroxycarbamide“) oli NHLBI rahastatud III faasi mitmekeskuseline randomiseeritud kliiniline uuring, milles võrreldi 24-kuulist standardravi (igakuised vereülekanDED) alternatiivse raviga (hüdroksükarbamiid) 121 sirprakulise aneemiaga 4...16 aasta vanusel lapsel, kellel oli TCD uuringus leitud normist kõrvalekalduv verevoolu kiirus ($\geq 200\text{ cm/s}$), kes olid vähemalt 12 kuu vältel saanud regulaarseid vereülekanDED ja kellel ei esinenud rasket vaskulopaatiat, dokumenteeritud kliinilist insulti või transitoorset ajuisheemiat. Uuringu esmane eesmärk oli uurida, kas hüdroksükarbamiid säilitab pärast algset vereülekanDEte perioodi TCD uuringus verevoolu kiirused niisama tõhusalt kui regulaarsed vereülekanDED.

Standardravile määratud uuringus osalejad ($n = 61$) said jätkuvalt igakuiseid vereülekanDED, et säilitada HbS-i väärtus 30% või madalam, sellal kui alternatiivsele ravile määratud uuritavad ($n = 60$) alustasid pärast seda, kui nad olid saanud vereülekanDED mediaankestusega 4,5 aastat ($\pm 2,8$ aastat), suukaudset ravi hüdroksükarbamiidiga annuses 20 mg/kg ööpäevas, mida suurendati iga osaleja maksimaalse talutava annuseni. Uuringus kasutati mittehalmemuse uuringu ülesehitust; esmane tulemusnäitaja oli verevoolu kiirus TCD uuringus pärast 24 kuud võrdluses algtaaseme (uuringusse kaasamise aja) väärtusega. Mittehalmemuse piirväärtus oli 15 cm/s. Esimeses kavandatud vaheanalüüsis näidati hüdroksükarbamiidi mittehalmemust ja sponsor lõpetas uuringu. Lõplikud mudelipõhised verevoolu kiirused TCD uuringus olid 143 cm/s (95% usaldusvahemik 140...146) lastel, kes said standardravina vereülekanDED, ja 138 cm/s (95% usaldusvahemik 135...142) lastel, kes said hüdroksükarbamiidi, erinevus 4,54 cm/s (95% usaldusvahemik 0,10...8,98). Uuringus näidati hüdroksükarbamiidi mittehalmemust ($p = 8,82 \times 10^{-16}$) ja post hoc paremust ($p = 0,023$). Eluohlike neuroloogiliste sündmuste seisukohalt ravirühmade vahel erinevust ei leitud. Raua ülekoormuse näitajad paranesid rohkem hüdroksükarbamiidi kui vereülekanDEte rühmas, mida näitas suurem keskmine muutus seerumi ferritiini sisalduses (-1805 vs. -38 ng/ml; $p < 0,0001$) ja maksa rauakontsentratsioon (keskmine -1,9 mg/g vs. +2,4 mg/g maksa kuivkaalu kohta; $p = 0,0011$).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Suukaudsel manustamisel imendub hüdroksükarbamiid seedetraktist kiiresti. Maksimaalne plasmakontsentratsioon saavutatakse 2 tunni jooksul ja 24. tunniks on seerumikontsentratsioonid peaaegu nullis. Biosaadavus on vähipatsientidel täielik või peaaegu täielik.

Pärast hüdroksükarbamiidi suukaudse lahuse suukaudset manustamist sirprakulise aneemiaga lastele vanuses 6 kuud kuni 18 aastat saavutati maksimaalne plasmakontsentratsioon 0...2 tunniga. Keskmine maksimaalne plasmakontsentratsioon ja AUC suurenesid proportsionaalselt annuse suurendamisega.

Võrdlevas biosaadavusuuringus tervetel täiskasvanud vabatahtlikel ($n = 28$) oli 500 mg hüdroksükarbamiidi suukaudne lahus maksimaalsele plasmakontsentratsioonile ja aja-kontsentratsioonikõvera aluse pindalale tuginedes bioekvivalentne võrdlusravimiks olnud 500 mg

hüdroksükarbamiidi kapsliga. Hüdroksükarbamiidi suukaudse lahuse võrdlemisel võrdlusravimi 500 mg kapsliga täheldati maksimaalse plasmakontsentratsiooni saavutamise aja statistiliselt olulist lühenemist (0,5 vs. 0,75 tundi, $p = 0,0467$), mis näitab lahuse kiiremat imendumist.

Sirprakulise aneemiaga laste uuringus täheldati vedela ja kapsli ravimvormi kasutamisel sarnast aja-kontsentratsioonikõvera alust pindala, maksimaalset plasmakontsentratsiooni ja poolväärtusaega. Farmakokineetilise profiili suurim erinevus oli trend saavutada maksimaalne plasmakontsentratsioon lühema aja vältel vedela ravimvormi kasutamisel võrdluses kapsliga, aga see erinevus ei olnud statistiliselt oluline (0,74 vs. 0,97 tundi, $p = 0,14$).

