

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Xromi 100 mg/ml oraaliliuos

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi millilitra liuosta sisältää 100 mg hydroksikarbamidia.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan

Yksi millilitra liuosta sisältää 0,5 mg metyylihydroksibentsoattia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Oraaliliuos.

Kirkas, väritön tai vaaleankeltainen viskoosi neste.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Xromi on tarkoitettu sirppisoluanemian verisuonitukoskomplikaatioiden ehkäisyyn yli 9 kuukauden ikäisillä potilailla.

4.2 Annostus ja antotapa

Hydroksikarbamidihoitoa tulee valvoa lääkäri tai muu terveydenhoidon ammattilainen, jolla on kokemusta sirppisoluanemiaa sairastavien potilaiden hoidosta.

Annostus

Annostus määräytyy potilaan painon (kg) perusteella.

Hydroksikarbamidin tavanomainen aloitusannos on 15 mg/kg/vrk ja tavanomainen ylläpitoannos 20-25 mg/kg/vrk. Enimmäisannos on 35 mg/kg/vrk. Täydellistä verenkuvaa, jossa on valkosolujen erittely, ja retikulosyyttimäärää on seurattava kerran kuukaudessa ensimmäisen kahden kuukauden ajan hoidon aloittamisen jälkeen.

Neutrofiilien absoluuttisen määrän tavoitearvo on 1500–4000 / μ l trombosyyttimäärän pysyessä > 80 000/ μ l. Jos neutropeniaa tai trombosytopeniaa esiintyy, hydroksikarbamidin anto on keskeytettävä tilapäisesti ja täydellistä verenkuvaa, jossa on valkosolujen erittely, on seurattava viikoittain. Kun veriarvot normalisoituvat, hydroksikarbamidi aloitetaan uudelleen 5 mg/kg/vrk pienemmällä annoksella kuin mitä annettiin ennen sytopenioiden alkamista.

Jos annoksen suurentaminen on aiheellista kliinisten ja laboratoriolöydösten perusteella, toimitaan seuraavasti:

- annosta suurennetaan 5 mg:lla/kg/vrk kahdeksan viikon välein.
- annoksen suurentamista jatketaan, kunnes saavutetaan lievä myelosuppressio (neutrofiilien absoluuttinen määrä 1500–4000 / μ l), enintään enimmäisannokseen 35 mg/kg/vrk asti.
- täydellistä verenkuvaa, jossa on valkosolujen erittely, ja retikulosyyttimäärää on seurattava vähintään neljän viikon välein annosta muutettaessa.

Kun saavutetaan siedetty enimmäisannos, laboratorioskokein tehtävässä turvallisuusseurannassa määritetään täydellinen verenkuva, joka sisältää valkosolujen erittelyn, retikulosyyttimäärä ja trombosyyttimäärä 2–3 kuukauden välein.

Punasolun määrää, punasolujen keskitilavuutta (MCV) ja fetaalihemoglobiinipitoisuutta (HbF) on seurattava johdonmukaisen tai progressiivisen laboratoriovasteen näytön saamiseksi. Jos MCV ja HbF eivät kuitenkaan suurene, hoitoa ei tarvitse lopettaa, jos potilas vastaa hoitoon kliinisesti (esim. kivun tai sairaalakäyntien väheneminen).

Kliinisen vasteen saaminen hydroksikarbamidihoidolle voi kestää 3–6 kuukautta, ja siksi hoitoa on kokeiltava kuuden kuukauden ajan siedetyllä enimmäisannoksella ennen kuin harkitaan hoidon lopettamista hoidon epäonnistumisen takia (joko hoitoon sitoutumisen tai hoitovasteen puuttumisen takia).

Erityispotilasryhmät

Iäkkäät potilaat

Iäkkäät potilaat saattavat olla herkempiä hydroksikarbamidin myelosuppressiivisille vaikutuksille, joten heidän annostaan voi olla syytä pienentää.

Munuaisten vajaatoiminta

Koska hydroksikarbamidi eliminoituu erittymällä munuaisten kautta, hydroksikarbamidiannoksen pienentämistä on harkittava, jos potilaalla on munuaisten vajaatoiminta. Hydroksikarbamidin aloitusannosta pienennetään 50 %, jos potilaan kreatiniinipuhdistuma (CrCl) on ≤ 60 ml/min. Näiden potilaiden veriparametreja on syytä seurata tarkasti (ks. kohta 4.4).

Hydroksikarbamidia ei saa antaa potilaille, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma < 30 ml/min) (ks. kohdat 4.3, 4.4 ja 5.2).

Maksan vajaatoiminta

Saatavana olevien tietojen perusteella maksan vajaatoimintaa sairastavien potilaiden annostukseen ei voida antaa erityisiä ohjeita. Näiden potilaiden veriparametreja on syytä seurata tarkasti. Turvallisuussyistä hydroksikarbamidi on vasta-aiheista, jos potilaalla on vaikea maksan vajaatoiminta (ks. kohdat 4.3 ja 4.4).

Alle 9 kuukauden ikäiset lapset

Hydroksikarbamidin turvallisuutta ja tehoa vastasyntyneiden – 9 kuukauden ikäisten lasten hoidossa ei ole vielä varmistettu.

Antotapa

Xromi otetaan suun kautta.

Valmisteen mukana toimitetaan kaksi annosteluruiskua (3 ml ja 10 ml), joiden avulla lääkärin määräämä oraaliliuosannos saadaan mitattua tarkasti. On suositeltavaa, että terveydenhuollon ammattilainen neuvoo potilasta tai hoitajaa oikean ruiskun valitsemisessa oikean annoksen antamiseksi.

Pienempi 3 ml:n ruisku, jossa on asteikko 0,5 ml:sta 3 ml:aan, on tarkoitettu enintään 3 ml:n annosten mittaamiseen. Tätä ruiskua on suositeltava enintään 3 ml:n annoksille (jokainen 0,1 ml:n asteikkoväli sisältää 10 mg hydroksikarbamidia).

Suurempi 10 ml:n ruisku, jossa on asteikko 1 ml:sta 10 ml:aan, on tarkoitettu yli 3 ml:n annosten mittaamiseen. Tätä ruiskua on suositeltava yli 3 ml:n annoksille (jokainen 0,5 ml:n asteikkoväli sisältää 50 mg hydroksikarbamidia).

Kiinteät suun kautta otettavat valmistemuodot saattavat sopia paremmin aikuisille, joilla ei ole nielemisvaikeuksia.

Xromi voidaan ottaa aterian yhteydessä tai aterian jälkeen mihin tahansa aikaan päivästä, mutta potilaan on standardoitava antotapa ja ajankohta.

Xromi-annoksen ottamisen jälkeen on nautittava vettä, jotta koko annos kulkeutuu mahalaukkuun.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Vaikea maksan vajaatoiminta (Child-Pughin luokka C).

Vaikea munuaisten vajaatoiminta (CrCl < 30 ml/min).

Myelosuppression toksisuusviitearvot kohdassa 4.2 kuvatun mukaisesti.

Imetys (ks. kohta 4.6).

Raskaus (ks. kohta 4.6)

Retroviruslääkkeiden samanaikainen käyttö HIV-sairauden hoitoon (ks. kohdat 4.4 ja 4.5).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Luuydinsuppressio

Potilaan hematologinen tila, myös luuydintutkimus, jos aiheellista, sekä munuaisten ja maksan toiminta on määritettävä ennen hoidon aloittamista ja tarkistettava hoidon aikana säännöllisesti. Jos luuytimen toiminta on heikentynyt, hydroksikarbamidihoidoa ei pidä aloittaa.

Täydellistä verenkuvaa, joka sisältää valkosolujen erittelyn, retikulosyyttimäärää ja trombosyyttimäärää on seurattava säännöllisesti (ks. kohta 4.2).

Hydroksikarbamidi voi aiheuttaa luuydinsuppressiota; leukopenia on yleensä sen ensimmäinen ja yleisin oire. Trombositopenia ja anemia ovat harvinaisempia, ja niitä esiintyy vain harvoin ilman edeltävää leukopeniaa. Luuydinsuppressio on todennäköisempää potilailla, jotka ovat aiemmin saaneet sädehoitoa tai solunsalpaajahoidoa; hydroksikarbamidia on käytettävä varoen tällaisilla potilailla. Potilas toipuu luuydinsuppressiosta yleensä nopeasti hoidon keskeyttämisen jälkeen. Tämän jälkeen hydroksikarbamidihoido voidaan aloittaa uudelleen pienemmällä annoksella (ks. kohta 4.2).

Vaikea anemia on korjattava kokoveren siirrolla ennen hydroksikarbamidihoidon aloittamista. Hoidon aikana ilmennyt anemia korjataan hydroksikarbamidihoidoa keskeyttämättä. Punasolujen poikkeamat: megaloplastista erytrocytopoiesia, joka on itsestään rajoittuvaa, ilmenee usein hydroksikarbamidihoidon alussa. Morfologinen muutos muistuttaa pernisiioosia anemiaa, mutta se ei liity B₁₂ -vitamiinin tai foolihapon puutteeseen. Makrosytoosi voi peittää foolihapon puutteen satunnaisen kehittymisen; seerumin foolihappopitoisuuden säännöllisiä määrittämiä suositellaan. Hydroksikarbamidi voi hidastaa raudan plasmapuhdistumaa ja vähentää erytrosyyttien raudan hyväksikäyttöä. Se ei kuitenkaan näytä muuttavan punaisten verisolujen elinikää.

Muu

Aiemmin sädehoitoa saaneilla potilailla hydroksikarbamidi voi pahentaa sädehoidon jälkeistä eryteemiaa.

Munuaisten tai maksan vajaatoiminta

Hydroksikarbamidia on käytettävä varoen potilailla, joilla on merkittävä munuaisten vajaatoiminta.

Hydroksikarbamidi voi aiheuttaa maksatoksisuutta, joten maksan toimintakokeita on seurattava hoidon aikana.

Veriparametreja munuaisten ja maksan vajaatoiminnan osalta on seurattava tarkasti ja hydroksikarbamidihoido lopetettava tarvittaessa. Tilanteen mukaan hydroksikarbamidihoido aloitetaan uudelleen pienemmällä annoksella.

HIV-potilaat

Hydroksikarbamidia ei saa käyttää yhdessä HIV-sairauden hoitoon tarkoitettujen retroviruslääkkeiden kanssa, koska yhdistelmäkäyttö voi johtaa hoidon epäonnistumiseen ja toksisiin vaikutuksiin (myös kuolemaan johtaviin) HIV-potilailla (ks. kohdat 4.3 ja 4.5).

