

VIÐAUKI I
SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

Xromi 100 mg/ml mixtúra, lausn

2. INNIHALDSLÝSING

Einn ml af lausn inniheldur 100 mg af hýdroxýkarbamíði.

Hjálparefni með þekkta verkun

Einn ml af lausn inniheldur 0,5 mg af metýl-hýdroxýbenzóati.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Mixtúra, lausn.

Tær, litlaus til fölgulur seigfljótandi vökvi.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Xromi er ætlað að fyrirbyggja æðaprengingar sem eru fylgikvillar sigðkornasjúkdóms hjá sjúklingum eldri en 9 mánaða.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Meðferð með hýdroxýkarbamíði skal fara fram í umsjón læknis eða annars fagaðila í heilbrigðisstétt sem hefur reynslu af umsjón með sjúklingum með sigðkornasjúkdóm.

Skammtar

Skammtar miðast við líkamsþyngd (kg) sjúklings.

Venjulegur upphafsskammtur af hýdroxýkarbamíði er 15 mg/kg/dag og venjulegur viðhaldsskammtur er á bilinu 20-25 mg/kg/dag. Hámarksskammtur er 35 mg/kg/dag. Gera á heildarblóðkornatalningu með deilitalningu hvítfrumna og hafa eftirlit með netfrumufjölda einu sinni í mánuði fyrstu 2 mánuðina eftir að meðferð er hafin.

Stefna skal að heildarfjölda daufkyrninga 1.500 – 4.000/ μ l, meðan blóðflögufjölda er viðhaldið í $> 80.000/\mu$ l. Ef fram kemur daufkyrningafæð eða blóðflagnafæð, skal hætta gjöf hýdroxýkarbamíðs tímabundið og gera heildarblóðkornatalningu með deilitalningu hvítfrumna vikulega. Þegar blóðkornafjöldi hefur jafnað sig skal hefja aftur meðferð með hýdroxýkarbamíði með skammti sem er 5 mg/kg/dag lægri en skammturinn áður en frumufæðin kom fram.

Ef réttlætanlegt er að hækka skammta byggt á klínískum eða blóðfræðilegum niðurstöðum, skal fylgja eftirfarandi skrefum:

- Hækka skammtinn um 5 mg/kg/dag á 8 vikna fresti.
- Halda skammtahækkun þar til væg mergbæling kemur fram (heildarfjöldi daufkyrninga 1.500/ μ l til 4.000/ μ l), í að hámarki allt að 35 mg/kg/dag.
- Heildarblóðkornatalning með deilitalningu hvítfrumna og netfrumutalning að minnsta kosti á 4 vikna fresti þegar skammturinn er aðlagður.

Þegar fram er kominn hámarksskammtur sem þolist, skal eftirlit með öryggi fela í sér m.a. rannsóknir á heildarblóðkornafjölda með deilitalningu hvítfrumna, talningu netfrumna og blóðflagna á 2 – 3 mánaða fresti.

Hafa skal eftirlit með gildum rauðra blóðkorna (RBC), meðalstærð rauðra blóðkorna (MCV) og blóðrauða F (HbF) til að staðfesta stöðuga eða batnandi svörun samkvæmt rannsóknarniðurstöðum. Ef engin aukning MCV, HbF eða hvoru tveggja kemur fram er það hins vegar ekki vísbending um að hætta skuli meðferð ef sjúklingurinn er með klíniska svörun (t.d. minnkuð tíðni verkja eða innlagnar).

Það getur tekið 3-6 mánuði að fá klíniska svörun með hýdroxýkarbamíði og því er 6-mánaða prófunartímabil með hámarksskammti sem þolist nauðsynlegt áður en íhugað er að hætta meðferð vegna meðferðarbrests (hvort sem það er vegna skorts á meðferðarhaldni eða skorts á svörun við meðferðinni).

Sérstakir sjúklingahópar

Aldraðir

Verið getur að aldraðir séu næmari fyrir mergbælandi áhrifum hýdroxýkarbamíðs og þeir gætu þurft lægri skammta.

Skert nýrnastarfsemi

Þar sem útskilnaður um nýru er brotthvarfsleið, ætti að íhuga að minnka skammta hýdroxýkarbamíðs hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi. Hjá sjúklingum með kreatínínúthreinsun (CrCl) ≤ 60 ml/mín. skal minnka upphaflegan skammt af hýdroxýkarbamíði um 50%. Ráðlagt er að hafa náðið eftirlit með blóðgildum hjá þessum sjúklingum (sjá kafla 4.4). Hýdroxýkarbamíð má ekki gefa sjúklingum með verulega skerta nýrnastarfsemi ($\text{CrCl} < 30$ ml/mín.) (sjá kafla 4.3, 4.4 og 5.2).

Skert lifrastarfsemi

Engin gögn liggja fyrir til stuðnings sérstakri skammtaöðlun hjá sjúklingum með skerta lifrastarfsemi. Ráðlagt er að hafa náðið eftirlit með blóðgildum hjá þessum sjúklingum. Af öryggisástæðum má ekki gefa hýdroxýkarbamíð sjúklingum með verulega skerta lifrastarfsemi (sjá kafla 4.3 og 4.4).

Börn yngri en 9 mánaða

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun hýdroxýkarbamíðs hjá börnum frá fæðingu til allt að 9 mánaða aldri.

Lyfjagjöf

Xromi er til inntöku.

Tvær skammtasprautur (3 ml og 10 ml) eru fáanlegar til að mæla nákvæmlega ávísaðan skammt af mixtúrunni. Mælt er með því að heilbrigðisstarfsfólk ráðleggi sjúklingnum eða umönnunaraðila hans hvaða sprautu skuli nota til að tryggja að rétt rúmmál sé gefið.

Minni 3 ml sprautan, merkt frá 0,5 ml til 3 ml, er til að mæla skammta sem eru lægri eða jafnt og 3 ml. Mæla skal með notkun þessarar sprautu fyrir skammta sem eru lægri eða jafnt og 3 ml (hvert 0,1 ml kvarðabil inniheldur 10 mg af hýdroxýkarbamíði). Stærri 10 ml sprautan, merkt 1 ml til 10 ml, er til að mæla skammta sem eru hærri en 3 ml. Mæla skal með notkun þessarar sprautu fyrir skammta sem eru hærri en 3 ml (hvert 0,5 ml kvarðabil inniheldur 50 mg af hýdroxýkarbamíði).

Hjá fullorðnum sem eiga ekki erfitt með að kyngja getur verið að lyf í föstu formi til inntöku eigi betur við og sé hentugra.

Taka má Xromi með eða eftir máltíð á hvaða tíma dags sem er en sjúklingar ættu alltaf að taka lyfið með sama hætti og á sama tíma dags.

Til að auðvelda að skammtur berist með nákvæmum og samræmdum hætti í maga skal drekka vatn á eftir hverjum skammti af Xromi.

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virka efnum eða einhverju hjálparefnum sem talin eru upp í kafla 6.1.
Verulega skert lifrarstarfsemi (Child-Pugh flokkur C).
Verulega skert nýrnastarfsemi ($\text{CrCl} < 30 \text{ ml/mín.}$).
Eitrunarmörk mergbælingar, eins og lýst er í kafla 4.2.
Brjóstgöf (sjá kafla 4.6).
Meðganga (sjá kafla 4.6).
Samhliða notkun lyfja gegn retróveirum vegna HIV-sjúkdóms (sjá kafla 4.4 og 4.5).

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Beinmergsbæling

Staðfesta skal heildarblóðhag, þ.m.t. gera rannsókn á beinmergi, ef það er ráðlagt, svo og nýrnastarfsemi og lifrarstarfsemi áður en meðferð hefst og endurtekið meðan á henni stendur. Ef beinmergi er bæddur skal ekki hefja meðferð með hýdroxýkarbamíði.

Hafa skal reglulegt eftirlit með heildarblóðkornafjölda með deilitalningu hvítfrumna, netfrumufjölda og blóðflagnafjölda (sjá kafla 4.2).

Hýdroxýkarbamíð getur valdið mergbælingu, hvítfrumnaþæð er yfirleitt fyrsta og algengasta birtingarmynd þess. Blóðflagnafæð og blóðleysi koma sjaldnar fram og eru sjaldgæf án þess að hvítfrumnaþæð komi á undan. Beinmergsbæling er líklegri hjá sjúklingum sem hafa áður fengið geislameðferð eða meðferð með frumudrepandi krabbameinslyfjum. Gæta skal varúðar við notkun hýdroxýkarbamíðs hjá þessum sjúklingum. Bati eftir mergbælingu er hraður þegar meðferð með hýdroxýkarbamíði er hætt.

Hefja má meðferð með hýdroxýkarbamíði á ný með lægri skammti (sjá kafla 4.2).

Leiðréttu verður verulegt blóðleysi með gjöf heilblóðs áður en meðferð með hýdroxýkarbamíði er hafin. Ef fram kemur blóðleysi meðan á meðferðinni stendur skal leiðréttu það án þess að stöðva hýdroxýkarbamíð meðferðina. Afbrigðilegar rauðfrumur; risakímfrumna rauðkornamyndun, sem er sjálfstakmarkandi, sést oft meðan á meðferð með hýdroxýkarbamíði stendur. Breyting formgerðarinnar líkist blóðhvarfi, en er ótengt skorti á B_{12} -vítamíni eða fólínsýru. Risarauðkornagerið getur falið tilfallandi þróun skorts á fólínsýru; ráðlagt er að ákvarða reglulega fólínsýru í sermi.