Jaotumine

Hüdroksükarbamiid jaotub inimese organismis kiiresti, tungides ka tserebrospinaalvedelikku, peritoneaalvedelikku ja astsiidivedelikku, ning kontsentreerub leukotsüütides ja erütrotsüütides. Hüdroksükarbamiidi hinnanguline jaotusruumala on ligikaudu sama suur kui organismi kogu veesisaldus. Jaotusruumala pärast hüdroksükarbamiidi suukaudset manustamist on ligikaudu võrdne organismi kogu veesisaldusega: täiskasvanutel on leitud väärtused 0,48...0,90 l/kg ja laste populatsioonis hinnanguliselt 0,7 l/kg. Hüdroksükarbamiidi seondumise määr valkudega ei ole teada.

Biotransformatsioon

Metaboliidid on nitroksüül, vastav karboksüülhape ja lämmastikoksiid; samuti on näidatud, et hüdroksükarbamiidi metaboliidiks on urea. Inimese maksa mikrosoomide tsütokroom P450 ensüümid ei metaboliseeri in vitro hüdroksükarbamiidi kontsentratsioonis 30, 100 ja 300 μM . Kontsentratsioonivahemikus 10...300 μM ei stimuleeri hüdroksükarbamiid in vitro rekombinantse inimese P-glükoproteiini (P-gp) ATPaasi aktiivsust, mis näitab, et hüdroksükarbamiid ei ole P-gp substraat. Seega ei saa eeldada koostoimeid samal ajal manustatavate ainetega, mis on tsütokroom P450 või P-gp substraadid.

Eritumine

Hüdroksükarbamiidi kogukeha kliirens sirprakulise aneemiaga täiskasvanud patsientidel on 0,17 l/h/kg. Vastav väärtus lastel oli sarnane, 0,22 l/h/kg. Suur osa hüdroksükarbamiidist eemaldatakse mitterenaalsete (peamiselt hepaatiliste) mehhanismidega. Normaalse neerufunktsiooniga täiskasvanutel on muutumata kujul uriinis tuvastatav umbes 37% suukaudselt manustatud ravimiannusest. Lastel on muutumata kujul uriini eritunud hüdroksükarbamiidi fraktsioon umbes 50%.

Täiskasvanud vähipatsientidel oli hüdroksükarbamiidi eliminatsiooni poolväärtusaeg ligikaudu 2...3 tundi. Sirprakulise aneemiaga lastel oli keskmine poolväärtusaeg 3,9 tundi.

Eakad

Kuigi puuduvad tõendid vanuse mõju kohta farmakokineetika ja farmakodünaamika seosele, võivad eakad patsiendid olla hüdroksükarbamiidi toimete suhtes tundlikumad ning seetõttu tuleks kaaluda ravi alustamist väiksema algannusega ja olla annuse suurendamisel ettevaatlikum. Soovitav on verenäitajate hoolikas jälgimine (vt lõik 4.2).

Neerufunktsiooni kahjustus

Kuna renaalne ekskretsioon on üks eritumistee, tuleks kaaluda hüdroksükarbamiidi annuse vähendamist neerufunktsiooni kahjustusega patsientidel. Neerufunktsiooni mõju hüdroksükarbamiidi farmakokineetikale hinnati avatud ühekordse annustamisega uuringus sirprakulise aneemiaga täiskasvanud patsientidel. Normaalse neerufunktsiooniga ($\text{CrCl} > 90 \text{ ml/min}$) ning kerge ($\text{CrCl} 60\text{...}89 \text{ ml/min}$), mõõduka ($\text{CrCl} 30\text{...}59 \text{ ml/min}$) ja raske ($\text{CrCl} 15\text{...}29 \text{ ml/min}$) neerufunktsiooni kahjustusega ning lõppstaadiumis neeruhaigusega ($\text{CrCl} < 15 \text{ ml/min}$) patsientidele manustati hüdroksükarbamiidi ühekordse annusena 15 mg/kg kehamaassi kohta. Patsientidel, kelle CrCl oli alla 60 ml/min, või lõppstaadiumis neeruhaigusega patsientidel, oli hüdroksükarbamiidi keskmine ekspositsioon ligikaudu 64% suurem kui normaalse neerufunktsiooniga patsientidel. Patsientidel, kelle $\text{CrCl} < 60 \text{ ml/min}$, on soovitatav vähendada algannust 50% võrra (vt lõigud 4.2 ja 4.3). Neil patsientidel on soovitatav verenäitajate hoolikas jälgimine.