Sekundaarinen leukemia ja ihosyöpä

Sekundaarista leukemiaa on ilmoitettu potilailla, jotka saivat pitkäkestoista hydroksikarbamidihoidoa johonkin myeloproliferatiiviseen sairauteen, kuten polysytemiaan. Ei tiedetä, johtuiko tämä leukemiaa aiheuttava vaikutus hydroksikarbamidista vai liittyikö se potilaan perussairauteen. Pitkäaikaista hydroksikarbamidihoidoa saaneilla potilailla on ilmoitettu myös ihosyöpää. Potilaita on kehoitettava suojaamaan ihoaan auringon altistukselta. Potilaiden on myös itse tarkkailtava ihoaan hydroksikarbamidihoidon aikana ja sen jälkeen ja heidät on seulottava sekundaaristen syöpien suhteen tavanomaisilla seurantakäynneillä.

Ihon vaskuliitti

Myeloproliferatiivisia häiriöitä sairastaville potilaille on kehittynyt hydroksikarbamidihoidon aikana ihon vaskuliittia aiheuttavia toksisia reaktioita, mm. vaskuliitin aiheuttamia haavaumia ja kuolioita. Vaskuliittiin liittyvien toksisten reaktioiden riski on suurempi potilailla, jotka saavat tai ovat aiemmin saaneet interferonihoitoa. Näiden vaskuliittiin liittyvien haavaumien leviäminen sormiin ja perifeerisen vaskuliitin eteneminen johtaen sormien infarktiin tai kuolioon poikkeavat merkittävästi tyypillisistä hydroksikarbamidin käytön yhteydessä kuvatuista ihohaavaumista. Myeloproliferatiivisia häiriöitä sairastavien potilaiden vaskuliittiin liittyvillä haavaumilla voi olla vaikeita kliinisiä seurauksia, joten hydroksikarbamidihoido on keskeytettävä, jos potilaalle kehittyy ihovaskuliitin aiheuttamia haavaumia.

Rokotukset

Hydroksikarbamidin ja eläviä viruksia sisältävien rokotteiden samanaikainen anto saattaa kiihdyttää rokotteen sisältämien virusten replikaatiota ja/tai lisätä joitakin virusten aiheuttamia haittavaikutuksia, sillä hydroksikarbamidi saattaa heikentää elimistön normaaleja puolustusmekanismeja. Eläviä viruksia sisältävän rokotteen antaminen hydroksikarbamidihoidoa saavalle potilaalle voi aiheuttaa vaikean infektion. Potilaan rokotevaste saattaa olla heikentynyt. Elävien rokotteiden käyttöä on vältettävä hoidon aikana sekä vähintään kuusi kuukautta hoidon päättymisen jälkeen. Yksilöllistä neuvoa asiantuntijalta on pyydetty ennen elävän rokotteen antoa. (ks. kohta 4.5).

Säärihaavat

Hydroksikarbamidia on annettava varoen potilaille, joilla on säärihaavoja. Säärihaavat ovat sirppisoluanemian yleinen komplikaatio, mutta niitä on ilmoitettu myös hydroksikarbamidia saaneilla potilailla.

Karsinogeenisuus

Hydroksikarbamidi on osoittautunut monissa testijärjestelmissä kiistattomasti genotoksiseksi. Hydroksikarbamidin oletetaan olevan karsinogeeninen monilla eri lajeilla (ks. kohta 5.3).

Liuksen turvallinen käsittely

Vanhempien ja hoitajien on vältettävä hydroksikarbamidin joutumista iholle ja limakalvolle. Mikäli hydroksikarbamidia joutuu iholle tai limakalvolle, se on pestävä välittömästi ja huolellisesti pois saippualla ja vedellä (ks. kohta 6.6).

Apuaineet

Tämä lääkevalmiste sisältää metyyliiparahydroksibentsoattia (E218), joka saattaa aiheuttaa allergisia reaktioita (mahdollisesti viivästyneitä).

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Aiempi tai samanaikainen sädehoito tai solunsalpaajahoido saattaa voimistaa myelosuppressiivista vaikutusta.

Hydroksikarbamidin käyttäminen samanaikaisesti muiden myelosuppressiivisten lääkeaineiden tai sädehoidon kanssa saattaa lisätä luuydinsuppression, ruoansulatuskanavan häiriöiden tai mukosiitin esiintyvyyttä. Hydroksikarbamidi saattaa pahentaa sädehoidon aiheuttamaa eryteemaa.

Potilaille ei saa antaa samanaikaisesti hydroksikarbamidia ja retroviruslääkkeitä (ks. kohdat 4.3 ja 4.4).

Jopa kuolemaan johtavaa haimatulehdusta on esiintynyt HIV-infektiopotilailla, jotka saivat hydroksikarbamidia ja didanosiinia yhdessä joko stavudiinin kanssa tai ilman sitä. Markkinoille tulon jälkeisen valvonnan aikana on ilmoitettu kuolemaan johtaneesta maksatoksisuudesta ja maksan vajaatoiminnasta HIV-infektiopotilailla, jotka saivat hydroksikarbamidia ja muita retroviruslääkkeitä. Kuolemaan johtaneita maksatapahtumia ilmoitettiin useimmin potilailla, jotka saivat hydroksikarbamidia yhdessä didanosiin ja stavudiinin kanssa. Perifeeristä neuropatiaa, joskus vaikeaa, on ilmoitettu HIV-infektiopotilailla, jotka saivat hydroksikarbamidia ja retroviruslääkkeitä, kuten didanosiinia, yhdessä joko stavudiinin kanssa tai ilman sitä (ks. kohta 4.4).

Kun potilaat saivat hydroksikarbamidia yhdessä didanosiin, stavudiinin ja indinaviirin kanssa, heidän CD4-soluarvonsa mediaanivähennämä oli noin 100/mm³.

Tutkimukset ovat osoittaneet, että hydroksikarbamidi häiritsee laboratorionäytteissä virtsa-aineen, virtsahapon ja maitohapon määrittämiseen käytettäviä entsyymejä (ureaasi, urikaasi ja laktaattidehydrogenaasi), mikä johtaa näiden aineiden virheellisen suuriin tuloksiin hydroksikarbamidia saavilla potilailla.

Rokotukset

Elävien rokotteiden samanaikaiseen käyttöön liittyy vaikeiden tai kuolemaan johtavien infektioiden suurentunut riski. Eläviä rokotteita ei suositella immunosuppressiopotilaille. Hydroksikarbamidin ja eläviä viruksia sisältävien rokotteiden samanaikainen anto saattaa kiihdyttää rokotteen sisältämien virusten replikaatiota ja/tai lisätä virusten aiheuttamia haittavaikutuksia, sillä hydroksikarbamidihoidon saattama heikentää elimistön normaaleja puolustusmekanismeja. Eläviä viruksia sisältävän rokotteen antaminen hydroksikarbamidihoidon saavalle potilaalle voi aiheuttaa vaikeita infektiota. Potilaan rokotteesta saattaa olla yleisesti ottaen heikentynyt. Hydroksikarbamidihoidon saavalle potilaalle saa antaa eläviä viruksia sisältäviä rokotteita vain, jos immunisaation hyödyt ovat selvästi mahdollisia vaaroja suuremmat (ks. kohta 4.4).

Myeloproliferatiivisia häiriöitä sairastaville potilaille on kehittynyt hydroksikarbamidihoidon aikana ihon vaskuliittia aiheuttavia toksisia reaktioita, mm. vaskuliitin aiheuttamia haavaumia ja kuolioita. Näitä vaskuliittia liittyviä toksisia reaktioita ilmoitettiin useimmiten potilailla, jotka saivat tai olivat aiemmin saaneet interferonihoidon (ks. kohta 4.4).

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi / miesten ja naisten ehkäisy

DNA-synteesiin vaikuttavat lääkeaineet, kuten hydroksikarbamidi, saattavat olla voimakkaasti mutaatioita aiheuttavia aineita. Tätä mahdollisuutta on arvioitava huolella ennen kuin lääkevalmistetta annetaan miehille tai naisille, jotka saattavat harkita lapsen hankkimista. Sekä miehiä että naisia on neuvottava käyttämään ehkäisyä ennen hydroksikarbamidihoidon saamista ja sen aikana.

Raskaus

Eläinkokeissa on havaittu lisääntymistoksisuutta (ks. kohta 5.3). Hydroksikarbamidihoidon saavien potilaiden on tiedostettava sikiöön kohdistuvat riskit.

Hydroksikarbamidin käytöstä raskaana olevilla naisilla on rajoitetusti tietoa.

Hydroksikarbamidi voi vahingoittaa sikiötä, jos sitä annetaan raskauden aikana. Siksi sitä ei saa antaa raskaana oleville potilaille.

Jos hydroksikarbamidihoidon saava potilas haluaa tulla raskaaksi, hänen on mahdollisuuksien mukaan lopetettava hoito 3–6 kuukautta ennen raskautta.

Potilaita on neuvottava ottamaan välittömästi yhteys lääkäriin, jos he epäilevät olevansa raskaana.

Imetys

Hydroksikarbamidi erittyy ihmisen rintamaitoon. Imeväiselle voi kehittyä vakavia haittavaikutuksia, joten imetyks on keskeytettävä hydroksikarbamidihoidon ajaksi.

Hedelmällisyys

Hoito saattaa vaikuttaa miesten hedelmällisyyteen. Miehillä on hyvin usein todettu korjaantuvaa oligo- ja atsoospermiaa, mutta myös perussairaus voi aiheuttaa näitä häiriöitä. Urosrotilla on todettu hedelmällisyyden heikkenemistä (ks. kohta 5.3).

Terveydenhuollon ammattilaisten on kerrottava miespotilaille siemennesteen säilyttämisen (pakastamisen) mahdollisuudesta ennen hoidon aloittamista.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Hydroksikarbamidilla on vähäinen vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn. Potilasta tulee kehottaa välttämään ajamista ja koneiden käyttöä, jos hänellä esiintyy hydroksikarbamidihoidon aikana huimausta.

4.8 Haittavaikutukset

Hydroksikarbamidin sirppisoluanemiaa koskeva turvallisuusprofiili perustuu kliinisiin tutkimuksiin, ja sen oikeellisuus on vahvistettu pitkän aikavälin kohorttitutkimuksissa, joihin osallistui enimmillään 1 935 yli 9 kuukauden ikäistä aikuista ja lasta.

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Luuydinsuppressio on hydroksikarbamidin merkittävin toksinen vaikutus, ja se on annosriippuvainen. Pienemmillä annoksilla on yleisesti ilmoitettu lievistä, ohimenevistä ja korjautuvista sytopenioista sirppisoluanemiaa sairastavilla potilailla. Ne ovat odotettavissa hydroksikarbamidin farmakologian perusteella.

Hydroksikarbamidi vaikuttaa spermatogeneesiin; näin ollen oligospermiasta ja atsoospermiasta on ilmoitettu hyvin usein.

Muita usein ilmoitettuja haittavaikutuksia ovat myös pahoinvointi, ummetus, päänsärky ja heitehuimaus.