Hýdroxýkarbamíð getur einnig seinkað úthreinsun járn úr plasma og dregið úr nýtingu rauðkorna á járn en það virðist ekki breyta lifunartíma rauðra blóðkorna.

Annað

Sjúklingar sem hafa áður fengið ágeislunarmeðferð geta fengið versnandi húðroða eftir ágeislun við gjöf hýdroxýkarbamíðs.

Skert nýrna- eða lifrarstarfsemi

Gæta skal varúðar við notkun hýdroxýkarbamíðs hjá sjúklingum með marktæka truflun á nýrnastarfsemi.

Hýdroxýkarbamíð getur valdið eitruverkun í lifur og hafa skal eftirlit með lifrarprófum meðan á meðferð stendur.

Hafa þarf náðið eftirlit með blóðgildum vegna skertrar nýrna- eða lifrarstarfsemi og hætta notkun hýdroxýkarbamíðs ef þarf. Ef það á við skal hefja aftur notkun hýdroxýkarbamíðs í lægri skömmtum.

HIV-sjúklingar

Ekki má nota hýdroxýkarbamíð ásamt lyfjum gegn retróveirum við meðferð HIV-sjúkdóms og það getur valdið meðferðarþresti og eitruverkunum (í sumum tilvikum banvænum) hjá HIV-sjúklingum (sjá kafla 4.3 og 4.5).

Meðferðartengt (secondary) hvítblæði og húðkrabbamein

Hjá sjúklingum í langtímameðferð með hýdroxýkarbamíði vegna mergvaxtarsjúkdóma, svo sem rauðkornadreyra, hefur verið greint frá meðferðartengdu hvítblæði. Ekki er þekkt hvort þessi hvítblæðisvaldandi áhrif séu afleiðing af notkun hýdroxýkarbamíðs eða tengist undirliggjandi sjúkdómi sjúklings. Greint hefur verið frá húðkrabbameini hjá sjúklingum í langtímameðferð með hýdroxýkarbamíði. Ráðleggja skal sjúklingum að verja húðina fyrir sól. Auk þess skulu sjúklingar skoða húð sína sjálfir meðan á meðferð stendur og eftir að meðferð með hýdroxýkarbamíði er hætt og vera skimaðir fyrir meðferðartengdum illkynja æxlum við venjubundna eftirfylgni.

Eiturverkanir vegna æðabólgu í húð

Fram hafa komið eiturverkanir vegna æðabólgu í húð, þ.m.t. sár og drep vegna æðabólgu hjá sjúklingum með mergvaxtarsjúkdóma meðan á meðferð með hýdroxýkarbamíði stóð. Hættan á eiturverkun vegna æðabólgu í húð er aukin hjá sjúklingum sem hafa áður fengið eða fá samtímis meðferð með interferóni. Dreifing þessara æðabólgu sára á fingrum og klínísk þróun skerts blóðflæðis vegna æðabólgu í útlimum sem leiddi til drepis í fingrum var markvert frábrugðin því þegar um var að ræða venjuleg sár í húð sem almennt er lýst með notkun hýdroxýkarbamíðs. Vegna hugsanlega alvarlegra klínískra niðurstaðna fyrir æðabólgu sár í húð sem greint var frá hjá sjúklingum með mergvaxtarsjúkdóm skal hætta notkun hýdroxýkarbamíðs ef fram koma sár í húð vegna æðabólgu.

Bólusetningar

Samhliða notkun hýdroxýkarbamíðs með bóluefni með lifandi veirum getur eflt eftirmyndun bóluefnisveirunnar og/eða getur aukið sumar aukaverkanir bóluefnisveirunnar vegna þess að hýdroxýkarbamíð getur hamlað eðlilegum varnarviðbrögðum. Bólusetning með lifandi bóluefni hjá sjúklingi sem notar hýdroxýkarbamíð getur valdið alvarlegri sýkingu. Mótefnasvörun sjúklings getur verið minnkuð. Forðast skal notkun lifandi bóluefna meðan á meðferð stendur og í minnst sex mánuði eftir að henni er lokið og leita skal ráða sérfræðings í hverju tilviki fyrir sig (sjá kafla 4.5).

Sár á fótleggjum

Hjá sjúklingum með sár á fótleggjum skal gæta varúðar við notkun hýdroxýkarbamíðs. Sár á fótleggjum eru algengur fylgikvilli sigðkornasjúkdóms en einnig hefur verið greint frá þeim hjá sjúklingum sem fá meðferð með hýdroxýkarbamíði.

Krabbameinsvaldandi áhrif

Ekki leikur vafi á að hýdroxýkarbamíð veldur skemmdum á erfðaeefni í breiðu úrvali prófana. Hýdroxýkarbamíð er talið vera krabbameinsvaldandi hjá öllum dýrategundum (sjá kafla 5.3).

Meðhöndlun mixtúrunnar

Foreldrar og umönnunaraðilar skulu forðast snertingu hýdroxýkarbamíðs við húð eða slímhúð. Ef mixtúran kemst í snertingu við húð eða slímhúð skal þvo hana strax vandlega með sápu og vatni (sjá kafla 6.6).

Hjálparefni

Lyfið inniheldur metýl-parahýdroxýbenzóat (E218), sem getur valdið ofnæmisviðbrögðum (hugsanlega síðkomnum).

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Mergbælandi áhrifin geta verið aukin vegna fyrri eða samhliða geislameðferðar eða frumudrepandi meðferðar.

Samtímis notkun hýdroxýkarbamíðs og annarra mergbælandi lyfja eða geislameðferðar getur aukið bælingu beinmergs, truflanir í meltingarfærum eða slímhúðarbólgu.

Húðroði af völdum geislameðferðar getur aukist við notkun hýdroxýkarbamíðs.

Sjúklingar mega ekki fá samtímis meðferð með hýdroxýkarbamíði og lyfjum gegn retróveirum (sjá kafla 4.3 og 4.4).

Fram hefur komið banvæn og ekki banvæn brisbólga hjá sjúklingum með HIV-sýkingu meðan á meðferð með hýdroxýkarbamíði og didanósíni stóð, með eða án stavúðins.

Greint var frá eiturverkun í lifur og lifrabílu sem leiddi til dauða við eftirlit eftir markaðssetningu hjá HIV-sýktum sjúklingum sem fengu meðferð með hýdroxýkarbamíði og öðrum lyfjum gegn retróveirum. Oftast var greint frá banvænum atvikum tengdum lifrinni hjá sjúklingum sem fengu samsetta meðferð með hýdroxýkarbamíði, didanósíni og stavúdíni. Greint hefur verið frá útlægum taugakvilla, sem var alvarlegur í sumum tilvikum, hjá HIV-sýktum sjúklingum sem fengu hýdroxýkarbamíð ásamt lyfjum gegn retróveirum, meðal annars didanósín, með eða án stavúdíns (sjá kafla 4.4).

Sjúklingar sem fengu meðferð með hýdroxýkarbamíði ásamt didanósíni, stavúdíni og indinavíri sýndu miðgildi fækkunar CD4 frumna um u.þ.b. 100/ mm³.

Rannsóknir hafa sýnt að hýdroxýkarbamíð hefur truflandi áhrif á greiningarpróf með ensímum (úreasi, þvagsýrukljúfur og vetnissviftir mjólkursýru) sem notuð eru til ákvörðunar þvagefnis, þvagsýru og mjólkursýru, en það veldur ranglega hækkuðum niðurstöðum hjá þessum sjúklingum sem fá meðferð með hýdroxýkarbamíði.

Bólusetningar

Hætta á alvarlegum eða banvænum sýkingum er aukin við samhliða notkun lifandi bóluefna. Ekki er mælt með notkun lifandi bóluefna hjá ónæmisbældum sjúklingum.

Samhliða notkun hýdroxýkarbamíðs með bóluefni með lifandi veirum getur eflt eftirmyndun bóluefnisveirunnar og/eða aukið aukaverkanir með bóluefnisveirunni, vegna þess að venjuleg varnarviðbrögð geta verið bæld af völdum hýdroxýkarbamíð meðferðarinnar. Bólusetning með lifandi bóluefni hjá sjúklingi sem notar hýdroxýkarbamíð getur valdið alvarlegum sýkingum. Almennt getur mótefnasvörun sjúklings verið minnkuð. Aðeins skal gefa meðferð með hýdroxýkarbamíði og samhliða bólusetningu með bóluefni með lifandi veirum ef ávinningurinn er klárlega meiri en hugsanleg áhætta (sjá kafla 4.4).

Eiturverkanir vegna æðabólgu í húð, þ.m.t. sár og drep vegna æðabólgu, hafa komið fram hjá sjúklingum með mergvaxtarsjúkdóma meðan á meðferð með hýdroxýkarbamíði stóð. Oftast var greint frá þessum eiturverkunum vegna æðabólgu í húð hjá sjúklingum sem hafa áður fengið eða fá meðferð með interferóni (sjá kafla 4.4).

Truflanir á stöðugum glúkósaftirlitskerfum

Hýdroxýkarbamíð getur ranglega hækkað glúkósaniðurstöður skynjara frá ákveðnum stöðugum glúkósaftirlitskerfum (e. „Continuous Glucose Monitoring, CGM“) kerfum og getur leitt til blóðsykurslækkunar ef treyst er á glúkósaniðurstöður skynjara við skömmtnun insúlíns.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf

Konur sem geta orðið þungaðar/getnaðarvarnir karla og kvenna

Lyf sem hafa áhrif á myndun DNA, eins og hýdroxýkarbamíð, geta haft öflug stökkbreytandi áhrif. Þennan möguleika skal íhuga vandlega áður en lyfið er gefið karlkyns eða kvenkyns sjúklingum sem eru hugsanlega að íhuga getnað.