Maksafunktsiooni kahjustus

Puuduvad andmed, mis toetaksid spetsiifilisi annuse kohandamise juhiseid maksafunktsiooni kahjustusega patsientidel, kuid ohutuskaalutlustel on hüdroksükarbamiid vastunäidustatud raske maksafunktsiooni kahjustusega patsientidele (vt lõik 4.3). Maksafunktsiooni kahjustusega patsientidel on soovitatav verenäitajate hoolikas jälgimine.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Prekliinilistes toksilisusuuringutes on kõige sagedasemalt täheldatud toimed luuüdi pärssumine rottidel, koertel ja ahvidel. Mõnel liigil on täheldatud ka kardiovaskulaarseid ja hematoloogilisi toimeid. Ahvidel on täheldatud ka lümfoïdtkoe atroofiat ning peen- ja jämesoole degeneratsiooni. Toksikoloogilised uuringud on näidanud ka munandite atroofiat koos spermatogeneesi ja spermatoosoidide arvu vähenemisega rottidel ning munandite kaalu ja spermatoosoidide arvu vähenemist hiirtel. Koertel täheldati mööduvat spermatogeneesi peatumist.

Hüdroksükarbamiid on selgelt genotoksiline ja kuigi tavapäraseid pikaajalisi kartsinogeensusuuringuid ei ole läbi viidud, on hüdroksükarbamiid eeldatavasti kartsinogeenne eri liikidel, mis tähendab kartsinogeensuse riski ka inimestel.

Hüdroksükarbamiid läbib platsentaarbarjääri, mis on tõendatud emasloomadel, kellele on tiinuse ajal manustatud hüdroksükarbamiidi. Inimannustega võrreldavate annuste juures on sellistel liikidel nagu hiired, hamstrid, kassid, koerad ja ahvid teatatud embrüotoksilisusest, mille väljendus on loodete elujõulisuse vähenemine, väiksem elusjärglaste arv ja järglaste arengupeatatus. Teratogeensed toimed on osaliselt luustunud koljuluud, silmakoobaste puudumine, hüdrotsefaalia, kaheosaline rinnaluulüli ja nimmeluulüli puudumine.

Hüdroksükarbamiidi manustamine isasrottidele annuses 60 mg/kg kehamassi kohta (umbes kaks korda suurem annus kui tavaline maksimaalne annus inimestel) põhjustas munandite atroofiat, spermatogeneesi vähenemist ja vähendas oluliselt nende võimet emaseid rotte tiinestada.

Kokkuvõttes põhjustab ekspositsioon hüdroksükarbamiidile kõrvalekaldeid mitmel katseloomaliigil ning mõjutab isas- ja emasloomade paljunemisvõimet.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Ksantaankummi (E415)
Sukraloos (E955)
Maasika lõhna- ja maitseaine
Metüülparahüdroksübensoat (E218)
Naatriumhüdroksiid (E524)
Puhastatud vesi

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

2 aastat.

Pärast esmakordset avamist: 12 nädalat.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida külmkapis (2...8 °C).

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Merevaikkollane III tüüpi klaaspudel, mis on suletud lastekindla turvakorgiga (poorse polüetüleenvooderdusega HDPE) ning sisaldab 150 ml suukaudset lahust.

Igas pakendis on üks pudel, LDPE pudeliadapter ja 2 suusüstal (üstal, mis on gradueeritud 3 ml-ni, ja süstal, mis on gradueeritud 10 ml-ni).

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Ohutu käsitsemine

Hüdroksükarbamiidi käsitlemisel tuleb enne ja pärast annuse manustamist käsi pesta. Kokkupuuteriski vähendamiseks peavad lapsevanemad ja hooldajad kandma hüdroksükarbamiidi käsitlemisel ühekordseid kaitsekindaid. Et minimeerida õhumullide teket, ei tohi pudelit enne manustamist loksutada.

Hüdroksükarbamiidi kokkupuudet naha või limaskestaga tuleb vältida. Kui hüdroksükarbamiid satub nahale või limaskestale, tuleb see kohe seebi ja veega hoolikalt maha pesta. Mahavalgunud vedelik tuleb kohe ära pühkida.

Rasedad, rasestumist planeerivad või imetavad naised ei tohi hüdroksükarbamiidi käsitseda.

Vanematele/hooldajatele ja patsientidele tuleb öelda, et nad hoiaksid hüdroksükarbamiidi laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas. Juhuslik allaneelamine võib olla lastele surmav.

Hoidke pudelit tihedalt suletuna, et kaitsta toote terviklikkust ja vähendada juhusliku väljavalgumise ohtu.

Süstlad tuleb loputada ja pesta külma või sooja veega ning neil tuleb enne järgmist kasutamist lasta täielikult ära kuivada. Hoidke süslaid koos ravimiga hügieenilises kohas.

Hävitamine

Hüdroksükarbamiid on tsütotoksiline. Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/19/1366/001

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 01. juuli 2019

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>

II LISA

- A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava(te) tootja(te) nimi ja aadress

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

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim (vt I lisa: ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2).

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

• Perioodilised ohutusaruanded

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

• Riskijuhtimiskava

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Raviameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

• Riski minimeerimise lisameetmed

Enne Xromi turule toomist igas liikmesriigis peab müügiloa hoidja leppima riikliku pädeva asutusega kokku koolitusprogrammi sisu ja vormi, sealhulgas kommunikatsioonimeedia, levitamiskiisid ja programmi mis tahes muud aspektid.