Ihoon ja ihonalaiseen kudokseen kohdistuvat haittavaikutukset, kuten ihon ja kynsipedin tummuminen, ihon kuivuus, ihohaavaumat ja hiustenlähtö, vaikuttavat ilmaantuvan usean vuoden pitkäkestoisen päivittäisen ylläpito-hoidon jälkeen. Säärihaavoista on ilmoitettu harvoin ja systeemisestä lupus erythematosus-sairaudesta hyvin harvoin.

On myös olemassa vakava leukemian ja iäkkäillä potilailla ihosyövän riski, vaikkakin niiden esiintyvyys on tuntematon.

Taulukko haittavaikutuksista

Haittavaikutukset on lueteltu elinluokan, termien luokittelujärjestelmän (MedDRA) ja esiintyvyyden mukaan seuraavan luokituksen mukaisesti: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

Taulukko 1: Haittavaikutukset

Elinluokka	Yleisyys	Haittavaikutus
Hyvän- ja pahanlaatuiset sekä määrittämättömät kasvaimet (mukaan lukien kystat ja polyypit)	Tuntematon	Leukemia, ihosyövät (iäkkäillä potilailla)
Veri ja imukudos	Hyvin yleinen	Luuydinsuppressio, mukaan lukien neutropenia (< 1500 / μ l), retikulosytopenia (< 80 000 / μ l), makrosytoosi
	Yleinen	Trombosytopenia (< 80 000 / μ l), anemia (hemoglobiini < 4,5 g/dl)
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Tuntematon	Painonnousu, D-vitamiinin puute
Hermosto	Yleinen	Päänsärky, heitehuimaus
Verisuonisto	Tuntematon	Verenvuoto
Ruoansulatuselimistö	Yleinen	Pahoinvointi, ummetus
	Melko harvinainen	Suutulehdus, ripuli, oksentelu
	Tuntematon	Ruoansulatuskanavan häiriöt, ruoansulatuskanavan haavaumat, vaikea hypomagnesemia
Maksa ja sappi	Melko harvinainen	Kohonneet maksaentsyymi-arvot, maksatoksisuus
Iho ja ihonalainen kudos	Yleinen	Ihon haavaumat, suun, kynsien ja ihon hyperpigmentaatio, ihon kuivuus, hiustenlähtö
	Melko harvinainen	Ihottuma
	Harvinainen	Säärihaavat
	Hyvin harvinainen	Systeeminen ja kutaaninen lupus erythematosus
Sukupuolielimet ja rinnat	Hyvin yleinen	Oligospermia, atsoospermia
	Tuntematon	Amenorrea
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Tuntematon	Kuume

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

Luuydinsuppressiossa verenkuvaa normalisoituu yleensä kahden viikon kuluessa hydroksikarbamidihoidon lopettamisesta. Vähittäistä annoksen titrausta suositellaan vakavampien luuydinsuppressioiden välttämiseksi (ks. kohta 4.2).

Hydroksikarbamidin aiheuttama makrosytoosi ei liity B12-vitamiinin eikä foolihapon pitoisuuksiin. Yleisesti havaittu anemia johtuu useimmiten parvovirusinfektiosta, pernan tai maksan sekvestraatiosta tai munuaisten vajaa ema-combined-h-4837-etsta.

Hydroksikarbamidihoidon aikainen painonnousu saattaa johtua yleistilan paranemisesta.

Hydroksikarbamidin aiheuttama oligospermia ja atsoospermia ovat yleensä korjaantuvia, mutta ne on otettava huomioon, jos miespotilas haluaa saada lapsia (ks. kohta 5.3). Myös perussairaus voi aiheuttaa näitä häiriöitä.

Pediatriiset potilaat

Lapsilla esiintyvien haittavaikutusten esiintymistiheyden, tyyppin ja vakavuuden odotetaan olevan samanlainen kuin aikuisilla.

Tiedot havainnoivasta tutkimuksesta hydroksikarbamidilla (ESCORT-HU) suurella ryhmällä potilaita (n = 1 906), joilla oli sirppisolusairaus, osoittivat 2–10-vuotiailla potilailla olevan suurempi riski saada neutropenia ja pienempi ihon kuivumisen, hiustenlähdön, päänsäryn ja anemian riski. 10–18-vuotiailla potilailla oli pienempi ihon kuivumisen, ihohaavojen, hiustenlähdön, painon nousun ja anemian riski kuin aikuisilla.

Alle 2-vuotiaita lapsia koskevia turvallisuustietoja on vain rajallisesti. BABY HUG -tutkimuksessa, joka oli vaiheen III kaksoissokkoutettu, satunnaistettu, kontrolloitu monikeskustutkimus 9–18 kuukauden ikäisillä pikkulapsilla, verrattiin kiinteää kohtalaista hydroksikarbamidiannosta 20 mg/kg/vrk lumelääkkeeseen (Wang ym. 2011). Lievää tai keskivaikeaa neutropeniaa (absoluuttinen neutrofiilien määrä [ANC] 500–1 249/ μ l) esiintyi useammin hydroksikarbamidiryhmässä; 107: kertaa 45:llä osallistujalla verrattuna 34 kertaan 18:lla lumelääkeryhmäosallistujalla. Toistuva tai jatkuva neutropenia johti yhdeksään pitkäaikaiseen annoksen laskuun (17,5 mg/kg vuorokaudessa) hydroksikarbamidiryhmässä ja viiteen lumeryhmässä (p = 0,20). Hydroksikarbamidilla hoidetuilla pikkulapsilla ei ollut merkittäviä eroja lumelääkettä saaneisiin vaikean neutropenian (ANC < 500/ μ l), trombosytopenian (verihiutaleiden määrä < 80 000/ μ l), anemian (hemoglobiini < 7 g/dl), retikulosytopenian (absoluuttinen retikulosyyttien määrä < 80 000/ μ l) tai poikkeavan maksan toimintakokeiden (alaniiniaminotransferaasi > 150 yksikköä/l tai bilirubiini > 10 mg/dl) esiintymistiheyksissä.

Xromi-valmisteen turvallisuutta on arvioitu 32 lapsella, joiden ikä oli 9– kuukautta – 18 vuotta ja joilla oli sirppisoluanemia, yksihaaraisessa, avoimessa, prospektiivisessä monikeskustutkimuksessa, jossa tutkittiin farmakokinetiikkaa, turvallisuutta ja tehoa (HUPK-tutkimus). Hydroksikarbamidiin liittyvien haittatapahtumien kokonaismäärä oli 28 (8,3 %) yhdeksällä (28 %) potilaalla. Hematologinen toksisuus oli pääasiallinen haittavaikutus: sytopeniaa koskevia ilmoituksia oli 21 (75 %). Seuraavaksi yleisimpiä olivat ihoon ja ihonalaiseen kudokseen liittyvät häiriöt (5 ilmoitusta; 18 %). 9-kuukautisten – 2 vuotisten ikäryhmässä oli 19 hydroksikarbamidiin liittyvää haittatapahtumaa (29,2 %), mikä on suurempi osuus kuin 2–6-vuotiaiden ryhmässä (5 haittatapahtumaa; 3,4 %) ja 6–16-vuotiaiden ryhmässä (4 haittatapahtumaa; 3,2 %). Raportoidut sytopeniat olivat tyypillisesti yksittäisiä, ohimeneviä ja hyvänlaatuisia.

Alle 2-vuotiaille lapsille annetun hydroksikarbamidin pitkäaikaisen käytön turvallisuutta ei tällä hetkellä tunneta.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty–haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Oireet

Potilailla, joiden saamat hydroksikarbamidiannokset olivat useita kertoja hoitoannoksia suurempia, on ilmoitettu akuuttia mukokutaanista toksisuutta. Potilailla on havaittu arkuutta, sinipunaista eryteemaa, kämmenten ja jalkapohjien turvotusta, jota seuraa käsien ja jalkojen ihon kesiminen, vaikeaa yleistynyttä ihon hyperpigmentaatiota sekä vaikeaa akuuttia suutulehdusta. Sirppisoluanemiaa sairastavilla potilailla 2–10 kertaa lääkemääräyksen mukaista annosta suurempien (enintään 8,57 kertaa suositeltua enimmäisannosta 35 mg/kg/vrk suurempien) yliannostusten on yksittäistapauksissa ilmoitettu aiheuttaneen vaikeaa luuydinlammaa. Verisolujen määrää on suositeltavaa valvoa useiden viikkojen ajan yliannostuksen jälkeen, sillä toipuminen voi viivästyä.

Hoito

Ensihoitona on mahahuuhtelu. Sen jälkeen annetaan tarvittaessa sydämen ja hengityselinten tukihoidoa. Potilaan elintoimintoja, veren ja virtsan kemiallista koostumusta, munuaisten ja maksan toimintaa sekä täydellistä verenkuvaa on seurattava vähintään kolmen viikon ajan. Pidempi seuranta saattaa olla tarpeen. Tarvittaessa tehdään verensiirto.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Antineoplastiset lääkeaineet, muut antineoplastiset lääkeaineet, ATC-koodi: L01XX05.

Vaikutusmekanismi

Hydroksikarbamidi on suun kautta otettava aktiivinen antineoplastinen lääkeaine.

Vaikka hydroksikarbamidin vaikutustapaa ei ole vielä selvästi määritelty, se näyttää toimivan ribonukleotidireduktaasin estäjänä estäen DNA-synteesiä estämättä ribonukleiinihapon tai proteiinin synteesiä.

Hydroksikarbamidi vaikuttaa muun muassa suurentamalla sirppisoluanemiaa sairastavien potilaiden fetaalihemoglobiiniarvoja (HbF). HbF estää hemoglobiini S:n (sirppisolu) (HbS) polymerisaatiota ja estää siten punasolun sirppiytymistä. HbF-arvot suurenevät lähtötilanteesta merkittävässä määrin hydroksikarbamidihoidon jälkeen kaikissa kliinisissä tutkimuksissa.

Hydroksikarbamidin on äskettäin osoitettu vaikuttavan typpioksidin tuotantoon. Tämä viittaa siihen, että typpioksidi stimuloi syklisen guanosiinimonofosfaatin (cGMP) tuotantoa, mikä puolestaan aktivoi erään proteiinikinaasin ja kiihdyttää HbF:n tuotantoa. Hydroksikarbamidin muita tunnettuja farmakologisia vaikutuksia, jotka saattavat osaltaan selittää sen tehoa sirppisoluanemian hoidossa, ovat neutrofiilien väheneminen, sirppiytyneiden punasolujen muovattavuuden paraneminen sekä muutokset punasolujen kyvyssä tarttua endoteeliin.

Kliininen teho ja turvallisuus

Näyttö hydroksikarbamidin tehosta sirppisoluanemian verisuonitukoskomplikaatioiden vähentämisessä yli 9 kuukauden ikäisillä potilailla on viidestä satunnaistetusta kliinisestä tutkimuksesta (Charache *et al* 1995 [MSH-tutkimus]; Jain *et al* 2012, Ferster *et al* 1996; Ware *et al* 2015 [TWiTCH], Wang *et al* 2011 [BABY HUG]). Näiden avaintutkimusten löydöksiä lisäksi tukevat havaintotutkimukset, joista jotkin ovat pitkän ajan seurantatutkimuksia.