Ráðleggja skal bæði karlkyns og kvenkyns sjúklingum að nota getnaðarvarnir fyrir, meðan á meðferð með hýdroxýkarbamíði stendur og eftir að henni er lokið. Ráðlagður notkunartími getnaðarvarna hjá karlkyns sjúklingum og kvenkyns sjúklingum eftir að meðferð með hýdroxýkarbamíði er lokið skal vera 3 og 6 mánuðir, í sömu röð.

Meðganga

Dýrarrannsóknir hafa sýnt fram á eiturverkanir á æxlun (sjá kafla 5.3). Greina skal sjúklingum sem fá hýdroxýkarbamíð frá áhættu fyrir fóstur.

Takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um notkun hýdroxýkarbamíðs hjá þunguðum konum.

Hýdroxýkarbamíð getur valdið fósturskaða þegar það er gefið þunguðum konum. Því má ekki gefa lyfið þunguðum konum.

Sjúklingar sem fá hýdroxýkarbamíð sem huga að getnaði skulu hætta meðferðinni 3 til 6 mánuðum fyrir getnað ef hægt er.

Leiðbeina skal sjúklingnum um að hafa tafarlaust samband við lækinn ef grunur er um þungun.

Brjóstagið

Hýdroxýkarbamíð skilst út í brjóstamjól. Vegna mögulegra alvarlegra aukaverkana hjá brjóstmylkingum, verður að hætta brjóstagið meðan á notkun hýdroxýkarbamíðs stendur.

Frjósemi

Meðferðin gæti haft áhrif á frjósemi karla. Fram hefur komið mjög algengur og afturkræfur sáðfrumnaskortur og geldsæði í mönnum, þótt þessi kvillar tengist einnig undirliggjandi sjúkdómi. Fram hefur komið skert frjósemi í karlkyns rottum (sjá kafla 5.3).

Heilbrigðisstarfsfólk skal upplýsa karlkyns sjúklinga um möguleika á varðveislu sáðfrumna (frystingu) áður en meðferðin hefst.

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Hýdroxýkarbamíð hefur lítil áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla. Ráðleggja skal sjúklingum að aka ekki eða nota vélar ef fram kemur sundl meðan hýdroxýkarbamíð er notað.

4.8 Aukaverkanir

Öryggisupplýsingar um hýdroxýkarbamíð við sigðkornasjúkdóm voru fengnar í klínískum rannsóknum og staðfestar í langtíma þýðisrannsóknum með allt að 1.935 fullorðnum og börnum eldri en 9 mánaða.

Samantekt öryggisupplýsinga

Beinmergsbæling er helsta eiturverkun hýdroxýkarbamíðs og er skammtaháð. Við lægri skammta er algengt að greint sé frá vægri, tímabundinni og afturkræfri frumufæð hjá sjúklingum með sigðkornasjúkdóm, en þess er vænst byggt á lyfjafræði hýdroxýkarbamíðs.

Hýdroxýkarbamíð hefur áhrif á sáðfrumumyndun og því er mjög algengt að greint sé frá sáðfrumnaskorti og geldsæði.

Aðrar aukaverkanir sem algengt er að greint sé frá eru meðal annars ógleði, hægðatregða, höfuðverkur og sundl.

Aukaverkanir sem hafa áhrif á húð og undirhúð eins og dekkri húð í naglbeði, þurr húð, sár í húð og hármisssir koma stundum fram eftir langvarandi daglega viðhaldsmeðferð til margra ára. Mjög sjaldan hefur verið greint frá sárum á fótleggjum og örsjaldan hefur verið greint frá rauðum úlfum.

Einnig er fyrir hendi mikil hætta á hvítblæði, og hjá öldruðum húðkrabbamein, þótt tíðni þess sé ekki þekkt.

Tafla yfir aukaverkanir

Upplýsingar eru settar fram eftir líffærum, MedDRA kjörheiti og tíðni samkvæmt eftirfarandi tíðniflokkun: mjög algengar ($\geq 1/10$), algengar ($\geq 1/100$, $< 1/10$), sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$) og tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum).

Tafla 1: Aukaverkanir

Líffæri	Tíðni	Aukaverkanir
Æxli, góðkynja og illkynja og ótilgreint (einnig blöðrur og separ)	Tíðni ekki þekkt	Hvítblæði, húðkrabbamein (hjá öldruðum)
Blóð og eitlar	Mjög algengar	Beinmergsbæling, m.a. daufkyrningafæð (< 1.500/ µl), netfrumnafæð (< 80.000/ µl), risarauðkornager
	Algengar	Blóðflagnafæð (< 80.000/ µl), blóðleysi (hemóglóbín < 4,5 g/dl)
Efnaskipti og næring	Tíðni ekki þekkt	Þyngdaraukning, D-vítamínskortur
Taugakerfi	Algengar	Höfuðverkur, sundl
Æðar	Tíðni ekki þekkt	Blæðing
Meltingarfæri	Algengar	Ógleði, hægðatregða
	Sjaldgæfar	Munnbólga, niðurgangur, uppköst
	Tíðni ekki þekkt	Meltingartruflanir, sár í meltingarvegi, veruleg blóðmagnesiumlækkun
Lifur og gall	Sjaldgæfar	Hækkuð lifrarensím, eiturverkun í lifur
Húð og undirhúð	Algengar	Sár í húð, oflitun í munni, nöglum og húð, þurr húð, hármisssir
	Sjaldgæfar	Útbrot
	Mjög sjaldgæfar	Sár á fótleggjum
	Koma örsjaldan fyrir	Dreifðir rauðir úlfar (systemic lupus erythematosus) og staðbundinn helluroði (cutaneous lupus erythematosus)
Æxlunarfæri og brjóst	Mjög algengar	Sáðfrumnaskortur, geldsæði
	Tíðni ekki þekkt	Tíðateppa
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	Tíðni ekki þekkt	Hiti

Lýsing á völdum aukaverkunum

Ef beinmergsbæling kemur fram verður bati á blóðmynd yfirleitt innan tveggja vikna eftir að notkun hýdroxýkarbamíðs er hætt. Mælt er með því að títra skammta smám saman til að koma í veg fyrir beinmergsbælingu (sjá kafla 4.2).

Risarauðkornager af völdum hýdroxýkarbamíðs er ekki háð B₁₂-vítamíni eða fólínsýru. Blóðleysi sem algengt er að komi fram er aðallega vegna parvóveirusýkingar, bindingar í milta eða lifur(splenic or hepatic sequestration), skertrar nýrnastarfsemi.

Þyngdaraukning sem fram kemur meðan á meðferð með hýdroxýkarbamíði stendur getur verið vegna bætts almenns ástands.

Sáðfrumnaskortur og geldsæði af völdum hýdroxýkarbamíðs eru almennt afturkræf, en taka verður tillit til þess ef feðra á barn (sjá kafla 5.3). Þessir kvillar eru einnig tengdir undirliggjandi sjúkdómi.

Börn

Búist er við því að tíðni, gerð og alvarleiki aukaverkana hjá börnum séu svipuð og hjá fullorðnum. Upplýsingar úr áhorfsrannsókn (ESCORT-HU) á hýdroxýkarbamíði hjá stórum sjúklingahópi ($n = 1.906$) með sigðkornasjúkdóm hafa sýnt að sjúklingar á aldrinum 2 til 10 ára eru í meiri hættu á að fá daufkyrningafæð og meiri hættu á að fá þurra húð, hármíssi og blóðleysi. Sjúklingar á aldrinum 10 til 18 ára voru í minni hættu á að fá þurra húð, sár í húð, hármíssi, þyngdaraukningu og blóðleysi samanborið við fullorðna.

Öryggisupplýsingar hjá börnum yngri en 2 ára eru takmarkaðar. Í rannsókninni BABY HUG, II. stigs, tvíblind, fjölsetra, slembiröðuð samanburðarrannsókn hjá ungbörum á aldrinum 9 – 18 mánaða, var fastur miðlungs skammtur af hýdroxýkarbamíði sem nam 20 mg/kg/dag borinn saman við lyfleysu (Wang et al. 2011). Væg til í meðallagi alvarleg daufkyrningafæð (heildarfjöldi daufkyrninga [ANC] 500–1.249/ μ l) kom oftast fram hjá hýdroxýkarbamíð hópnum; 107 sinnum hjá 45 þátttakendum samanborið við 34 sinnum hjá 18 þátttakendum í lyfleysuhópnum. Endurtekin eða þrálát daufkyrningafæð olli níu langtíma skammtalækkunum (í 17,5 mg/kg á dag) hjá hýdroxýkarbamíð hópnum og fimm hjá lyfleysuhópnum ($p = 0,20$). Enginn marktækur munur sást hjá ungbörum sem fengu meðferð með hýdroxýkarbamíði miðað við þau sem fengu lyfleysu hvað varðar tíðni alvarlegrar daufkyrningafæðar (ANC < 500/ μ l), blóðflagnafæðar (blóðflagnafjöldi < 80.000/ μ l), blóðleysis (blóðrauði < 7 g/dl), netfrumnafeðar (heildarfjöldi netfrumna < 80.000/ μ l) eða óeðlilegra niðurstaðna á lifrarprófi (alanín amínótransferasi > 150 ein./l eða gallrauða > 10 mg/dl).