Koolitusprogrammi eesmärk on tagada toote ohutu ja efektiivne kasutamine, vähendada allpool loetletud riske ja vähendada kõrvaltoimete koormust Xromi kasutamisel.

Müügiloa hoidja tagab, et igas liikmesriigis, kus Xromit turustatakse, saavad kõik tervishoiutöötajad ja patsiendid/hooldajad, kes eeldatavalt Xromit välja kirjutavad ja kasutavad, järgmise koolituspaketi (või juurdepääsu sellele), mida tuleb levitada kutseorganisatsioonide kaudu:

- arsti õppematerjal;
- patsiendi teabepakett.

Arsti õppematerjal peab sisaldama järgmist:

- ravimi omaduste kokkuvõte;

- juhend tervishoiutöötajatele.

Juhend tervishoiutöötajatele peab sisaldama järgmisi põhielemente:

- näidustus, annus ja annuse kohandamine;
- Xromi ohutu käsitlemise kirjeldus, sealhulgas ravimi manustusvea risk kahe erineva annustamissüstla kasutamise tõttu;
- hoiatused Xromi kasutamisega seotud oluliste riskide kohta:
 - o üleminek kapsli ja tableti ravimvormilt vedelale ravimvormile;
 - o vajadus hoiduda rasestumisest;
 - o oht meeste ja naiste viljakusele, võimalikud riskid lootele ja rinnaga toitmise korral;
 - o kuidas toimida kõrvaltoimete korral;

Patsiendi teabepakett peab sisaldama järgmist:

- pakendi infoleht;
- juhend patsiendile/hooldajale.

Juhend patsiendile/hooldajale peab sisaldama järgmisi põhielemente:

- näidustus;
- toote õige ja ohutu käsitlemise juhised, sealhulgas selged juhised kahe erineva annustamissüstla kasutamiseks, et vältida vigu ravimi manustamisel;
- vajadus hoiduda rasestumisest;
- oht meeste ja naiste viljakusele, võimalikud riskid lootele ja rinnaga toitmise korral;

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

KARP

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Xromi 100 mg/ml suukaudne lahus
Hüdroksükarbamiid

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

1 ml lahust sisaldab 100 mg hüdroksükarbamiidi.

3. ABIAINED

Xromi sisaldab metüülparahüdroksübensoaati (E218). Lisateave on pakendi infolehel.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Suukaudne lahus.

Pudel
Pudeliadapter
3 ml ja 10 ml suusüstal.

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEED

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne.
Võtke arsti juhiste järgi, kasutades kaasasolevaid suusüstlaid.
Ärge raputage pudelit.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

Tsütotoksiline. Käsitseta ettevaatusega.

8. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni:
Visake allesjäänud lahus 12 nädalat pärast esmakordset avamist ära.
Avamise kuupäev: _____

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/19/1366/001

13. PARTII NUMBER

Partii nr.:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Xromi

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC:
SN:
NN:

SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**PUDELI ETIKETT****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Xromi 100 mg/ml suukaudne lahus
Hüdroksükarbamiid

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

1 ml lahust sisaldab 100 mg hüdroksükarbamiidi.

3. ABIAINED

Xromi sisaldab metüülparahüdroksübensoaati (E218). Lisateave on pakendi infolehel.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Suukaudne lahus.

150 ml.

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEED

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

Suukaudne.

Võtke arsti juhiste järgi, mõõtmiseks kasutage kaasasolevaid suusüstlaid.

Ärge raputage.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

Tsütotoksiline. Käsitse ettevaatusega.

8. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni:

Visake allesjäänud lahus 12 nädalat pärast esmakordset avamist ära.

Avamise kuupäev: _____

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/19/1366/001

13. PARTII NUMBER

Partii nr.:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)****17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood****18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave kasutajale

Xromi 100 mg/ml suukaudne lahus hüdroksükarbamiid

Enne ravimi võtmist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arstiga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Xromi ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Xromi võtmist
3. Kuidas Xromit võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Xromit säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Xromi ja milleks seda kasutatakse

Xromi sisaldab hüdroksükarbamiidi; see on aine, mis vähendab teatud luuüdirakkude kasvu ja paljunemist. Aine toime tõttu väheneb vereringluses olevate vere punaliblede, valgeliblede ja vereliistakute arv. Sirprakulise aneemia korral takistab hüdroksükarbamiid ka vere punalibledele ebanormaalse sirbikuju omandamist.

Sirprakuline aneemia on pärilik verehaigus, mis mõjutab kettakujulisi vere punaliblesid. Mõned rakud muutuvad ebanormaalseks, jäigaks ja poolkuu- või sirbikujuliseks, mis põhjustab aneemia tekke. Sirbikujulised rakud takerduvad veresoontesse, ummistades verevoolu. See võib põhjustada ägedaid valukriise ja elundikahjustusi.