Monikeskustutkimus hydroksikarbamidista sirppisoluanemian hoidossa (MSH)

MSH-tutkimus oli satunnaistettu, kaksoissokkoutettu monikeskustutkimus, jossa hydroksikarbamidia verrattiin lumelääkkeeseen kipukriisien vähentämisessä sirppisoluanemiaa (vain HbSS-genotyyppiä) sairastavilla aikuispotilailla. Yhteensä satunnaistettiin 299 potilasta; 152 satunnaistettiin saamaan hydroksikarbamidia ja 147 lumelääkettä. Hydroksikarbamidihoido aloitettiin pienellä annoksella (15 mg/kg/vrk) ja sitä suurennettiin 12 viikon välein 5 mg:lla/kg/vrk, kunnes saavutettiin lievää luuydinsuppressio (joko neutropenia tai trombosytopenia). Kun verisolujen määrä oli normalisoitunut, hoito aloitettiin uudelleen annoksella, joka oli 2,5 mg/kg/vrk pienempi kuin toksinen annos. Hydroksikarbamidiryhmän ja lumelääkeryhmän välillä oli tilastollisesti merkitsevä ero keskimääräisessä vuosittaisessa kriisimäärässä (kaikki kriisit), keskimääräinen

ero -2,8 (95 %:n luottamusväli -4,74...-0,86) (p = 0,005), ja sairaalahoitoa vaativissa kriiseissä, keskimääräinen ero -1,50 (95 %:n luottamusväli - 2,58...-0,42) (p = 0,007).

Tutkimuksessa myös osoitettiin, että mediaaniaika hoidon aloittamisesta ensimmäiseen kipukriisiin (2,76 kuukautta hydroksikarbamidiryhmässä verrattuna 1,35 kuukauteen lumelääkeryhmässä (p = 0,014)), toiseen kipukriisiin (6,58 kuukautta hydroksikarbamidiryhmässä verrattuna 4,13 kuukauteen lumelääkeryhmässä (p < 0,0024)) ja kolmanteen kipukriisiin (11,9 kuukautta hydroksikarbamidiryhmässä verrattuna 7,04 kuukauteen lumelääkeryhmässä (p = 0,0002)) piteni. Myös akuutin rintaoireyhtymän määrät vähenivät hydroksikarbamidia saaneilla verrattuna lumelääkettä saaneisiin: RR 0,44 (95 %:n luottamusväli 0,28–0,68) (p < 0,001). Samankaltaista vähenemistä havaittiin verensiirtojen määrissä. Tämä oli henkeä uhkaavan sairauden korvikemuuttuja. Hydroksikarbamidi ei vähentänyt maksan tai pernan sekvestraation esiintyvyyttä lumelääkkeeseen verrattuna.

Hydroksikarbamidin vaikutusmekanismin mukaisesti MSH-tutkimuksessa myös osoitettiin, että HbF-pitoisuudet (keskimääräinen ero 3,9 % (95 %:n luottamusväli 2,69–5,11 (p < 0,0001)) ja hemoglobiinipitoisuudet (keskimääräinen ero 0,6 g/dl (95 %:n luottamusväli 0,28–0,92 (p < 0,0014)) suurenivat tilastollisesti merkitsevästi ja hemolyyttiset markerit pienenevät hydroksikarbamidihoidon saaneissa ryhmissä. MSH-tutkimus osoitti, että annoksen pienentämiseen johtanutta hematologista toksisuutta esiintyi enemmän hydroksikarbamidiryhmässä kuin lumelääkeryhmässä, mutta neutropeniaan liittyviä infektioita ei esiintynyt eikä trombosytopeniasta johtuvia verenvuotoja.

Pediatriset potilaat

Vaihtovuoroinen vertailu lumelääkkeen kanssa (Ferster et al 1996)

Satunnaistettu, vaihtovuoroinen tutkimus tehtiin 25:llä homotsygoottista sirppisoluanemiasairastavalla lapsella ja nuorella aikuisella (iän vaihteluväli: 2–22 vuotta), joilla oli vaikeita kliinisiä oireita (määritelmänä > 3 verisuonitukoskriisiä tutkimuksen alkamista edeltävänä vuonna ja/tai aiempi aivohalvaus, akuutti rintaoireyhtymä, toistuvat kriisit ilman taukoa tai pernan sekvestraatio).

Tutkimuksen ensisijainen päätetapahtuma oli sairaalajaksojen määrä ja kesto. Potilaat satunnaistettiin saamaan joko hydroksikarbamidia ensimmäiset kuusi kuukautta ja sen jälkeen lumelääkettä kuusi kuukautta tai ensin lumelääkettä ja sen jälkeen hydroksikarbamidia kuusi kuukautta.

Hydroksikarbamidin aloitusannos oli 20 mg/kg/vrk. Annokseksi suurennettiin 25 mg/kg/vrk, jos HbF-pitoisuuden muutos oli < 2 % kahden kuukauden jälkeen. Annosta pienennettiin 50 % luuydintoksisuuden esiintyessä.

Tutkimuksen 22 potilaasta 16 (73 %) ei tarvinnut sairaalahoitoa kipujaksoihin, kun he saivat hydroksikarbamidia, kun taas vastaava määrä oli vain 3 potilasta 22:sta (14 %), kun he saivat lumelääkehoitoa. Lisäksi keskimääräinen sairaalassaoloaika lyheni: 5,3 päivää hydroksikarbamidiryhmässä ja 15,2 päivää lumelääkeryhmässä. Tutkimuksessa ei ilmoitettu yhtään kuolemaa. Hydroksikarbamidiryhmässä ilmoitettiin HbF-pitoisuuden suurenemisesta ja neutrofiilien absoluuttisen määrän pienemisestä. Samoin kuuden hoitokuukauden jälkeen hemoglobiini ja punasolujen keskitilavuus (MCV) suurenivat merkittävästi ja trombosyttimäärä ja valkosolujen määrä (WBC) vähenivät merkittävästi hydroksikarbamidiryhmässä. Tutkimuksen tulokset on esitetty alla olevissa taulukoissa 2 ja 3.

Taulukko 2: Sairaalajaksojen ja sairaalapäivien määrät hoidoittain (kummatkin jaksot yhdistetty) (Ferster et al, 1996)

	Hydroksikarbamidi (n = 22)	Lumelääke (n = 22)
Sairaalajaksojen määrä		
0	16	3
1	2	13
2	3	2
3	0	3

4	1	0
5	0	1
Sairaalapäivien määrä		
0	16	3
1–10	2	13
> 10	4	6
Vaihteluväli	0–19	0–104

Taulukko 3: Keskimääräiset hematologiset arvot ennen hydroksikarbamidihoidon ja kuusi kuukautta hoidon jälkeen (Ferster et al, 1996)

	Ennen hydroksikarbamidihoidon (keskiarvo ± keskihajonta)	Hydroksikarbamidihoidon jälkeen (keskiarvo ± keskihajonta)	P-arvo
Hemoglobiini (Hb) (g/dl)	8,1 ± 0,75	8,5 ± 0,83	Ei merkitsevä
MCV (fl)	85,2 ± 9,74	95,5 ± 11,57	< 0,001
Keskihemoglobiinipitoisuus (MCHC) (%)	33,0 ± 2,08	32,3 ± 1,12	Ei merkitsevä
Trombosyytit (×10⁹/l)	443,2 ± 189,1	386,7 ± 144,6	Ei merkitsevä
Valkosolut (×10⁹/l)	12,47 ± 4,58	8,9 ± 2,51	< 0,001
HbF (%)	4,65 ± 4,81	15,34 ± 11,3	< 0,001
Retikulosyytit (%)	148,6 ± 53,8	102,7 ± 48,5	< 0,001

Kiinteä pieniannoksinen hydroksikarbamidi sirppisoluanemiaa sairastavilla lapsilla (Jain et al 2012) Intiassa eräessä erikoissairaalassa tehdyssä satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, lumekontrolloidussa tutkimuksessa 60 lasta (5–18-vuotiaita), joille oli tehty vähintään kolme verensiirtoa tai joilla oli ollut vähintään kolme sairaalahoitoa edellyttävää verisuonitukoskriisiä vuodessa, satunnaistettiin saamaan joko kiinteä annos 10 mg/mg/vrk hydroksikarbamidia (n = 30) tai vastaava annos lumelääkettä (n = 30). Ensisijainen päätapahtuma oli verisuonitukoskriisien esiintyvyyden vuosittainen väheneminen potilaskohtaisesti. Toissijaiset päätapahtumat olivat verensiirtojen ja sairaalajaksojen määrän väheneminen ja HbF-pitoisuuden suureneminen.

18 hoitokuukauden jälkeen verisuonitukoskriisien määrässä on merkittävä ero hydroksikarbamidiryhmän ja lumelääkeryhmän välillä, keskimääräinen ero -9,60 (95 %:n luottamusväli -10,86...-8,34) (p < 0,00001). Hydroksikarbamidiryhmän ja lumelääkeryhmän välillä oli myös merkittävä ero verensiirtojen määrässä, keskimääräinen ero -1,85 (95 %:n luottamusväli -2,18...-1,52) (p < 0,00001), sairaalajaksojen määrässä, keskimääräinen ero -8,89 (95 %:n luottamusväli -10,04...-7,74) (p < 0,00001) sekä sairaalajaksojen kestossa, keskimääräinen ero -4,00 päivää (95 %:n luottamusväli -4,87...-3,13) (p < 0,00001). Tulokset on esitetty taulukossa 4.

Tutkimuksessa myös osoitettiin, että HbF- ja Hb-pitoisuudet suurensivat tilastollisesti merkitsevästi ja hemolyytiset markerit pienensivät hydroksikarbamidihoidon saaneissa ryhmässä.