Öryggi Xromi hefur verið metið hjá 32 börnum á aldrinum 9 mánaða – 18 ára með blóðleysi vegna sigðkornasjúkdóms í eins arms, opinni, framskyggnri, fjölsetra, lyfjahvarfarannsókn á verkun og öryggi (HUPK rannsókn). Heildarfjöldi aukaverkana sem tengdust hýdroxýkarbamíði var 28 (8,3%) hjá 9 (28%) sjúklingum. Eiturverkun á blóðmynd var algengust með 21 tilkynningum (75%) um frumufæð og síðan kvilla undir húð (5 tilkynningar; 18%). Hjá aldurshópnum 9 mánaða til 2 ára komu fram 19 tengd tilvik (29,2%), herra hlutfall samanborið við hjá 2 til 6 ára hópnum (5 tilvik; 3,4%) og 6 til 16 ára hópnum (4 tilvik; 3,2%). Tilkynnt tilvik um frumufæð voru yfirleitt einangruð, skammvinn og mild.

Langtímaöryggi hýdroxýkarbamíð meðferðar hjá börnum yngri en 2 ára er ekki þekkt sem stendur.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmtn

Einkenni

Greint hefur verið frá alvarlegri eiturverkun á slímhúð og húð hjá sjúklingum sem fengu hýdroxýkarbamíð í skömmtn sem voru margfalt ráðlagðir skammtar. Fram hafa komið eymsli, fjólulitur húðroði, bjúgur í lófum og á iljum sem fylgir flögnun á höndum og fótum, mikil almenn oflitun í húð og alvarleg bráð munnbólga.

Hjá sjúklingum með sigðkornasjúkdóm var í einangruðum tilvikum ofskömmtnar með hýdroxýkarbamíði greint frá daufkyrningafæð (1,43 sinnum og 8,57 sinnum hámarks ráðlagðan skammt með 35 mg/kg/líkamsþyngd/dag). Hjá sjúklingum með sigðkornasjúkdóm var greint frá mikilli beinmergsbælingu í einangruðum tilvikum ofskömmtnar hýdroxýkarbamíðs á bilinu 2 til 10 sinnum ávísaður skammtur (allt að 8,57 sinnum ráðlagður hámarksskammtur sem nemur 35 mg/kg/dag). Mælt er með eftirliti með blóðgildum í nokkrar vikur eftir ofskömmtn þar sem bati getur dregist á langinn.

Meðferð

Tafarlaus meðferð felst í magaskolun og síðan stuðningsmeðferð fyrir hjarta og öndunarfæri ef þörf er á. Hafa skal eftirlit með lífsmörkum sjúklings, efnasamsetningu í blóði og þvagi, nýrna- og lifrarstarfsemi og heildarblóðprufur í að minnsta kosti 3 vikur. Þörf getur verið á lengri eftirlitstímabilum. Ef nauðsynlegt er skal gefa blóð.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Æxlishefjandi lyf, önnur æxlishefjandi lyf, ATC-flokkur: L01XX05.

Verkunarháttur

Hýdroxýkarbamíð er æxlishefjandi lyf til inntöku.

Þótt verkunarháttur hafi ekki verið fyllilega skilgreindur virðist hýdroxýkarbamíð verka með því að trufla myndun DNA með því að virka sem ríbósanúkleótíðrekúktasa-hemill án þess að trufla myndun ríbósanúkleótíðsýru eða próteins.

Einn verkunarháttur hýdroxýkarbamíðs er að hækka þéttni HbF hjá sjúklingum með sigðkornasjúkdóm. HbF truflar fjölliðun HbS (sigðkornarauða) og hindrar þannig sigðmyndun í rauðum blóðkornum. Í öllum klínískum rannsóknum kemur fram marktæk aukning HbF frá upphafsgildi eftir notkun hýdroxýkarbamíðs.

Nýlega hefur verið sýnt fram á að hýdroxýkarbamíð tengist myndun köfnunarefnisoxíðs sem bendir til þess að köfnunarefnisoxíð örvi framleiðslu hringlaga gúanósínéinfosfats (cGMP), sem síðan virkjar próteínkínasa og eykur framleiðslu HbF. Önnur þekkt lyfjafræðileg áhrif hýdroxýkarbamíðs sem kunna að eiga þátt í gagnlegum áhrifum þess við sigðkornasjúkdómi eru meðal annars fækkun daufkyrninga, bætt aflögunarhæfni sigðlaga frumna og breytt viðloðun rauðra blóðkorna við æðapæl.

Verkun og öryggi

Gögn sem sýna fram á verkun hýdroxýkarbamíðs til að draga úr æðaprengingum sem eru fylgikvillar sigðkornasjúkdóms hjá börnum eldri en 9 mánaða er fengin úr fimm slembiröðuðum rannsóknum með samanburði (Charache et al 1995 [MSH rannsókn]; Jain et al 2012, Ferster et al 1996; Ware et al 2015 [TWITCH], Wang et al 2011 [BABY HUG]). Ennfremur eru niðurstöður þessara lykilrannsókna studdar áhorfsrannsóknum, meðal annars eftirfylgni til lengri tíma.

Fjölsetra rannsókn á hýdroxýkarbamíði við blóðleysi vegna sigðkornasjúkdóms (MSH)

MSH var fjölsetra rannsókn þar sem hýdroxýkarbamíð var borið saman við lyfleysu hjá fullorðnum sjúklingum með blóðleysi vegna sigðkornasjúkdóms (HbSS arfgerð eingöngu) með það að markmiði að draga úr tíðni verkjakasta. Samtals var 299 þátttakendum slembiraðað; 152 til að fá hýdroxýkarbamíð og 147 til að fá lyfleysu. Hýdroxýkarbamíð var fyrst gefið í lágum skammti (15 mg/kg á dag) og aukið með vikulega í 12 vikur um 5 mg/kg á dag þar til vægri beinmergsbælingu var náð, metið annað hvort út frá daufkyrningafæð eða blóðflagnafæð. Þegar upphaflegum blóðgildum var aftur náð var meðferðin hafin á ný með 2,5 mg/kg á dag minna en skammturinn sem olli eiturverkun.

Fram kom tölfraðilega marktækur munur milli hýdroxýkarbamíðhópsins og lyfleysuhópsins hvað varðar meðaltíðni árlegra kasta (öll köst), meðalbreyting -2,80 (95% CI -4,74 til -0,86) ($p = 0,005$) og kasta sem kröfðust innlagnar á spítala, meðalbreyting -1,50 (95% CI -2,58 til -0,42) ($p = 0,007$). Rannsóknin sýndi einnig hækkuð miðgildis tíma frá upphafi meðferðar fram að fyrsta verkjakasti (2,76 mánuðir hjá hýdroxýkarbamíð hópnum samanborið við 1,35 mánuðir hjá lyfleysuhópnum ($p = 0,014$), öðru verkjakasti (6,58 mánuðir hjá hýdroxýkarbamíð hópnum samanborið við 4,13 mánuði með lyfleysu ($p < 0,0024$), og þriðja verkjakasti (11,9 mánuðir hjá hýdroxýkarbamíð hópnum samanborið við 7,04 mánuði með lyfleysu ($p = 0,0002$)).

Tíðni bráðs andnaðarheilkennis var einnig minnkuð hjá þeim sem fengu hýdroxýkarbamíð samanborið við þá sem fengu lyfleysu; RR 0,44 (95% CI 0,28 til 0,68) ($p < 0,001$). Svipaðar lækkanir komu einnig fram í tíðni blóðgjafa, staðgöngumeðferð við lífshættulegum sjúkdómi.

Hýdroxýkarbamíð lækkaði ekki tíðni bindingar í lifur eða milta samanborið við lyfleysu.

Í samræmi við verkunarhátt hýdroxýkarbamíðs sýndi MSH rannsóknin tölfræðilega marktæka hækkun HbF (meðalbreyting 3,9% (95% CI 2,69 til 5,11 ($p < 0,0001$)) og blóðrauðapéttni (meðalbreyting 0,6 g/dl (95% CI 0,28 til 0,92, $p < 0,0014$) og fækkun blóðfræðilegra merkja í hópnum sem fengu meðferð með hýdroxýkarbamíði. MSH rannsóknin sýndi auka eiturvekun á blóðmynd sem leiddi til skammtalækkunar hjá hýdroxýkarbamíð hópnum samanborið við lyfleysu, en engar sýkingar komu fram tengdar daufkyrningafæð eða blæðingum vegna blóðflagnafæðar.