Xromit kasutatakse sirprakulise aneemia põhjustatud veresoonte ummistumise tüsistuste ennetamiseks üle 9 kuu vanustel patsientidel. Xromi vähendab nii haigusest tingitud valukriiside arvu kui ka vajadust haiglaravi järele.

2. Mida on vaja teada enne Xromi võtmist

Xromit ei tohi võtta:

- kui olete hüdroksükarbamiidi või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline;
- kui teil on raske maksahaigus;
- kui teil on raske neeruhaigus;
- kui teil on vere punaliblede, valgeliblede või vereliistakute teke vähenenud (luuüdi pärssumine), nagu on kirjeldatud lõigus 3 „Kuidas Xromit võtta; ravi jälgimine“;
- kui te olete rase või imetate last (vt lõik „Rasedus, imetamine ja viljakus“);
- kui te võtate retroviirusvastaseid ravimeid inimeste immuunpuudulikkuse viiruse (HIV) raviks – see on viirus, mis põhjustab AIDS-i.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Kontrollid ja analüüsid

- Arst teeb teile vereanalüüse, et:
- kontrollida teie vererakkude arvu enne ravi alustamist ja ravi ajal Xromiga;

- jälgida teie maksatalitlust ravi ajal Xromiga;
- jälgida teie neerutalitlust ravi ajal Xromiga.

Enne Xromi võtmist pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega,

- kui teil on suur väsimus, nõrkus ja õhupuudus, mis võivad olla vere punaliblede vähesuse sümptomid (aneemia);
- kui teil tekivad kergesti verejooksud või verevalumid, mis võivad olla trombotsüütide ehk vereliistakute vähesuse sümptomid;
- kui teil on maksahaigus (te võite vajada täiendavat jälgimist);
- kui teil on neeruhaigus (teie annust võidakse kohandada);
- kui teil on jalahaavandid;
- kui teil on teadaolev B₁₂-vitamiini või foolhappe puudus.

Kui te ei ole kindel, kas mõni eespool nimetatutest kehtib teie kohta, rääkige enne Xromi võtmist oma arsti või apteekriga.

Pikka aega hüdroksükarbamiidravi saavatel patsientidel on teatatud nahavähist. Ravi ajal hüdroksükarbamiidiga ja pärast ravi lõpetamist peate kaitsma oma nahka päikese eest ja kontrollima oma nahka regulaarselt. Teie arst kontrollib teie nahka ka tavapärasel järelkontrolli visiitidel.

Lapsed

Seda ravimit ei tohi anda lastele sünnist kuni 9 kuu vanuseni, sest ravim ei ole neile tõenäoliselt ohutu.

Muud ravimid ja Xromi

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te võtate või olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes muid ravimeid.

Teatage oma arstile, meditsiiniõele või apteekrile, kui te võtate järgmisi ravimeid või saate järgmist ravi:

- muud luuüdi pärssivad ravimid (ravimid, mis vähendavad vere punaliblede, valgeliblede ja vereliistakute tootmist);
- kiiritusravi või keemiaravi;
- mis tahes vähiravi, eriti interferoonravi kasutamisel koos Xromiga on suurem tõenäosus kõrvaltoimete, näiteks aneemia tekkeks;
- retroviirusvastased ravimid (ravimid, mis pärssivad või hävitavad retroviiruse, nagu HIV), nt didanosiin, stavudiin ja indinaviir (võib väheneda vere valgeliblede arv);
- vaktsineerimine elusvaktsiinidega, nt leetrite, mumps, punetiste, tuulerõugete vastu.

Rasedus, imetamine ja viljakus

Kui te kavatsete last eostada või rasestuda, ärge võtke Xromit ilma enne oma arstilt nõu küsimata. See kehtib nii meeste kui ka naiste kohta. Xromi võib kahjustada teie spermat või munarakke.

Xromit ei tohi kasutada raseduse ajal. Xromi võtmine tuleb võimaluse korral lõpetada 3...6 kuud enne rasestumist.

Palun võtke kohe ühendust oma arstiga, kui arvate, et võite olla rase.

Nii mees- kui ka naissoost patsientidel on tungivalt soovitatav tõhusate rasestumisvastaste vahendite kasutamine.

Kui Xromit kasutava meessoost patsiendi partner rasestub või kavatseb rasestuda, arutab arst teiega Xromi kasutamise jätkamise võimalikku kasu ja riski.

Xromi toimeaine hüdroksükarbamiid eritub inimese rinnapiima. Ärge imetage last ravi ajal Xromiga. Küsige nõu oma arstilt või apteekrilt.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Xromi võib muuta teid uimaseks. Ärge juhtige autot ega töötage masinatega, välja arvatud juhul, kui on tõendatud, et see ei mõjuta teid ning te olete seda oma arstiga arutanud.

Xromi sisaldab metüülparahüdroksübensoaati (E218).

Xromi sisaldab metüülparahüdroksübensoaati (E218), mis võib põhjustada allergilisi reaktsioone (võimalik, et hilist tüüpi reaktsioone).