Taulukko 4: Ennen interventiota ja sen jälkeen esiintyneiden kliinisten tapahtumien määrän vertailu hydroksikarbamidi- ja lumelääkeryhmien kesken

Tapahtumien määrä / potilas / vuosi	Hydroksikarbamidi		Lumelääke		P-arvo ¹	P-arvo ²
	Ennen	18 kuukauden jälkeen	Ennen	18 kuukauden jälkeen		
Verisuonitukoskriisit	12,13 ± 8,56	0,6 ± 1,37	11,46 ± 3,01	10,2 ± 3,24	0,10	< 0,001
Verensiirrot	2,43 ± 0,69	0,13 ± 0,43	2,13 ± 0,98	1,98 ± 0,82	0,25	< 0,001
Sairaalahoitajat	10,13 ± 6,56	0,70 ± 1,28	9,56 ± 2,91	9,59 ± 2,94		< 0,001

¹ P-arvo on hydroksikarbamidi- ja lumelääkeryhmien väliseen vertailuun lähtötilanteessa

² P-arvo on hydroksikarbamidi- ja lumelääkeryhmien väliseen vertailuun 18 kuukauden kohdalla

Teho ja turvallisuus pikkulapsilla (BABY HUG -tutkimus)

BABY HUG oli vaiheen III kaksoissokkoutettu, satunnaistettu, lumekontrolloitu monikeskustutkimus 9–18 kuukauden ikäisillä pikkulapsilla. Tutkittavat saivat suun kautta nestemäistä hydroksikarbamidia 20 mg/kg/vrk ilman annoksen lisäystä tai lumelääkettä kahden vuoden ajan. Pikkulapsia seurattiin aluksi 2 viikon välein haittatapahtumien ja laboratoriokokeiden toksisuuden varalta, kunnes annoksen siedettävyyttä oli varmistettu ja sitten 4 viikon välein. Tutkimuksen ensisijaiset päätapahtumat olivat pernan toiminta (kvalitatiivinen kertymä 99mTc-merkkiaineella suoritettuna pernakuvauksessa) ja munuaisten toiminta (glomerulusten suodatusnopeus 99mTc-DTPA-puhdistuman perusteella). Muita arviointeja olivat veriarvot, HbF, kliiniskemialliset laboratorioprofiilit, pernan toiminnan biomarkerit, virtsan osmolaliteetti, hermoston kehitys, TCD-ultraääni, kasvu ja mutageenisuus. 96 henkilöä sai hydroksikarbamidia ja 97 lumelääkettä; 86 % suoritti tutkimuksen loppuun.

Ensisijaisten päätapahtumien osalta 19 potilaalla 70 potilaasta hydroksikarbamidiryhmässä oli heikentynyt pernan toiminta tutkimuksesta poistuttaessa verrattuna 28 potilaaseen 74 potilaasta lumeryhmässä. Ero DTPA:n glomerulusuodatusnopeuden keskimääräisessä nousussa hydroksikarbamidiryhmässä lumelääkeryhmään verrattuna oli 2 ml/min per 1,73 m². Toissijaisten päätapahtumien osalta havaittiin seuraavaa: 177 kiputapahtumaa 62 potilaalla hydroksikarbamidiryhmässä ja vastaavasti 375 tapahtumaa 75 potilaalla lumelääkeryhmässä sekä 24 daktyliittitapahtumaa 14 potilaalla hydroksikarbamidiryhmässä ja vastaavasti 123 tapahtumaa 42 potilaalla lumelääkeryhmässä. Hemoglobiini ja fetaalihemoglobiini nousivat hydroksiurearyhmässä verrattuna lumelääkeryhmään, kun taas valkosolujen määrä laski. Ero päätapahtumissa ryhmien välillä ei ollut tilastollisesti merkitsevä. Toksisuuteen sisältyi lievä tai keskivaikea neutropenia.

Primaarisen aivohalvauksen ehkäisy (TWiTCH-ehkäisy)

TWiTCH-tutkimus (siirtyminen transkraniaalisesta dopplerkaikukuvauksesta ja verensiirroista hydroksikarbamidiin) oli Yhdysvaltojen NHLBI:n (National Heart, Lung, and Blood Institute) rahoittama satunnaistettu, faasin III monikeskustutkimus, jossa verrattiin 24 kuukauden ajan annettua vakiohoitoa (kuukausittaiset verensiirrot) vaihtoehtoiseen hoitoon (hydroksikarbamidi) 121:llä 4–16-vuotiaalla sirppisoluanemiaa sairastavalla lapsella, joilla transkraniaalisessa dopplerkaikukuvauksessa (TCD) mitatut virtausnopeudet olivat poikkeavia (≥ 200 cm/s) ja jotka olivat saaneet vähintään 12 kuukauden ajan jatkuvasti verensiirtoja ja joilla ei ollut vaikeaa verisuonisairautta, dokumentoitua kliinistä aivohalvausta tai TIA-kohtausta. Tämän tutkimuksen ensisijaisena tavoitteena oli tutkia, pystytäänkö hydroksikarbamidilla ylläpitämään TCD:llä mitattavia virtausnopeuksia alussa annettujen verensiirtojen jälkeen yhtä tehokkaasti kuin jatkuvilla verensiirroilla.

Vakiohoitoon satunnaistetut tutkittavat (n = 61) saivat edelleen kuukausittaisen verensiirron HbS-pitoisuuden ylläpitämiseksi korkeintaan 30 %:ssa, kun taas vaihtoehtoiseen hoitoon satunnaistetut tutkittavat (n = 60), jotka olivat saaneet verensiirtoja keskimäärin 4,5 vuoden (± 2,8) ajan, aloittivat suun kautta otettavan hydroksikarbamidihoidon annoksella 20 mg/kg/vrk, joka suurennettiin kunkin tutkittavan sietämäänsä enimmäisannokseen. Tutkimuksen tutkimusasetelmana olivertailukelpoisuus (non-inferiority), ja sen ensisijainen päätapahtuma oli TCD:llä mitattu virtausnopeus 24 kuukauden kohdalla ja kontrollina lähtötilanteen arvot. Vertailukelpoisuuden(non-inferiority) marginaali oli 15 cm/s. Vertailukelpoisuus (non-inferiority) osoitettiin ensimmäisessä aikataulunmukaisessa väliallylyysissä, ja toimeksiantaja päätti tutkimuksen. Lopulliset malliin perustuvat TCD:llä mitatut virtausnopeudet olivat 143 cm/s (95 %:n luottamusväli 140–146) lapsilla, jotka saivat tavanomaisia verensiirtoja, ja 138 cm/s (95 %:n luottamusväli 135–142) niillä lapsilla, jotka saivat

hydroksikarbamidia, ero oli 4,54 cm/s (95 %:n luottamusväli 0,10–8,98). Vertailukelpoisuus (non-inferiority) ($p = 8,82 \times 10^{-16}$) ja post hoc -paremmuus (superiority) ($p = 0,023$) saavutettiin. Hoitoryhmien välillä ei ollut eroja henkeä uhkaavissa neurologisissa tapahtumissa. Raudan liikavarastoituminen parani enemmän hydroksikarbamidia saaneessa ryhmässä kuin verensiirtoryhmässä seerumin ferritiinipitoisuuden (–1805 vs. –38 ng/ml; $p < 0,0001$) ja maksan rautapitoisuuden (keskiarvo = –1,9 mg/g vs. +2,4 mg/g kuivapainoa; $p = 0,0011$) keskimääräisen muutoksen ollessa suurempi.

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Suun kautta otettu hydroksikarbamidi imeytyy nopeasti ruoansulatuskanavasta. Huippupitoisuus plasmassa saavutetaan kahdessa tunnissa, ja 24 tunnin kuluessa pitoisuudet seerumissa ovat lähes olemattomia. Biologinen hyötyosuus on täydellinen tai lähes täydellinen syöpäpotilailla. Kun hydroksikarbamidin oraaliliuosta annetaan suun kautta sirppisolusairautta sairastaville 6 kuukauden ikäisille – 18-vuotiaille lapsille, huippupitoisuudet plasmassa saavutetaan 0–2 tunnissa. Keskimääräiset huippupitoisuudet plasmassa ja AUC-arvot suurenevät suhteessa annoksen suurenemiseen.

Terveillä vapaaehtoisilla aikuisilla ($n = 28$) tehdyssä vertailevassa biologista hyötyosuutta koskevassa tutkimuksessa 500 mg:n hydroksikarbamidioraaliliuoksen osoitettiin olevan biologisesti samanarvoinen vertailuvalmisteena olleen 500 mg:n kapselin kanssa sekä huippupitoisuuden että pitoisuus-aikakuvaajan alle jääneen pinta-alan suhteen. Huippupitoisuuden saavuttamiseen kuluva aika oli tilastollisesti merkitsevästi lyhyempi hydroksikarbamidioraaliliuoksella verrattuna vertailuvalmisteena olleeseen 500 mg:n kapseliin (0,5 vs. 0,75 tuntia, $p = 0,0467$), mikä viittaa nopeampaan imeytymisnopeuteen.

Sirppisoluanemiaa sairastavilla lapsilla tehdyssä tutkimuksessa neste- ja kapselimuotoiset valmisteet saivat aikaan samankaltaisen pitoisuus-aikakuvaajan alle jääneen pinta-alan, huippupitoisuuden ja puoliintumisajan. Suurin ero farmakokineettisessä profiilissa oli suuntaus lyhyempään huippupitoisuuden saavuttamiseen kuluvaan aikaan nesteen ottamisen jälkeen verrattuna kapseliin, mutta ero ei ollut tilastollisesti merkitsevä (0,74 vs. 0,97 tuntia, $p = 0,14$).

Jakautuminen

Hydroksikarbamidi jakautuu ihmisen elimistössä nopeasti aivo-selkäydinnesteeseen, peritoneaalinnesteeseen ja askitesnesteeseen. Se konsentroituu leukosyytteihin ja erytrosyytteihin. Hydroksikarbamidin jakautumistilavuuden arvioidaan olevan melko lähellä elimistön kokonaisnestemäärää. Suun kautta otetun hydroksikarbamidin jakautumistilavuus on lähellä elimistön kokonaisnestemäärää: aikuisten arvot ovat olleet 0,48–0,90 l/kg, kun taas arvioitu arvo lapsilla on ollut 0,7 l/kg. Ei tiedetä, miten voimakkaasti hydroksikarbamidi sitoutuu proteiineihin.

Biotransformaatio

Metaboliitteja vaikuttavat olevan nitroksyyli ja vastaava karboksyylihappo ja typpioksidi. Myös urean on osoitettu olevan hydroksikarbamidin metaboliitti. Hydroksikarbamidi (pitoisuuksina 30, 100 tai 300 μM) ei metaboloitu ihmisen maksan mikrosomien sytokromi P450 -entsyymien vaikutuksesta in vitro. Pitoisuuksina 10–300 μM hydroksikarbamidi ei stimuloi rekombinantin ihmisen P-glykoproteiinin (P-gp) ATPaasi-aktiiviteettia in vitro, mikä viittaa siihen, ettei hydroksikarbamidi ole P-gp:n substraatti. Yhteisvaikutuksia ei siis ole odotettavissa, jos samanaikaisesti käytetään sytokromi P450 -entsyymien tai P-glykoproteiinin substraatteja.

Eliminaatio

Sirppisoluanemiaa sairastavilla aikuisilla potilailla hydroksikarbamidin kokonaispuhdistuma on 0,17 l/h/kg. Vastaava arvo lapsilla oli samankaltainen eli 0,22 l/h/kg. Merkittävä osuus hydroksikarbamidista eliminoituu muiden eliminaatioreittien kuin munuaisten kautta (pääasiassa maksan kautta). Aikuisilla suun kautta annetusta annoksesta noin 37 % erittyy virtsaan muuttumattomana lääkeaineena, kun munuaisten toiminta on normaalia. Lapsilla muuttumattomana virtsaan erittyvän hydroksikarbamidin osuus on noin 50 %.