Börn

Víxlsamanburður við lyfleysu (Ferster et al 1996)

Gerð var slembiröðuð víxlrannsókn hjá 25 börnum og ungmennum (aldursbil: 2 til 22 ára) með blóðleysi vegna arfhreins sigðkornasjúkdóms og alvarlegar klínískar birtingarmyndir (skilgreint sem > 3 æðaprengingakreppur á árinu fyrir upphaf þátttöku í rannsókninni og/eða með sögu um slag, brátt andnaðarheilkenni, endurtekin köst án hlés á milli eða bindingu í milta). Aðalmælikvarði niðurstöðu í rannsókninni var fjöldi og lengd innlagna. Sjúklingum var slembiraðað til að fá annað hvort hýdroxýkarbamíð fyrst í 6 mánuði og síðan lyfleysu í 6 mánuði, eða lyfleysu fyrst og síðan hýdroxýkarbamíð í 6 mánuði. Hýdroxýkarbamíð var gefið í upphafsskammti með 20 mg/kg/dag. Skammturinn var hækkaður í 25 mg/kg á dag ef breyting á HbF var < 2% eftir 2 mánuði. Skammturinn var lækkaður um 50% ef fram kom eiturvekun í beinmerg. Samkvæmt rannsókninni þurftu 16 sjúklingar af 22 (73%) ekki innlögn á spítala vegna verkjakasta þegar þeir fengu meðferð með hýdroxýkarbamíði samanborið við aðeins 3 af 22 (14%) þegar þeir fengu lyfleysu. Auk þess kom fram lækkun í meðallengd innlagnar; 5,3 dagar hjá hýdroxýkarbamíð hópnum og 15,2 dagar hjá lyfleysuhópnum. Engir sjúklingar létust meðan á rannsókninni stóð. Greint var frá hækkun HbF og lækkun heildarfjölda daufkyrninga hjá hýdroxýkarbamíð hópnum. Með svipuðum hætti hækkaði blóðrauði og MCV markvert eftir sex mánaða meðferð á meðan blóðflagnafjöldi og fjöldi hvítra blóðkorna lækkaði umtalsvert hjá hýdroxýkarbamíð hópnum. Niðurstöður rannsóknarinnar koma fram í töflu 2 og 3 hér fyrir neðan.

Tafla 2: Fjöldi innlagna og fjöldi daga á spítala eftir meðferð (bæði tímabilin samanlögð) (Ferster et al, 1996)

	Hýdroxýkarbamíð (n=22)	Lyfleysa (n=22)
Fjöldi innlagna		
0	16	3
1	2	13
2	3	2
3	0	3
4	1	0
5	0	1
Fjöldi daga á spítala		
0	16	3
1-10	2	13
>10	4	6
Bil	0-19	0-104

Tafla 3: Meðalblóðgildi fyrir og eftir 6 mánaða meðferð með hýdroxýkarbamíði (Ferster et al, 1996)

	Fyrir hýdroxýkarbamíð meðferð (meðaltal ± staðalfrávik)	Eftir hýdroxýkarbamíð meðferð (meðaltal ± staðalfrávik)	P-gildi
Blóðrauði (Hb)(g/dl)	8,1 ± 0,75	8,5 ± 0,83	Ekki marktækt
MCV (fl)	85,2 ± 9,74	95,5 ± 11,57	< 0,001
Meðaltal agnabéttni í blóðrauða (MCHC) (%)	33,0 ± 2,08	32,3 ± 1,12	Ekki marktækt
Blóðflögur(× 10⁹/l)	443,2 ± 189,1	386,7 ± 144,6	Ekki marktækt
WBC (×10⁹/l)	12,47 ± 4,58	8,9 ± 2,51	< 0,001
HbF (%)	4,65 ± 4,81	15,34 ± 11,3	< 0,001
Netfrumur (%)	148,6 ± 53,8	102,7 ± 48,5	< 0,001

Lágur fastur skammtur af hýdroxýkarbamíði hjá börnum með sigðkornasjúkdóm (Jain et al 2012)
Í slembiraðaðri, tvíblindri rannsókn með samanburði við lyfleysu á þriðja stigs sjúkrahúsi á Indlandi, var 60 börnum (á aldrinum 5-18 ára) með þrjár eða fleiri blóðgjafir eða æðaprengingakreppu sem kröfðust innlagnar árlega slembiraðað til að fá fastan skammt með 10 mg/kg á dag af hýdroxýkarbamíði (n = 30) eða samsvarandi magn af lyfleysu (n = 30). Aðalniðurstaðan var lækun á tíðni æðaprengingakreppa á hvern sjúkling á ári. Aukaniðurstöður voru meðal annars lækkuð tíðni blóðgjafa og innlagna og hækkuð HbF gildi.

Eftir 18 mánaða meðferð var marktækur munur á fjölda æðaprengingakasta milli hýdroxýkarbamíðhópsins og lyfleysuhópsins, meðalbreyting -9,60 (95% CI -10,86 til -8,34) (p < 0,00001). Einnig var marktækur munur á milli hýdroxýkarbamíðhópsins og lyfleysuhópsins að því er varðar fjölda blóðgjafa, meðalbreyting -1,85 (95% CI -2,18 til -1,52) (p < 0,00001), á fjölda innlagna, meðalbreyting -8,89 (95% CI -10,04 til -7,74) (p < 0,00001) og lengd innlagna, meðalbreyting -4,00 dagar (95% CI -4,87 til -3,13) (p < 0,00001). Niðurstöðurnar eru sýndar í töflu 4.

Rannsóknin sýndi einnig tölfræðilega marktæka hækkun HbF og Hb gilda og lækun blóðfræðilegra merkja hjá hópunum sem fengu meðferð með hýdroxýkarbamíði.

Tafla 4: Samanburður á fjölda klínískra tilvika fyrir og eftir meðferð hjá hýdroxýkarbamíð hópunum og lyfleysuhópunum

	Hýdroxýkarbamíð		Lyfleysa			
Fjöldi atvika/sjúklinga/ár	Fyrir	Eftir 18 mánuði	Fyrir	Eftir 18 mánuði	P- gildi ¹	P-gildi ²
Æð	12,13 ± 8,56	0,6 ± 1,37	11,46 ± 3,01	10,2 ± 3,24	0,10	< 0,001
Blóðgjafir	2,43 ± 0,69	0,13 ± 0,43	2,13 ± 0,98	1,98 ± 0,82	0,25	< 0,001
Innlagnir	10,13 ± 6,56	0,70 ± 1,28	9,56 ± 2,91	9,59 ± 2,94		< 0,001

¹ P-gildi er til samanburðar milli hýdroxýkarbamíð- og lyfleysuhópanna við upphafsgildi

² P-gildi er til samanburðar milli hýdroxýkarbamíð- og lyfleysuhópanna eftir 18 mánuði

Verkun og öryggi hjá ungbörnum (BABY HUG rannsókn)

BABY HUG var III. stigs, tvíblind, fjölsetra, slembiröðuð rannsókn með samanburði við lyfleysu hjá ungbörnum á aldrinum 9 – 18 mánaða. Þátttakendur fengu hýdroxýkarbamíð 20 mg/kg/dag lausn til inntöku án skammtahækkunar, eða lyfleysu í tvö ár. Í upphafi var haft eftirlit með ungbörnunum í 2 vikur vegna aukaverkana og eiturverkana samkvæmt rannsóknaniðurstöðum þar til þol fyrir skammtinum var staðfest, síðan á 4 vikna fresti. Aðalendapunktur rannsóknarinnar voru starfsemi milta (megindleg upptaka á ^{99m}Tc miltisskanna) og nýrnastarfsemi (gaukulsíunarhraði samkvæmt ^{99m}Tc -DTPA úthreinsun). Að auki voru meðal annars metin blóðhagur, HbF, efnafræði, lífmarkar starfsemi milta og osmósupéttni þvags, taugaproski, ómskoðun í gegnum höfuðkúpu (TCD), vöxtur og stökkbreytandi áhrif. Níutíu og sex þátttakendur fengu hýdroxýkarbamíð og 97 fengu lyfleysu; 86% luku þátttöku í rannsókninni.

Að því er varðar aukaendapunkta, voru 19 af 70 sjúklingum með minnkaða starfsemi milta í lok rannsóknar hjá hýdroxýkarbamíð hópnum samanborið 28 af 74 sjúklingum í lyfleysuhópnum og munur á meðalhækkun DTPA gaukulsíunarhraða hjá hýdroxýkarbamíð hópnum samanborið við lyfleysuhópinn sem nam 2 ml/mín. á hvern 1,73 m². Að því er varðar aukaendapunkta kom eftirfarandi fram: 177 tilvik um verk hjá 62 sjúklingum í hýdroxýkarbamíð hópnum samanborið við 375 tilvik hjá 75 sjúklingum í lyfleysuhópnum og 24 tilvik fingur- og tárbólgu hjá 14 sjúklingum í hýdroxýkarbamíð hópnum samanborið við 123 tilvik hjá 42 sjúklingum í lyfleysuhópnum. Blóðrauði og fósturblóðrauði hækkaði hjá hópnum með hýdroxýkarbamíð samanborið við lyfleysuhópinn en fjöldi hvítfrumna lækkaði. Munurinn á endapunktunum á milli hópanna var ekki tölfærðilega marktækur. Eiturverkun fól meðal annars í sér væga til í meðallagi alvarlega dauðfyrirgöngu.

Frumförvörn gegn slagi (TWiTCH rannsókn)

Skipting úr ómskoðun í gegnum höfuðkúpu (Transcranial Doppler, TCD) ásamt blóðgjöfum yfir í hýdroxýkarbamíð (TWiTCH) var fjölsetra, III. stigs slembiröðuð klínísk rannsókn kostuð af NHLBI þar sem 24 mánaða hefðbundin meðferð (mánaðarlegar blóðgjafir) var borin saman við aðra meðferð (hýdroxýkarbamíð) hjá 121 barni á aldrinum 4-16 ára með sigðkornasjúkdóm og afbrigðilegan TCD hraða (≥ 200 cm/sek.) sem höfðu fengið langvarandi blóðgjafir í a.m.k. 12 mánuði og voru ekki með alvarlega kvilla í æðum, staðfest klínískt slag eða skammvinnt blóðþurrðarkast. Aðalmarkmið rannsóknarinnar var að skoða hvort hýdroxýkarbamíð gæti viðhaldið TCD hraða eftir upphafstímabil blóðgjafa með jafn skilvirkum hætti og langvarandi blóðgjafir.