3. Kuidas Xromit võtta?

Võtke seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst või apteeker on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Xromit tohib teile anda üksnes eriarst, kellel on kogemusi verehaiguste ravis.

- Xromi võtmise ajal teeb arst teile regulaarselt vereanalüüse. Selle eesmärk on kontrollida teie vererakkude arvu ja tüüpi ning kontrollida ka teie maksa- ja neerutalitlust.
- Sõltuvalt annusest, mida võtate, võidakse neid analüüse teha alguses üks kord kuus ja seejärel iga 2...3 kuu tagant.
- Sõltuvalt analüüside tulemustest võib arst muuta Xromi annust.

Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Tavaline algannus täiskasvanutel, noorukitel ja üle 9-kuu vanustel lastel on 15 mg/kg ööpäevas ja tavaline säilitusannus on vahemikus 20...25 mg/kg ööpäevas. Arst määrab teile õige annuse. Mõnikord võib arst Xromi annust muuta, näiteks erinevate analüüside tulemuste alusel. Kui te ei ole kindel, mis annuses ravimit võtta, pidage alati nõu oma arsti või meditsiiniõega.

Xromi koos toidu ja joogiga

Te võite võtta seda ravimit mis tahes ajal päeva jooksul söögiga või pärast sööki. Siiski peavad ravimi võtmise viis ja aeg olema iga päev samad.

Kasutamine eakatel

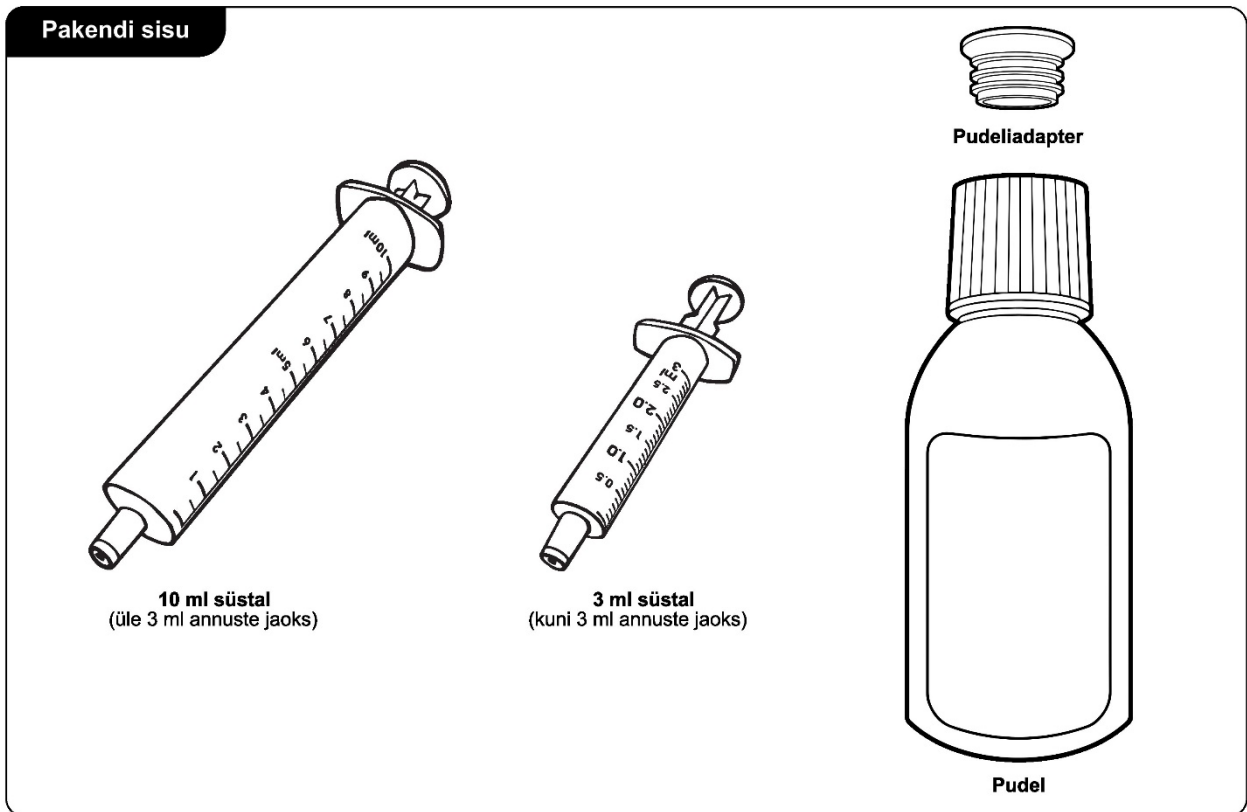
Te võite olla Xromi toimete suhtes tundlikum ja arst võib teile määrata väiksema annuse.

Kui teil on neeruhaigus

Teie arst võib teile määrata väiksema annuse. Ärge võtke Xromit, kui teil on raske neeruhaigus.