Aikuisilla syöpöpotilailla hydroksikarbamidin eliminaation puoliintumisaika oli noin 2–3 tuntia. Sirppisoluanemiaa sairastavilla lapsilla keskimääräisen puoliintumisajan raportoitiin olevan 3,9 tuntia.

Iäkkäät potilaat

Vaikkei näyttöä olekaan iän vaikutuksesta farmakokineettiseen/farmakodynaamiseen suhteeseen, iäkkäät potilaat saattavat olla herkempiä hydroksikarbamidin vaikutuksille ja siksi hoito on syytä aloittaa pienemmällä annoksella ja annoksen suurentamisessa on oltava varovaisempi.

Veriparametreja on syytä seurata tarkasti (ks. kohta 4.2).

Munuaisten vajaatoiminta

Hydroksikarbamidi eliminoituu erittymällä munuaisten kautta, joten hydroksikarbamidiannoksen pienentämistä tulee harkita, jos potilaalla on munuaisten vajaatoiminta. Sirppisoluanemiaa sairastavilla aikuispotilailla tehdyssä avoimessa kerta-annostutkimuksessa arvioitiin munuaistoiminnan vaikutusta hydroksikarbamidin farmakokinetiikkaan. Potilaat, joiden munuaistoiminta oli normaali (kreatiniinipuhdistuma > 90 ml/min) tai joilla oli lievä (kreatiniinipuhdistuma 60–89 ml/min), kohtalainen (kreatiniinipuhdistuma 30–59 ml/min) tai vaikea (kreatiniinipuhdistuma 15–29 ml/min) munuaisten vajaatoiminta tai loppuvaiheen munuaissairaus (kreatiniinipuhdistuma < 15 ml/min), saivat 15 mg/kg:n kerta-annoksen hydroksikarbamidia.

Potilailla, joiden kreatiniinipuhdistuma oli alle 60 ml/min tai joilla oli loppuvaiheen munuaissairaus, keskimääräinen hydroksikarbamidialtistus oli noin 64 % suurempi kuin potilailla, joiden munuaistoiminta oli normaali.

Aloitussuositusta pienentämistä 50 %:lla suositellaan potilaille, joiden kreatiniinipuhdistuma on < 60 ml/min (ks. kohdat 4.2 ja 4.3).

Näiden potilaiden veriparametreja on syytä seurata tarkasti.

Maksan vajaatoiminta

Saatavana olevien tietojen perusteella maksan vajaatoimintapotilaiden annostukseen ei voida antaa erityisiä ohjeita, mutta turvallisuussyistä hydroksikarbamidinhoito on vasta-aiheista, jos potilaalla on vaikea maksan vajaatoiminta (ks. kohta 4.3). Maksan vajaatoimintapotilaiden veriparametreja on syytä seurata tarkasti.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Prekliinisissä toksisuustutkimuksissa havaituista vaikutuksista yleisin oli luuydinsuppressio rotilla, koirilla ja apinoilla. Joillakin eläinlajeilla todettiin myös kardiovaskulaarisia vaikutuksia ja hematologisia muutoksia. Apinoilla on myös todettu imukudoksen atrofiaa sekä ohut- ja paksusuolen degeneraatiota. Toksisuustutkimuksissa havaittiin myös kivesatrofiaa sekä spermatogeneesin ja siittiöiden määrän vähenemistä rotilla sekä kivesten painon pienenemistä ja siittiöiden määrän vähenemistä hiirillä. Koirilla todettiin korjaantuvaa spermatogeneesin keskeytymistä.

Hydroksikarbamidi on kiistattomasti genotoksinen. Vaikka tavanomaisia pitkäaikaistutkimuksia hydroksikarbamidin mahdollisen karsinogeenisuuden selvittämiseksi ei ole tehty, hydroksikarbamidin oletetaan kuitenkin olevan karsinogeeninen monilla eri lajeilla, mikä tarkoittaa karsinogeenisuuden riskiä ihmisille.

Hydroksikarbamidi läpäisee istukan, mikä osoitettiin hydroksikarbamidille tiineyden aikana altistuneilla emoilla. Alkiotoksisuus ilmeni sikiön elinkelpoisuuden heikkenemisenä, elävänä syntyneiden poikasten määrän vähenemisenä ja kehityshäiriöinä hiirillä, hamstereilla, kissoilla, koirilla ja apinoilla ihmisille tarkoitettuja annoksia vastaavilla annoksilla. Teratogeeniset vaikutukset ilmenivät kalloluiden luutumishäiriöinä, silmäkuoppien puuttumisena, hydrokefaliana, sikiön rintalastan segmenttien kaksijakoisuutena ja lannenikamapuutoksina.

Kun urosrotille annettiin hydroksikarbamidia annoksena 60 mg/kg/vrk (noin kaksi kertaa ihmiselle suositellun enimmäisannoksen suuruisen annos), seurauksena oli kivesatrofiaa, spermatogeneesin vähenemistä ja urosrottien siitoskyvyn merkitsevää heikkenemistä.

Kaiken kaikkiaan hydroksikarbamidialtistus aiheuttaa poikkeavuuksia useilla koe-eläinlajeilla ja vaikuttaa koiraiden ja naaraiden lisääntymiskykyyn.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Ksantaanikumi (E415)
Sukraloosi (E955)
Mansikkamakuaine
Metyyli parahydroksibentsoatti (E218)
Natriumhydroksidi (E524)
Puhdistettu vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

2 vuotta.
Avaamisen jälkeen: 12 viikkoa.

6.4 Säilytys

Säilytä jääkaapissa (2 °C–8 °C).

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko

Kullanruskea tyyppin III lasipullo, jossa on lapsiturvallinen ja peukaloinnin paljastava suljin (HDPE ja polyeteenitiiviste) ja joka sisältää 150 ml oraali liuosta.

Jokaisessa pakkauksessa on yksi pullo, LDPE:stä valmistettu pulloadapteri ja kaksi valmistettua annosteluruiskua (ruisku, jossa on 3 ml:n asteikko, ja ruisku, jossa on 10 ml:n asteikko).

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Turvallinen käsittely

Jokaisen hydroksikarbamidia käsittelevän tulee pestä kätet ennen annoksen antamista ja sen jälkeen. Altistumisriskin vähentämiseksi vanhempien ja hoitajien tulee käyttää kertakäyttökäsineitä hydroksikarbamidia käsitellessään. Ilmakuilien minimoimiseksi pulloa ei saa ravistaa ennen annostelua.

Hydroksikarbamidin joutumista iholle tai limakalvolle on vältettävä. Mikäli hydroksikarbamidia joutuu iholle tai limakalvolle, se on pestävä välittömästi ja huolellisesti pois saippualla ja vedellä. Roiskeet on pyyhittävä pois välittömästi.

Raskaana olevien, raskautta suunnittelevien tai imettävien naisten ei pidä käsitellä hydroksikarbamidia.

Vanhempia/hoitajia on neuvottava pitämään hydroksikarbamidi poissa lasten ulottuvilta. Tahaton nieleminen saattaa olla hengenvaarallista lapsille.

Pullo on pidettävä tiiviisti suljettuna valmisteen suojaamiseksi ja tahattomien roiskeiden riskin vähentämiseksi.

Ruiskut on huuhteltava ja pestävä kylmällä tai lämpimällä vedellä ja kuivattava huolellisesti ennen seuraavaa käyttöä. Säilytä ruiskut hygieenisessä paikassa lääkkeen kanssa.

Hävittäminen

Hydroksikarbamidi on sytotoksinen. Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/19/1366/001

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ /UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 01 heinäkuuta 2019

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <http://www.ema.europa.eu>.

LIITE II

- A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**

A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T) VALMISTAJA(T)

Erän vapauttamisesta vastaavan (vastaavien) valmistajan (valmistajien) nimi (nimet) ja osoite (osoitteet)

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

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Reseptilääke, jonka määräämiseen liittyy rajoitus (ks. liite I: valmisteyhteenvedon kohta 4.2)

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

• Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset

Tämän lääkevalmisteen osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritelty Euroopan unionin viitepäivämäärät (EURD) toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EC 107 c artiklan 7 kohdassa, ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

• Riskienhallintasuunnitelma (RMP)

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskienhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovitujen riskienhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty riskienhallintasuunnitelma tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskienhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

• Lisätoimenpiteet riskien minimoimiseksi

Ennen Xromin tuomista kunkin jäsenvaltion markkinoille myyntiluvan haltijan on sovittava toimivaltaisen kansallisen viranomaisen kanssa perehdytysohjelman sisällöstä ja muodosta, mukaan lukien viestintävälineet, jakelutavat ja ohjelman muut mahdolliset näkökohdat.

Perehdytysohjelman tarkoituksena on varmistaa valmisteen turvallinen ja tehokas käyttö, minimoida alla luetellut riskit ja vähentää Xromiin liittyvien haittavaikutusten aiheuttamaa taakkaa.

Myyntiluvan haltijan tulee huolehtia, että kaikissa jäsenvaltioissa, joissa Xromia myydään, kaikilla terveydenhuollon ammattilaisilla ja potilailla/hoitajilla, joiden oletetaan määräävän tai käyttävän Xromia, on käytettävissään seuraavat perehdytysmateriaalit:

- lääkärin perehdytysmateriaali
- potilaan tietopaketti

Lääkärien perehdytysmateriaalien tulee sisältää seuraavat:

- valmisteyhteenvedo
- terveydenhuollon ammattilaisten opas.

Terveydenhuollon ammattilaisten oppaan täytyy sisältää seuraavat keskeiset tiedot:

- käyttöaihe, annostus ja annoksen muuttaminen
- kuvaus Xromin turvallisesta käsittelystä, mukaan lukien lääkityspoikkeaman riski kahden erilaisen annosteluruiskun käytön takia
- varoitukset Xromin käyttöön liittyvistä merkittävistä riskeistä:
 - o siirtyminen kapselien ja tablettien käytöstä nestemäiseen valmistemuotoon
 - o ehkäisyn tarve
 - o miehen ja naisen hedelmällisyyteen kohdistuvat riskit, mahdolliset riskit sikiölle ja imetys
 - o haittavaikutusten hoito

Potilaan tietopaketin tulee sisältää seuraavat:

- pakkausseloste
- potilaan/hoitajan opas

Potilaan/hoitajan oppaan täytyy sisältää seuraavat keskeiset tiedot:

- käyttöaihe
- ohjeet valmisteen oikeaan ja turvalliseen käyttöön, kuten selvät ohjeet kahden erilaisen annosteluruiskun käyttöön lääkityspoikkeaman riskin välttämiseksi
- ehkäisyn tarve
- miehen ja naisen hedelmällisyyteen kohdistuvat riskit, mahdolliset riskit sikiölle ja imetys

LIITE III

MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

MERKINNÄT

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Xromi 100 mg/ml oraaliliuos
hydroksikarbamidi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi millilitra liuosta sisältää 100 mg hydroksikarbamidia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää myös metyyli parahydroksibentsoattia (E218). Katso lisätiedot pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Oraaliliuos.