Einstaklingar sem voru valdir til að fá hefðbundna meðferð ($n = 61$) fengu áfram mánaðarlegar blóðgjafir til að viðhalda 30% HbS eða lægra, meðan þeir sem voru valdir til að fá aðra meðferð ($n = 60$), eftir að hafa fengið blóðgjafir í að meðaltali 4,5 ár ($\pm 2,8$), byrjuðu á að fá hýdroxýkarbamíð til inntöku með 20 mg/kg/dag, sem síðan var stighækkað að hámarksþoli hvers þátttakanda. Þessi rannsókn notaðist við rannsóknarskipulag til að sýna fram á að meðferð væri ekki lakari með aðalendapunkti miðað við TCD hraða eftir 24 mánuði, með samanburði við upphafsgildi (við skráningu í rannsóknina). Vikmörkin um að meðferð væri ekki lakari voru 15 cm/sek. Við fyrstu áætluðu milligreiningu var sýnt fram á að meðferðin var ekki lakari og bakhjarlinn stöðvaði rannsóknina. Loka TCD hraði byggt á líkönnum var 143 cm/sek. (95% CI 140-146) hjá börnum sem fengu hefðbundnar blóðgjafir og 138 cm/sek. (95% CI 135-142) hjá þeim sem fengu hýdroxýkarbamíð, þar sem munurinn var 4,54 cm/sek. (95% CI 0,10-8,98). Það tókst að sýna fram á að meðferðin var ekki lakari ($p = 8,82 \times 10^{-16}$) og eftirá var sýnt fram á yfirburði meðferðarinnar ($p = 0,023$). Enginn munur var á lífshættulegum aukaverkunum á taugakerfi milli meðferðarhópanna. Járnafhleðsla (iron overload) batnaði meira hjá hópnum sem fékk hýdroxýkarbamíð en hjá þeim sem fékk blóðgjafir, meðalbreyting á ferritíni í sermi var meiri (-1.805 á móti -38 ng/ml; $p < 0,0001$) og járnþéttni í lifur (meðaltal = $-1,9$ mg/g á móti $+2,4$ mg/g af þurraþyngd lifur; $p = 0,0011$).

5.2 Lyfjahvörf

Frásög

Eftir gjöf til inntöku frásogast hýdroxýkarbamíð auðveldlega úr meltingarvegi. Hámarksþéttni í plasma næst innan 2 klst. og eftir sólarhring er sermisþéttni því sem næst núll. Aðgengi er algert eða næstum algert hjá krabbameinssjúklingum.

Eftir gjöf hýdroxýkarbamíð mixtúru, lausnar til inntöku hjá börnum 6 mánaða til 18 ára með sigðkornasjúkdóm, næst hámarksþéttni í plasma á 0 til 2 klst. Meðalhámarksþéttni í plasma og AUC gildi hækka hlutfallslega með stærri skammti.

Í samanburðarrannsókn á aðgengi hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum ($n = 28$), var sýnt fram á að 500 mg af hýdroxýkarbamíð mixtúru var jafngilt 500 mg í viðmiðunarhylki, með tilliti til bæði hámarksþéttni og flatarmáls undir ferli. Fram kom tölfræðilega marktækt lækkaður tími fram að hámarksþéttni með hýdroxýkarbamíð mixtúru samanborið við 500 mg viðmiðunarhylki (0,5 á móti 0,75 klst., $p = 0,0467$), sem bendir til hraðari frásogs.

Í rannsókn á börnum með sigðkornasjúkdóm, leiddi fljótandi lyfjaform og í hylki til svipaðs flatarmáls undir ferli, hámarksþéttni og helmingunartíma. Mesti munurinn á lyfjahvörfum var tilhneiging til styttri tíma fram að hámarksþéttni eftir inntöku mixtúrunnar samanborið við inntöku hylkisins, en þessi munur náði ekki tölfræðilegu mikilvægi (0,74 á móti 0,97 klst., $p = 0,14$).

Dreifing

Hýdroxýkarbamíð dreifist hratt í mannslíkamanum, berst í heila- og mænuvökva, kemur fram í lífhimnu- og skínuholsvökva og safnast saman í hvítum og rauðum blóðkornum. Áætlað dreifingarrúmmál hýdroxýkarbamíðs er um það bil allur líkamsvökvinn. Dreifingarrúmmál eftir inntöku hýdroxýkarbamíðs er jafnt u.þ.b. öllum líkamsvökvanum: greint hefur verið frá 0,48 – 0,90 l/kg gildum hjá fullorðnum, meðan greint hefur verið frá áætluðu rúmmáli hjá börnum um 0,7 l/kg. Umfang próteinbindingar hýdroxýkarbamíðs er ekki þekkt.

Umbrot

Svo virðist sem nítroxýl, samsvarandi karboxýlsýra og köfnunarefnisoxíð séu umbrotsefni: einnig hefur verið sýnt fram á að þvagefni sé umbrotsefni hýdroxýkarbamíðs. Hýdroxýkarbamíð við 30, 100 og 300 μM umbrotar ekki in vitro fyrir tilstilli cýtókróms P450 í frymisögnum í lifur manna. Við þéttni á bilinu 10 til 300 μM , örvar hýdroxýkarbamíð ekki in vitro ATPase virkni raðbrigða P glýkópróteins manna (P-gp), sem bendir til þess að hýdroxýkarbamíð sé ekki P-gp hvarfefni. Þessi vegna er ekki gert ráð fyrir neinni milliverkun við samhliða gjöf ásamt hvarfefnum cýtókróms P450 eða P-gp.

Brotthvarf

Heildarbrotthvarf hýdroxýkarbamíðs úr líkamanum hjá fullorðnum sjúklingum með sigðkornasjúkdóm er 0,17 l/klst./kg. Samsvarandi gildi hjá börnum var svipað, 0,22 l/klst./kg.

Umtalsverður hluti hýdroxýkarbamíðs skilst út með öðrum hætti en í nýrum (aðallega í lifur). Hjá fullorðnum er greint frá því að óbreytt lyf sem finnst í þvagi sé u.þ.b. 37% af heildarskammtinum þegar nýrnastarfsemi er eðlileg. Hjá börnum er hluti hýdroxýkarbamíðs sem skilst út óbreytt í þvagi um 50%.

Hjá fullorðnum krabbameinssjúklingum skildist hýdroxýkarbamíð út með helmingunartíma u.þ.b. 2-3 klst. Hjá börnum með sigðkornasjúkdóm var greint frá því að meðal helmingunartími væri 3,9 klst.

Aldraðir

Þrátt fyrir að engar vísbendingar séu um áhrif aldurs á tengsl lyfjahvarfa og lyfhrifa, geta aldraðir sjúklingar verið næmari fyrir áhrifum hýdroxýkarbamíðs og því skal hafa í huga að byrja með minni upphafsskammti og gæta meiri varúðar við hækkun skammta. Ráðlagt er að hafa náð eftirlit með blóðgildum (sjá kafla 4.2).

Skert nýrnastarfsemi

Þar sem útskilnaður um nýru er brotthvarfsleið, ætti að íhuga að minnka skammta hýdroxýkarbamíðs hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi. Í opinni stakskammtarrannsókn hjá fullorðnum sjúklingum með sigðkornasjúkdóm voru áhrif nýrnastarfsemi á lyfjahvörf hýdroxýkarbamíðs metin. Sjúklingar með eðlilega nýrnastarfsemi ($\text{CrCl} > 90 \text{ ml/mín.}$), vægt skerta ($\text{CrCl} 60\text{-}89 \text{ ml/mín.}$), miðlungi skerta ($\text{CrCl} 30\text{-}59 \text{ ml/mín.}$), verulega skerta ($\text{CrCl} 15\text{-}29 \text{ ml/mín.}$) nýrnastarfsemi og nýrnasjúkdóm á lokastigi ($\text{CrCl} < 15 \text{ ml/mín.}$) fengu hýdroxýkarbamíð í stökum skammti með 15 mg/kg líkamsþyngd.

Hjá sjúklingum með lægra CrCl en 60 ml/mín. eða sjúklingum með nýrnasjúkdóm á lokastigi var meðalútsetning fyrir hýdroxýkarbamíði u.þ.b. 64% hærri en hjá sjúklingum með eðlilega nýrnastarfsemi.

Mælt er með því að upphafsskammturinn sé lækkaður um 50% hjá sjúklingum með CrCl < 60 ml/mín. (sjá kafla 4.2. og 4.3).

Ráðlagt er að hafa náð eftirlit með blóðgildum þessara sjúklinga.

Skert lifrarstarfsemi

Engar upplýsingar liggja fyrir til stuðnings sérstökum leiðbeiningum um skammtaaðlögun hjá sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi en af öryggisástæðum er ekki mælt með notkun hýdroxýkarbamíðs handa sjúklingum með verulega skerta lifrarstarfsemi (sjá kafla 4.3). Ráðlagt er að hafa náð eftirlit með blóðgildum hjá sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Í forklínískum rannsóknum hefur verið sýnt fram á að algengustu áhrifin sem hafa komið fram voru m.a. beinmergsbæling hjá rottum, hundum og öpum. Í sumum dýrategundum hafa einnig komið fram áhrif á hjarta- og æðakerfi og blóðhag. Hjá öpum hefur einnig komið fram eitlaryrnun og hrörnun mjó og digurgirnis. Rannsóknir á eiturverkun hafa sýnt rýrnun eistna ásamt minnkaðri sáðfrumumyndun og fjölda sáðfrumna hjá rottum og einnig minnkuð þyngd eistna og fjöldi sáðfrumna hjá músum. Hjá hundum kom fram afturkræf stöðvun framleiðslu sáðfrumna.