Ravimi käsitlemine

Xromi pakend sisaldab ravimipudelit, korki, pudeliadapterit ja kahte suusüstalt (3 ml ja 10 ml süstal). Kasutage ravimi võtmiseks alati üksnes ravimi pakendis olevaid süstlaid.



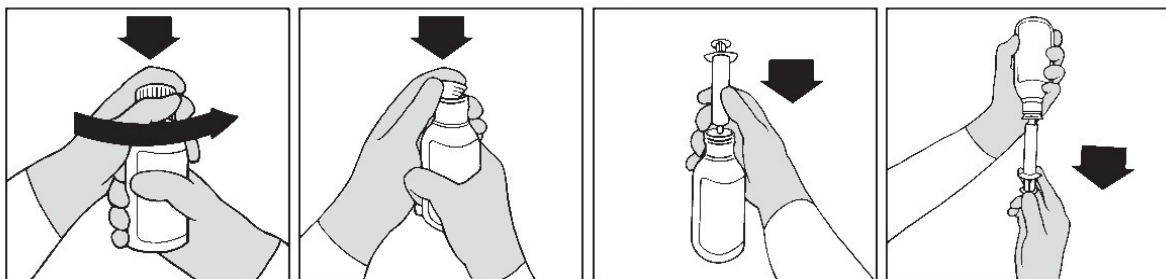
On oluline, et kasutate ravimi annustamiseks õiget suusüstalt. Arst või apteeker ütleb teile, millist süstalt sõltuvalt teile määratud annusest kasutada.

Väiksem 3 ml süstal, mis on märgistatud vahemikus 0,5...3 ml, on 3 ml-st väiksemate või sellega võrdsete annuste mõõtmiseks. Te peate seda kasutama juhul, kui vajalik ravimi kogus, mida peate võtma, on kuni 3 ml (ravim sisaldab iga 0,1 ml skaalajaotise kohta 10 mg hüdroksükarbamiidi). Suurem 10 ml süstal, mis on märgistatud vahemikus 1...10 ml, on üle 3 ml suuruste annuste mõõtmiseks. Te peate seda kasutama juhul, kui vajalik ravimi kogus, mida peate võtma, on suurem kui 3 ml (ravim sisaldab iga 0,5 ml skaalajaotise kohta 50 mg hüdroksükarbamiidi).

Kui olete lapsevanem või hooldaja, kes ravimit manustab, siis peske käsi enne ja pärast annuse manustamist. Pühkige mahavalgunud vedelik kohe ära. Nahaga kokkupuute riski vähendamiseks kandke Xromi käsitlemisel ühekordseid kindaid. Et minimeerida õhumullide teket, ärge raputage pudelit enne annuse manustamist.

Xromi kokkupuutel naha, silmade või ninaga tuleb vastavat kohta viivitamata ja põhjalikult pesta seebi ja veega.

Ravimi kasutamisel järgige alltoodud juhiseid.



1. Pange enne Xromi käsitlemist kätte ühekordsed kindad.

2. Eemaldage pudelilt kork (joonis 1) ja suruge pudeliadapter tugevalt vastu pudeli suuet ning jätke see edasiseks annustamiseks pudeli külge (joonis 2).
3. Suruge suüstla ots adapteril olevasse auku (**joonis 3**). **Teie arst või apteeker ütleb teile, millist süstalt annuse õigeks manustamiseks kasutada: kas 3 ml või 10 ml süstal.**
4. Keerake pudel tagurpidi (joonis 4).
5. Tõmmake süstla kolb tagasi, nii et ravim voolab pudelist süstlasse. Tõmmake kolb tagasi kuni mõõteskaala punktini, mis vastab määratud annusele (joonis 4). Kui te ei ole kindel, kui palju ravimit peate süstlasse tõmbama, küsige alati nõu oma arstilt või meditsiiniõelt.
6. Keerake pudel tagasi õigesse asendisse ja eemaldage süstal ettevaatlikult adapteri küljest, hoides kinni süstla korpusest, mitte kolvist.
7. Asetage süstla ots ettevaatlikult suhu, vastu põse sisekülge.
8. Suruge kolb aeglaselt ja õrnalt alla, et ravimijuga liiguks vastu põse sisekülge, ja neelake ravim alla. **ÄRGE** vajutage kolvile liiga kiiresti ega suunake ravimijuga suu tagaossa või kurku, sest see võib põhjustada lämbumist.
9. Eemaldage süstal suust.
10. Neelake suukaudse lahuse annus alla ja jooge peale natuke vett, et suhu ei jääks ravimit.
11. Pange kork tagasi pudelile, kuid jätke adapter paigale. Veenduge, et kork on kindlalt suletud.
12. Peske süstalt külma või sooja kraaniveega ja loputage hoolikalt. Hoidke süstal vee all ja liigutage kolbi mitu korda edasi-tagasi, et süstla sisepind oleks puhas. Laske süstlal täiesti ära kuivada, enne kui kasutate sama süstalt uuesti annustamiseks. Hoidke süstalt koos ravimiga hügieenilises kohas.