Pullo
Pulloadapteri
3 ml:n ja 10 ml:n annosteluruiskut.

5. ANTOTAPA JA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta.
Ota lääkärin ohjeen mukaan mukana toimitettujen annosteluruiskujen avulla.
Älä ravista pulloa.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

Sytostaatti: käsittele varoen.

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP:
Hävitettävä 12 viikon kuluttua ensimmäisen avaamisen jälkeen.
Avaamispäivämäärä: _____

9. SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä jääkaapissa.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/19/1366/001

13. ERÄNUMERO

Erä:

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Xromi

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC:
SN:
NN:

SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

PULLON ETIKETTI

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Xromi 100 mg/ml oraaliliuos
hydroksikarbamidi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi millilitra liuosta sisältää 100 mg hydroksikarbamidia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää myös metyyli parahydroksibentsoattia (E218). Katso lisätiedot pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Oraaliliuos.

150 ml.

5. ANTOTAPA JA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Suun kautta.

Ota lääkärin ohjeen mukaan mukana toimitettujen annosteluruiskujen avulla.

Älä ravista.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

Sytostaatti: käsittele varoen.

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP:

Hävitettävä 12 viikon kuluttua ensimmäisen avaamisen jälkeen.

Avaamispäivämäärä: _____

9. SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä jääkaapissa.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/19/1366/001

13. ERÄNUMERO

Erä:

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA****17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI****18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle

Xromi 100 mg/ml oraaliliuos hydroksikarbamidi

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat lääkkeen ottamisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle. eikä sitä tule antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, käänny lääkärin puoleen. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä Xromi on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Xromi-valmistetta
3. Miten Xromi-valmistetta otetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Xromi-valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Xromi on ja mihin sitä käytetään

Xromi sisältää hydroksikarbamidia, joka estää joidenkin solujen kasvua ja lisääntymistä luuytimessä. Tämä pienentää punasolujen, valkosolujen ja verihiutaleiden määrää verenkierrossa.

Sirppisoluanemiassa hydroksikarbamidi estää myös veren punasolujen muodon muuttumista poikkeavaksi.

Sirppisoluanemia on perinnöllinen verisairaus, joka vaikuttaa veren kiekon muotoisiin punasoluihin. Jotkin solut muuttuvat poikkeaviksi, jäykiksi, puolikuun tai sirpin muotoisiksi, ja tämä johtaa anemiaan.

Sirppisolut myös juuttuvat verisuoniin estäen veren virtauksen. Tämä voi aiheuttaa akuutteja kiputiloja ja vaurioittaa elimiä.

Xromi-valmistetta käytetään sirppisoluanemian aiheuttamien verisuonitukoskomplikaatioiden ehkäisyyn yli 9 kuukauden ikäisille potilaille. Xromi vähentää kivuliaiden kriisien määrää ja sairaudesta johtuvan sairaalahoidon tarvetta.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Xromi-valmistetta

Älä käytä Xromi-valmistetta

- jos olet allerginen hydroksikarbamidille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6)
- jos sinulla on vaikea maksasairaus
- jos sinulla on vaikea munuaissairaus
- jos sinulla esiintyy veren punasolu-, valkosolu- ja verihiutaletuotannon vähenemistä (luuydinsuppressiota) kohdassa 3 ”Miten Xromi-valmistetta otetaan” ja ”Hoidon seuranta” kuvatulla tavalla
- jos olet raskaana tai imetät (ks. kohta ”Raskaus, imetys ja hedelmällisyys”)
- jos otat retroviruslääkkeitä AIDSia aiheuttavan ihmisen immuunikatoviruksen (HIV) hoitoon.

Varoitukset ja varotoimet

Verikokeet ja tutkimukset

Lääkäri ottaa verikokeita

- verisolujen määrän tarkistamiseksi ennen Xromi-hoitoa ja sen aikana
- maksan toiminnan seuraamiseksi ennen Xromi-hoitoa ja sen aikana
- munuaisten toiminnan seuraamiseksi ennen Xromi-hoitoa ja sen aikana.

Keskustele lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan kanssa ennen kuin otat Xromi-valmistetta

- jos kärsit äärimmäisestä väsymyksestä, heikkoudesta ja hengenahdistuksesta, jotka voivat olla punasolujen vähyiden (anemian) oireita
- jos saat helposti verenvuotoja tai mustelmia, jotka voivat olla verihiutaleiden vähyiden oireita
- jos sinulla on jokin maksasairaus (lisäseuranta saatetaan tarvita)
- jos sinulla on jokin munuaissairaus (annosta voi olla tarpeen muuttaa)
- jos sinulla on säärihaavoja
- jos sinulla on todettu B12- vitamiinin tai folaatin puutos.

Jos olet epävarma siitä, koskeeko jokin edellä mainituista sinua, keskustele lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa ennen Xromi-valmisteen ottamista.

Pitkäaikaista hydroksikarbamidihoitoa saaneilla potilailla on ilmoitettu myös ihosyöpää. Suojaa ihoasi auringolta ja tarkista ihosi säännöllisesti hydroksikarbamidihoidon aikana ja sen lopettamisen jälkeen. Lääkäri myös tarkistaa ihosi tavanomaisilla seurantakäynneillä.

Lapset

Älä anna tätä lääkettä lapsille syntymästä 9 kuukauden ikään saakka, koska se ei todennäköisesti ole turvallista.

Muut lääkevalmisteet ja Xromi

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan otat tai olet äskettäin ottanut tai saatat ottaa muita lääkkeitä.

Kerro lääkärille, sairaanhoitajalle tai apteekkihenkilökunnalle erityisesti, jos käytät jotakin seuraavista:

- muita myelosuppressiivisiä lääkkeitä (vähentävät punasolujen, valkosolujen tai verihiutaleiden määrää)
- sädehoitoa tai solunsalpaajia
- mitä tahansa syöpälääkkeitä, kuten interferonihoitoa, joka Xromi-valmisteen kanssa lisää haittavaikutusten, kuten anemian, riskiä
- retroviruslääkkeitä (jotka estävät retrovirusten, kuten HI-viruksen, toimintaa tai tuhoavat näitä viruksia), esim. didanosinia, stavudiinia tai indinaviiria (valkosolujen määrä saattaa vähentyä)
- eläviä rokotteita, esim. tuhkarokko-, sikotauti-, vihurirokkorokote (MPR-rokote), vesirokkorokote

Raskaus, imetys ja hedelmällisyys

Jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä neuvoa ennen Xromi-valmisteen käyttöä. Tämä koskee sekä miehiä että naisia. Xromi voi vahingoittaa siittiöitä tai munasoluja.

Xromi-valmistetta ei saa käyttää raskauden aikana. Xromi-hoito on mahdollisuuksien mukaan lopetettava 3–6 kuukautta ennen raskaaksi tuloa.

Ota välittömästi yhteys lääkäriin, jos epäilet olevasi raskaana.
Tehokkaana ehkäisyyn käyttö on ehdottoman suositeltavaa sekä miehille että naisille.

Jos Xromi-hoitoa saavan miespotilaan kumppani tulee raskaaksi tai suunnittelee raskautta, lääkäri keskusteleo kanssasi Xromi-hoidon jatkamisen mahdollisista hyödyistä ja riskeistä.

Xromi-valmisteen vaikuttava aine hydroksikarbamidi erittyy ihmisen rintamaitoon. Älä imetä Xromi-hoidon aikana. Kysy neuvoa lääkiriltä tai apteekista.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Xromi voi aiheuttaa uneliaisuutta. Älä aja tai käytä koneita, paitsi jos tiedät, ettei sillä ole vaikutusta sinuun, ja olet keskustellut asiasta lääkirin kanssa.

Xromi sisältää metyyli parahydroksibentsoattia (E218)

Xromi sisältää metyyli parahydroksibentsoattia (E218), joka saattaa aiheuttaa allergisia reaktioita (mahdollisesti viivästyneitä).

3. Miten Xromi-valmistetta otetaan

Ota tätä lääketä aina juuri siten kuin lääkäri on määrännyt tai apteekkihenkilökunta on neuvonut. Tarkista ohjeet lääkiriltä tai apteekista, jos olet epävarma.

Xromi-valmistetta saa määrätä vain erikoislääkäri, joka on perehtynyt verisairauksien hoitoon.

- Xromi-hoidon aikana lääkäri ottaa säännöllisiä verikokeita. Näillä tarkistetaan verisolujen määrä ja tyyppi sekä maksan ja munuaisten toiminta.
- Kokeet tehdään aluksi kerran kuukaudessa ja sitten 2–3 kuukauden välein annostuksesi mukaan.
- Lääkäri saattaa muuttaa Xromi-annostasi verikokeiden tulosten perusteella.

Tarkista ohjeet lääkiriltä tai apteekista, jos olet epävarma. Tavanomainen aloitusannos aikuisille, nuorille ja yli 9 kuukauden ikäisille lapsille on 15 mg/kg/vrk, ja tavanomainen ylläpitoannos on 20–25 mg/kg/vrk. Lääkäri määrää sinulle oikean annoksen. Lääkäri voi joskus muuttaa Xromi-annostasi esimerkiksi verikokeiden perusteella. Jos et ole varma, kuinka paljon lääketä otetaan, käännä lääkirin tai sairaanhoitajan puoleen.

Xromi ruuan ja juoman kanssa

Voit ottaa tätä lääketä aterian yhteydessä tai sen jälkeen mihin tahansa aikaan päivästä. Valitun menetelmän ja ajankohdan tulee kuitenkin olla sama joka päivä.

Käyttö iäkkäillä

Saatat olla herkempi Xromi-valmisteen vaikutuksille, ja lääkirin on ehkä määrättävä pienempi annos.

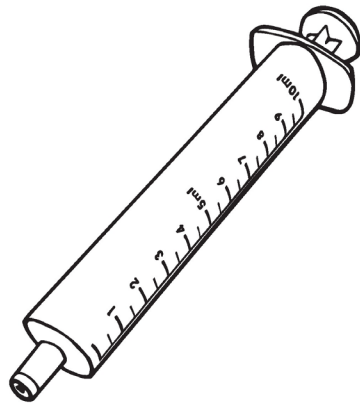
Jos sinulla on munuaissairaus

Lääkirin on ehkä määrättävä pienempi annos.
Xromi-valmistetta ei saa ottaa, jos sinulla on vaikea munuaissairaus.

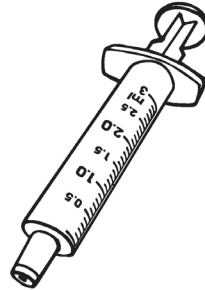
Käsittely

Xromi-pakkaus sisältää lääkepullon, korkin, pulloadapterin ja kaksi annosteluruiskua (3 ml:n ja 10 ml:n ruisku). Ota lääkevalmiste aina mukana toimitetuilla ruiskuilla.