Ekki leikur vafi á að hýdroxýkarbamíð veldur skemmdum á erfðafni og þótt hefðbundnar langtíma rannsóknir á krabbameinsvaldandi áhrifum hafi ekki farið fram er gert ráð fyrir að hýdroxýkarbamíð sé krabbameinsvaldur hjá öllum tegundum sem felur í sér hættu á krabbameinsvaldandi áhrifum hjá mönnum.

Hýdroxýkarbamíð flyst yfir fylgju eins og sýnt hefur verið fram á hjá kvenkyns dýrum með fangi sem voru útsett fyrir hýdroxýkarbamíði. Greint hefur verið frá eiturverkun á fóstur sem kom fram í minnkaðri lifun fósturs, færri lifandi afkvæmi í goti og seinkun þroska hjá dýrategundum, m.a. músum, hömstrum, köttum, hundum og öpum við skammta sem voru sambærilegir skömmtum fyrir menn. Fram hafa komið vanskapandi áhrif sem koma fram í hálf beingerðum höfuðkúpubeinum, vöntun á augntóftum, vatnshöfðun, tvískiptum bringubeinsbol og vöntun á mjóhryggjarliðum.

Hýdroxýkarbamíð gefið karlkyns rottum í skömmtum með 60 mg/kg líkamsþyngd/dag (um tvöfaldur ráðlagður hámarksskammtur fyrir menn) olli rýrnun eistna, minnkaðri sáðfrumumyndun og dró marktækt úr getu þeirra til að frjóvga kvendýr.

Á heildina litið veldur útsetning fyrir hýdroxýkarbamíði afbrigðleika hjá mörgum dýrategundum í tilraunum og hefur áhrif á frjósemi hjá karl- og kvendýrum.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Xantangúmmí (E415)

Súkralósi (E955)

Jarðarberjabragðefni

Metýl-parahýdroxýbenzóat (E218)

Natríumhýdroxíð (E524)

Hreinsað vatn

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymslupól

2 ár

Eftir að umbúðir hafa verið rofnar: 12 vikur

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið í kæli (2 °C – 8 °C).

6.5 Gerð fláts og innihald

Rafgult glas úr gleri af gerð III með innsigli og barnalæsing (HDPE með EPE pólýetýlen fóðri) sem inniheldur 150 ml af mixtúru, lausn.

Hver pakkning inniheldur eitt glas, LDPE millistykki á lyfjaglas og 2 skammtasprautur (sprauta kvörðuð upp í 3 ml og sprauta kvörðuð upp í 10 ml).

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

Örugg meðhöndlun

Allir sem meðhöndla hýdroxýkarbamíð skulu þvo sér um hendur fyrir og eftir lyfjagjöfina. Til að draga úr hættu á útsetningu skulu foreldrar og umönnunaraðilar nota einnota hanska við meðhöndlun hýdroxýkarbamíðs. Til að lágmarka loftbólur má ekki hrista glasið fyrir lyfjagjöf.

Forðast verður að hýdroxýkarbamíð komist í snertingu við húð eða slímhúð. Ef hýdroxýkarbamíð kemst í snertingu við húð eða slímhúð skal þvo hana tafarlaust og vandlega með sápu og vatni. Þurrka verður tafarlaust upp það sem hellist niður.

Þungaðar konur, þær sem hafa í hyggju að verða þungaðar eða eru með barn á brjósti skulu ekki meðhöndla hýdroxýkarbamíð.

Ráðleggja skal foreldrum/umönnunaraðilum og sjúklingum að geyma hýdroxýkarbamíð þar sem börn hvorki ná til né sjá. Inntaka af slysn getur verið banvæn fyrir börn.

Geymið glasið vel lokað til að verja lyfið og lágmarka hættuna á því að það hellist niður fyrir slysn.

Skola skal sprautur og þvo þær með köldu eða volgu vatni og þurrka þær alveg fyrir næstu notkun. Geymið sprauturnar á þrifalegum stað ásamt lyfinu.

Förgun

Hýdroxýkarbamíð er frumuskemmandi. Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

Lipomed GmbH
Hegenheimer Strasse 2
79576 Weil am Rhein
Þýskaland

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/19/1366/001

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 01. júlí 2019

Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 16. maí 2024

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um þetta lyf eru birtar á heimasíðu Lyfjastofnunar Evrópu

<https://www.ema.europa.eu>.

VIÐAUKI II

- A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR
LOKASAMÞYKKT**
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU
OG NOTKUN**
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG
VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

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

Lipomed GmbH
Hegenheimer Strasse 2
79576 Weil am Rhein
Þýskaland

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem er ábyrgur fyrir lokasamþykkt viðkomandi lotu skal koma fram í prentuðum fylgiseðli.

B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

Ávísun lyfsins er háð sérstökum takmörkunum (Sjá viðauka I: Samantekt á eiginleikum lyfs, kafla 4.2).

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

• Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

• Áætlun um áhættustjórnun

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmarkun áhættu) næst.
- Viðbótaraðgerðir til að lágmarka áhættu

Áður en Xromi er markaðssett í hverju aðildarríki verður markaðsleyfishafinn að ná samkomulagi við þar til bært yfirvald í landinu um innihald og snið fræðsluáætlunarinnar, meðal annars samskiptamiðla, dreifingarleiðir og alla aðra þætti áætlunarinnar.

Fræðsluefninu er ætlað að tryggja örugga og skilvirka notkun lyfsins, lágmarka hættunar sem taldar eru upp hér fyrir neðan og draga úr áhrifum aukaverkana með Xromi.

Markaðsleyfishafinn skal tryggja í hverju aðildarríki þar sem Xromi er markaðssett, að allir heilbrigðisstarfsmenn og sjúklingar/umönnunaraðilar fái afhent þennan fræðslupakka sem dreift er af fagaðilum:

- Fræðsluefni fyrir lækni
- Upplýsingarpakki fyrir sjúkling

Fræðsluefnið fyrir lækni skal innihalda:

- Samantekt á eiginleikum lyfs
- Leiðbeiningar fyrir heilbrigðisstarfsfólk

Leiðbeiningar fyrir heilbrigðisstarfsfólk skulu innihalda eftirfarandi lykilatriði:

- Ábendingu, skömmun og skammtaaðlögun,
- Lýsingu á öruggri meðhöndlun Xromi, m.a. hættu á rangri lyfjagjöf vegna notkunar tveggja mismunandi skammtasprauta,
- Viðvaranir um mikilvæga áhættu sem fylgir notkun Xromi,
 - Meðferðarskipti úr hylki og töflu yfir í fljótandi lyfjaform,
 - Þörf fyrir getnaðarvörn,
 - Áhættu varðandi frjósemi karla og kvenna, hugsanlega áhættu hvað varðar fóstur og Brjóstagið,
 - Umsjón með aukaverkunum

Upplýsingarpakki fyrir sjúkling skal innihalda:

- Fylgiseðil
- Leiðbeiningar fyrir sjúkling/umönnunaraðila

Leiðbeiningar fyrir sjúkling/umönnunaraðila skulu innihalda eftirfarandi lykilatriði:

- Upplýsingar um við hverju lyfið er notað,
- Leiðbeiningar um rétta og örugga meðhöndlun lyfsins, m.a. skýrar leiðbeiningar um notkun beggja mismunandi skammtasprauta til að koma í veg fyrir hættu á rangri lyfjagjöf,
- Þörf fyrir getnaðarvörn,
- Áhættu varðandi frjósemi karla og kvenna, hugsanlega áhættu hvað varðar fóstur og brjóstagið

VIÐAUKI III
ÁLETRANIR OG FYLGISEDILL

A. ÁLETRANIR

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

ASKJA

1. HEITI LYFS

Xromi 100 mg/ml mixtúra, lausn
Hýdroxýkarbamíð

2. VIRK(T) EFNI

Einn ml af lausn inniheldur 100 mg af hýdroxýkarbamíði.

3. HJÁLPAREFNI

Inniheldur einnig metýl-parahýdroxýbenzóat (E218). Sjá nánari upplýsingar í fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Mixtúra, lausn.

Glas
Millistykki á lyfjaglas
3 ml og 10 ml skammtasprautur.

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku.
Takið lyfið eins og lækurinn hefur mælt fyrir um með því að nota skammtasprauturnar sem fylgja.
Ekki má hrista glasið.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

Frumuskemmandi: Meðhöndlið með varúð.

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP:
Fargið 12 vikum eftir að ílátið hefur verið opnað.
Dagsetning opnunar: _____

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í kæli.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

Lipomed GmbH
Hegenheimer Strasse 2
79576 Weil am Rhein
Þýskaland

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/19/1366/001

13. LOTUNÚMER

Lot:

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Xromi

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PN
SN
NN

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM

MERKIMIÐI Á GLASI

1. HEITI LYFS

Xromi 100 mg/ml mixtúra, lausn
hýdroxýkarbamíð

2. VIRK(T) EFNI

Einn ml af lausn inniheldur 100 mg af hýdroxýkarbamíði.

3. HJÁLPAEFNI

Inniheldur einnig metýl-parahýdroxýbenzóat (E218). Sjá nánari upplýsingar í fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Mixtúra, lausn.
150 ml.