Korrake eelkirjeldatud protseduuri iga annuse võtmisel, nii nagu arst või apteeker on teile öelnud.

Kui te võtate Xromit rohkem kui ette nähtud

Kui te võtate Xromit rohkem kui ette nähtud, teatage sellest oma arstile või pöörduge kohe haiglasse.

Võtke ravimi pakend ja see infoleht endaga kaasa. Kõige sagedasemad Xromi üleannustamise sümptomid on järgmised:

- nahapunetus;
- peopesade ja jalataldade valulikkus (puudutamine on valulik) ja turse, millele järgneb käte ja jalgade naha ketendus;
- naha tugev pigmenteerumine (lokaalne värvimuutus);
- suu limaskestast valulikkus või turse.

Kui te unustate Xromit võtta

Rääkige sellest oma arstile. **Ärge võtke kahekordset annust, kui annus jäi eelmisel korral võtmata.**

Kui te lõpetate Xromi võtmise

Ärge lõpetage ravimi võtmist, kui arst ei ole nii öelnud. Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Kui teil tekib mõni järgmistest kõrvaltoimetest, pidage nõu oma arstiga või pöörduge kohe haiglasse.

Väga sage (võib esineda rohkem kui 1 inimesel 10-st):

- raske infektsioon;
- palavik või külmavärinad;
- väsimus ja/või kahvatus.

Sage (võib esineda kuni 1 inimesel 10-st):

- teadmata põhjusega verevalumid (vere kogunemine naha alla) või verejooks;
- külmavillid nahal (nahainfektsioon).

Aeg-ajalt (võib esineda kuni 1 inimesel 100-st):

- silmavalgete või naha kollasus (ikterus).

Harv (võib esineda kuni 1 inimesel 1000-st):

- jalgade haavandid või haavad.

Väga harv (võib esineda kuni 1 inimesel 10 000-st):

- nahapõletik, mille korral tekivad punased ketendavad laigud ja mis võib esineda koos liigesevaluga.

Muud eespool nimetatud kõrvaltoimed on loetletud allpool. Rääkige oma arstiga, kui te olete mõne nimetatud kõrvaltoime pärast mures.

Väga sage (võib esineda rohkem kui 1 inimesel 10-st):

- spermatooside puudumine või väike arv seemnevedelikus (azoospermia või oligospermia).

Sage (võib esineda kuni 1 inimesel 10-st):

- iiveldus;
- peavalu;
- pearinglus;
- kõhukinnisus;
- naha, küünte ja suuõõne tumenemine;
- kuiv nahk;
- juuste väljalangemine.

Aeg-ajalt (võib esineda kuni 1 inimesel 100-st):

- sügelev punetav nahalööve;
- kõhulahtisus;
- oksendamine;
- suupõletik või -haavandid;
- maksaensüümide sisalduse suurenemine.

Muud kõrvaltoimed (esinemissagedus ei ole teada):

- üksikjuhtudel pahaloomuline vererakkude haigus (leukeemia);
- nahavähk eakatel patsientidel;
- maovalu või kõrvetised;
- seedetrakti haavand;
- palavik;
- menstruatsioonitsükli puudumine (amenorröa);
- kehakaalu tõus;
- D-vitamiini vähene sisaldus vereanalüüsis;
- vere väike magneesiumisisaldus;
- veritsus.

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Xromit säilitada

- Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas. Juhuslik allaneelamine võib olla lastele surmav.
- Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil ja pudelil pärast märget „Kõlblik kuni“. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.
- Visake allesjäänud lahus 12 nädalat pärast pudeli esmast avamist ära.

- Hoida külmkapis (2...8 °C).
- Hoidke pudel tihedalt suletuna, et vältida ravimi riknemist ja vähendada juhusliku väljavalgumise ohtu.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas visata ära ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Xromi sisaldab

Toimeaine on hüdroksükarbamiid. 1 ml lahust sisaldab 100 mg hüdroksükarbamiidi.

Teised koostisosad on ksantaankummi, sukraloos (E955), maasika lõhna- ja maitseaine, metüülparahüdroksübensoaat (E218), naatriumhüdroksiid ja puhastatud vesi. Vt lõik 2 „Xromi sisaldab metüülparahüdroksübensoati“.

Kuidas Xromi välja näeb ja pakendi sisu

Xromi on värvitu kuni kahvatukollane selge suukaudne lahus. Ravim on 150 ml klaaspudelites, mis on suletud lastekindla korgiga. Iga pakend sisaldab ühte pudelit, pudeliadapterit ja kahte suusüstalt (süstal, mis on gradueeritud 3 ml-ni, ja süstal, mis on gradueeritud 10 ml-ni).

Teie arst või apteeker ütleb teile, millist süstalt sõltuvalt teile määratud annusest kasutada.

Müügiloo hoidja

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

Tootja

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

Infoleht on viimati uuendatud

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>