Pakkauksen sisältö



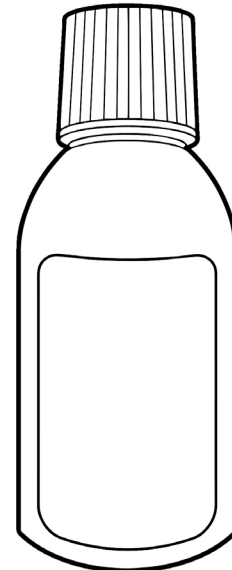
Ruisku, 10 ml
(kun annos on yli 3 ml)



Ruisku, 3 ml
(kun annos on enintään 3 ml)



Pulloadapteri



Pullo

Oikean annosteluruiskun käyttö on tärkeää. Lääkäri tai apteekkihenkilökunta neuvoo, mitä ruiskua käytetään. Tämä riippuu määrätystä annoksesta.

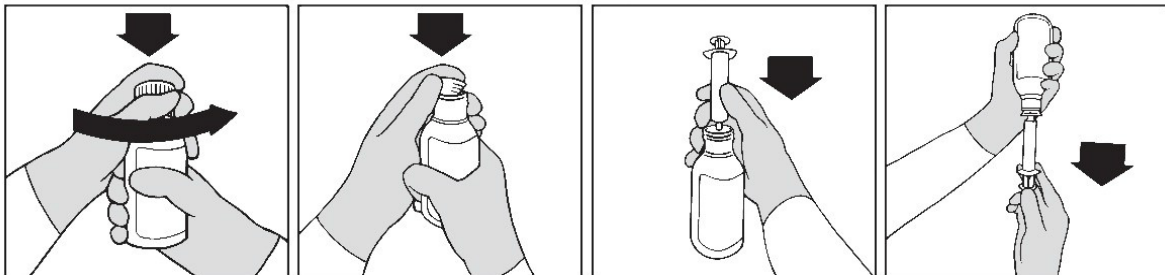
Pienempi 3 ml:n ruisku, jossa on asteikko 0,5 ml:sta 3 ml:aan, on tarkoitettu enintään 3 ml:n annosten mittaamiseen. Käytä tätä ruiskua, jos ottamasi kokonaisannos on enintään 3 ml (jokainen 0,1 ml:n asteikkoväli sisältää 10 mg hydroksikarbamidia).

Suurempi 10 ml:n ruisku, jossa on asteikko 1 ml:sta 10 ml:aan, on tarkoitettu yli 3 ml:n annosten mittaamiseen. Käytä tätä ruiskua, jos ottamasi kokonaisannos on yli 3 ml (jokainen 0,5 ml:n asteikkoväli sisältää 50 mg hydroksikarbamidia).

Jos olet vanhempi tai hoitaja, joka antaa lääkevalmisteen, pese kädet ennen annoksen antamista ja sen jälkeen. Pyyhi roiskeet välittömästi. Altistusriskin välttämiseksi Xromi-valmisteen käsittelyssä on käytettävä kertakäyttökäsineitä. Ilmakuplien minimoimiseksi älä ravista pulloa ennen annoksen antamista.

Mikäli Xromi-valmistetta joutuu iholle tai limakalvolle, se on pestävä välittömästi ja huolellisesti pois saippualla ja vedellä.

Noudata seuraavia ohjeita lääkevalmistetta käyttäessäsi:



1. Pue kertakäyttökäsineet ennen Xromi-valmisteen käsittelyä.

2. Irrota pullon korkki (kuva 1) ja paina adapteri tukevasti pullon päälle ja jätä se paikalleen seuraavia annoksia varten (kuva 2).
3. Työnnä annosteluruiskun kärki adapterissa olevaan reikään (**kuva 3**). **Lääkäri tai apteekkihenkilökunta neuvoo, mikä on oikea ruisku, joko 3 ml tai 10 ml ruisku, oikean annoksen antamiseen.**
4. Käännä pullo ylösalaisin (kuva 4).
5. Vedä ruiskun mäntää taaksepäin niin, että lääkettä vedetään pullosta ruiskuun. Vedä mäntää siihen kohtaan asteikossa, joka vastaa määrättyä annosta (kuva 4). Jos et ole varma, kuinka paljon lääkettä vedetään ruiskuun, käänny lääkärin tai sairaanhoitajan puoleen.
6. Käännä pullo takaisin oikeinpäin ja poista ruisku varovasti adapterista pitäen kiinni ruiskun rungosta männän sijaan.
7. Aseta ruiskun kärki varovasti suuhusi ja posken sisäpintaan.
8. Työnnä mäntä hitaasti ja varovasti alas, jotta lääke purkautuu varovasti posken sisäpintaan, ja niele lääke. **ÄLÄ** paina mäntää väkisin äläkä ruiskuta lääkevalmistetta suun takaosaan tai kurkkuun, koska saatat tukehtua.
9. Poista ruisku suustasi.
10. Niele oraaliliuosannos ja juo sen jälkeen vähän vettä, jotta lääkettä ei jää suuhusi.
11. Laita pullon korkki takaisin paikalleen; adapterin voi jättää paikalleen. Varmista, että korkki on tiiviisti suljettu.
12. Pese ruisku kylmällä tai lämpimällä vesijohtovedellä ja huuhtelee hyvin. Pidä ruiskua veden alla ja liikuta mäntää ylös ja alas muutaman kerran, jotta ruiskun sisäosa puhdistuu. Anna ruiskun kuivua kokonaan ennen kuin käytät sitä uudelleen annosteluun. Säilytä ruiskua hygieenisessä paikassa lääkkeen kanssa.

Toista edellä mainittu jokaisen annoksen yhteydessä lääkärin tai apteekkihenkilökunnan ohjeiden mukaan.

Jos otat enemmän Xromi-valmistetta kuin sinun pitäisi

Jos otat enemmän Xromi-valmistetta kuin sinun pitäisi, käänny lääkärin puoleen tai hakeudu välittömästi sairaalaan. Ota lääkepakkaus ja tämä pakkausseloste mukaasi. Xromi-yliannostuksen yleisimpiä oireita ovat

- ihon punoitus
- kämmenten ja jalkapohjien arkuus (kosketusarkuus) ja turvotus, minkä jälkeen käsien ja jalkojen iho kesii
- ihon voimakas pigmentoituminen (paikalliset värin muutokset)
- suun arkuus tai turvotus.

Jos unohtat ottaa Xromi-valmistetta

Kerro lääkärille. **Älä ota kaksinkertaista annosta korvataksesi unohtamasi annoksen.**

Jos lopetat Xromi-valmisteen oton

Älä lopeta tämän lääkkeen käyttöä, ellei lääkäri ole niin neuvonut. Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Kerro heti lääkärille tai hakeudu sairaalaan, jos saat seuraavia haittavaikutuksia:

Hyvin yleinen: saattaa aiheutua useammalle kuin yhdelle potilaalle kymmenestä

- vaikea infektio

- kuume tai vilunväreet
- väsymys ja/tai kalpeus

Yleinen: saattaa aiheutua enintään yhdelle potilaalle kymmenestä

- selittämätön mustelmanmuodostus (veren kertyminen ihon alle) tai verenvuoto
- ihon haavaumat (avoimet ihoinfektiot)

Melko harvinainen: saattaa aiheutua enintään yhdelle potilaalle sadasta

- silmän valkuaisten tai ihon keltaisuus

Harvinainen: saattaa aiheutua enintään yhdelle potilaalle tuhannesta

- säärihaavat

Hyvin harvinainen: saattaa aiheutua enintään yhdelle potilaalle kymmenestä tuhannesta

- ihon tulehdus, joka aiheuttaa punaisia hilseileviä läiskiä iholle ja johon voi liittyä nivelkipua

Muut haittavaikutukset, joita ei ole mainittu edellä, on lueteltu alla. Keskustele lääkärin kanssa, jos jokin näistä haittavaikutuksista huolettaa sinua.

Hyvin yleinen: saattaa aiheutua useammalle kuin yhdelle potilaalle kymmenestä

- siittiöiden niukkuus tai täydellinen puuttuminen siemennesteestä (atsoospermia tai oligotsoospermia)

Yleinen: saattaa aiheutua enintään yhdelle potilaalle kymmenestä

- pahoinvointi
- päänsärky
- huimaus
- ummetus
- ihon, kynsien ja suun tummuminen
- kuiva iho
- hiustenlähtö

Melko harvinainen: saattaa aiheutua enintään yhdelle potilaalle sadasta

- kutiava, punoittava ihomuutos (ihottuma)
- ripuli
- oksentelu
- suun tulehdus ja haavaumat
- kohonneet maksaentsyymi-arvot

Muut haittavaikutukset (esiintyvyys tuntematon)

- yksittäistapauksissa verisyöpä (leukemia)
- iäkkäillä potilailla ihosyöpä
- vatsakipu tai närästys
- mahahaava
- Kuume
- kuukautisten poisjäänti
- painonnousu
- alhainen D-vitamiinitaso verikokeessa
- alhainen magnesiumitaso verikokeessa

- Verenvuoto

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) esitetyn kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Xromi-valmisteen säilyttäminen

- Ei lasten ulottuville eikä näkyville. Tahaton nieleminen saattaa olla hengenvaarallista lapsille.
- Älä käytä tätä lääkettä pakkauksessa ja pullossa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän ("EXP") jälkeen. Viimeisellä käyttöpäivämäärällä tarkoitetaan kuukauden viimeistä päivää.
- Hävitä käyttämätön sisältö 12 viikon kuluttua pullon avaamisesta.
- Säilytä jääkaapissa (2–8 °C).
- Pullo on pidettävä tiiviisti suljettuna valmisteen pilaantumisen ehkäisemiseksi ja tahattomien roiskeiden riskin vähentämiseksi.

Lääkkeitä ei tule heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Xromi sisältää

Vaikuttava aine on hydroksikarbamidi. Yksi millilitra liuosta sisältää 100 mg hydroksikarbamidia.

Muut aineet ovat ksantaanikumi, sukraloosi (E955), mansikkamakuaine, metyyli parahydroksibentsoaatti (E218), natriumhydroksidi ja puhdistettu vesi. Ks. kohta 2 "Xromi sisältää metyyli parahydroksibentsoaattia".

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko

Xromi on kirkas, väritön tai vaaleankeltainen oraaliliuos. Se toimitetaan 150 ml:n lasipulloissa, joissa on turvasuljin. Jokaisessa pakkauksessa on yksi pullo, pulloadapteri ja kaksi annosteluruiskua (ruisku, jossa on 3 ml:n asteikko, ja ruisku, jossa on 10 ml:n asteikko).

Lääkäri tai apteekkihenkilökunta neuvoo, mitä ruiskua käytetään. Tämä riippuu määrätystä annoksesta.

Myyntiluvan haltija

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

Valmistaja

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

Irlanti

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla
<http://www.ema.europa.eu>.