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

Til inntöku.

Takið lyfið eins og læknirinn hefur mælt fyrir um með því að nota skammtasprauturnar sem fylgja.
Má ekki hrista.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

Frumuskemmandi: Meðhöndlið með varúð.

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP:

Fargið 12 vikum eftir að ílátið hefur verið opnað.

Dagsetning opnunar: _____

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í kæli.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

Lipomed GmbH
Hegenheimer Strasse 2
79576 Weil am Rhein
Þýskaland

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/19/1366/001

13. LOTUNÚMER

Lot:

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI****17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI****18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

B. FYLGISEÐILL

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins

Xromi 100 mg/ml mixtúra, lausn hýdroxýkarbamíð

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækinn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um Xromi og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Xromi
3. Hvernig nota á Xromi
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Xromi
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um Xromi og við hverju það er notað

Xromi inniheldur hýdroxýkarbamíð, efni sem dregur úr vexti og fjölgun sumra frumna í beinmerg. Þessi áhrif leiða til minnkaðs magn rauðra, hvítra og storkublóðfrumna í blóðrásinni. Við sigðkornasjúkdóm hjálpar hýdroxýkarbamíð einnig við að koma í veg fyrir að rauð blóðkorn taki óeðlilega sigðlögun.

Sigðkornasjúkdómur er arfgengur blóðsjúkdómur sem hefur áhrif á kringlóttu rauðu blóðkornin.

Sum blóðkornin verða afbrigðileg, stíf og taka á sig sigðlögun sem leiðir til blóðleysis.

Sigðkornin festast einnig í æðum og hindra blóðflæði. Þetta getur valdið bráðum verkjaköstum og líffæraskaða.

Xromi er notað til að koma í veg fyrir æðastíflur sem eru fylgikvillar af völdum sigðkornasjúkdóms hjá sjúklingum eldri en 9 mánaða. Xromi dregur úr fjölda sársaukakasta og einnig þörfinni á innlögn vegna sjúkdómsins.

2. Áður en byrjað er að nota Xromi

Ekki má nota Xromi

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir hýdroxýkarbamíði eða einhverju öðru innihaldsefni Xromi (talin upp í kafla 6).
- ef þú ert með alvarlegan lifrarsjúkdóm
- ef þú ert með alvarlega nýrnasjúkdóm
- ef þú ert með minnkaða framleiðslu rauðra, hvítra eða storkublóðfrumna (mergbælingu) eins og lýst er í kafla 3 „Hvernig nota á Xromi, Eftirfylgni meðferðar“
- ef þú ert þunguð eða með barn á brjósti (sjá kaflann „Meðganga, brjóstagið og frjósemi“)
- ef þú notar lyf gegn retróveirum til meðferðar við alnæmisveiru (HIV), sem veldur alnæmi (AIDS)

Varnaðarorð og varúðarreglur

Próf og skoðun

Læknirinn mun láta taka blóðprufur:

- til að athuga blóðgildi fyrir meðferð með Xromi og meðan á henni stendur
- til að fylgjast með lifrinni fyrir meðferð með Xromi og meðan á henni stendur
- til að fylgjast með nýrunum fyrir meðferð með Xromi og meðan á henni stendur

Leitið ráða hjá læknum, lyfjafræðingi eða hjúkrunarfræðingnum áður en Xromi: notað

- ef þú finnur fyrir mikilli þreytu, slappleika og mæði, sem geta verið einkenni um skort á rauðum blóðkornum (blóðleysi)
- ef þú færð auðveldlega blæðingu eða mar, sem geta verið einkenni lítills magns frumna í blóðinu
- sem nefnast blóðflögur
- ef þú ert með lifrarsjúkdóm (þörf getur verið á meira eftirliti)
- ef þú ert með nýrnasjúkdóm (það getur þurft að aðlag skammtinn)
- ef þú ert með sár á fótleggjum
- ef vitað er að þig skortir B₁₂-vítamín eða fólát
- ef þú hefur áður verið í geislameðferð eða krabbameinslyfjameðferð eða ert að nota einhver önnur krabbameinslyf, sérstaklega meðferð með interferóni

Ef þú ert ekki viss um hvort eitthvað af ofangreindu eigi við um þig skaltu tala við lækinn eða hjúkrunarfræðing áður en þú tekur Xromi.

Leitið tafarlaust ráða hjá læknum meðan á notkun Xromi stendur

- ef þú finnur fyrir þreytu, mæði, óútskýrðum marblettum eða blæðingum, sem geta verið einkenni um meðferðartengt hvítblæði. Greint hefur verið frá meðferðartengdu hvítblæði hjá sjúklingum sem fengu langtímameðferð með hýdroxýkarbamíði vegna sumra tegunda krabbameins í blóði (mergvaxtarsjúkdómar, svo sem rauðkornadreyri).
- ef þú ert með sár, sem geta verið einkenni eiturverkanir vegna æðabólgu í húð. Eiturverkanir vegna æðabólgu í húð eru sár í húð sem hefur verið greint frá hjá sjúklingum með sumar tegundir af krabbameini í blóði (mergvaxtarsjúkdómar) meðan á meðferð með hýdroxýkarbamíði stendur, oftast hjá sjúklingum sem hafa fengið eða eru að fá meðferð með interferóni.
- ef þú ert með grunsamlegar breytingar í húð, eins og nýja bletti eða breytingar á freknum eða fæðingarblettum sem fyrir eru, sem geta verið merki um krabbamein í húð. Greint hefur verið frá húðkrabbameini hjá sjúklingum í langtímameðferð með hýdroxýkarbamíði. Þú skalt verja húðina fyrir sól og skoða húðina reglulega meðan á meðferðinni með Xromistendur og eftir að henni hefur verið hætt. Læknirinn mun einnig skoða húðina við reglubundnar heimsóknir í eftirfylgni.

Börn

Ekki má nota þetta lyf handa börnum frá fæðingu fram að 9 mánaða aldri vegna þess að það er líklega ekki öruggt fyrir þau.

Notkun annarra lyfja samhliða Xromi

Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð.

Sérstaklega skal láta lækinn, hjúkrunarfræðing eða lyfjafræðing vita einhver af eftirtöldum lyfjum eru notuð:

- önnur mergbælandi lyf (lyf sem draga úr framleiðslu rauðra og hvítra blóðkorna eða storkublóðfrumna)
- geislameðferð eða krabbameinslyfjameðferð

- lyf notuð til að meðhöndla krabbamein, sérstaklega meðferð með interferónum - við notkun þeirra ásamt Xromi er meiri hætt á aukaverkunum eins og blóðleysi
- lyf gegn retróveirum (lyf sem hamla eða eyða retróveiru eins og HIV-veiru), t.d. didanósín, stavúðín og indinavír (fram getur komið mikil fækkun hvítra blóðkorna)
- lifandi bóluefni, t.d. mislingar, hettusótt, rauðir hundar (MMR), hlaupabóla
- stöðugt glúkósaefirlitskerfi (e. „Continuous Glucose Monitor, CGM“), sem notað er til að mæla blóðsykur (hýdroxýkarbamíð getur ranglega hækkað glúkósaniðurstöður skynjara frá ákveðnum CGM-kerfum og getur leitt til blóðsykursfalls ef treyst er á glúkósaniðurstöður skynjara við skömmun insúlíns).

Meðganga, brjóstagjöf og frjósemi

Ekki má nota Xromi ef þú hefur hug á að eignast barn án þess að leita fyrst ráða hjá læknum. Þetta á við um bæði karla og konur. Xromi getur skaðað sáðfrumur og eggfrumur.

Ekki má nota Xromi á meðgöngu. Hætta skal notkun Xromi 3 til 6 mánuðum áður en þungun verður, ef það er hægt.

Hafðu tafarlaust samband við lækni ef þú heldur að þú sért þunguð.

Þú og maki þinn verðið að nota örugga getnaðarvörn bæði meðan á meðferð með Xromi stendur og eftir að henni er lokið. Halda verður áfram notkun örugga getnaðarvarna eftir að meðferð með Xromi er lokið, í að minnsta kosti 6 mánuði fyrir kvenkyns sjúklinga og 3 mánuði fyrir karlkyns sjúklinga. Fyrir karla sem nota Xromi, ef maki þinn verður þunguð eða hefur hug á að verða þunguð, mun læknirinn ræða við þig mögulegan ávinning og áhættu af því að halda áfram notkun Xromi.

Hýdroxýkarbamíð, virka innihaldsefni Xromi, skilst út í brjóstamjólki. Þú mátt ekki vera með barn á brjósti meðan á notkun Xromi stendur. Leitaðu ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi.

Akstur og notkun véla

Xromi getur valdið svefnhöfða. Þú skalt ekki aka eða stjórna vélum nema ljóst sé að það hafi engin áhrif á þig og þú hafir rætt það við lækinn.

Xromi inniheldur metýl-parahýdroxýbenzóat (E218)

Xromi inniheldur metýl- parahýdroxýbenzóat (E218) sem getur valdið ofnæmisviðbrögðum (hugsanlega síðkomnum).

3. Hvernig nota á Xromi

Notið lyfið alltaf eins og læknirinn eða lyfjafræðingur hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig taka á lyfið skal leita upplýsinga hjá læknum eða lyfjafræðingi.

Aðeins sérfræðilæknir með reynslu af meðferð blóðsjúkdóma ætti að gefa þér Xromi.

- Þegar þú tekur Xromi mun læknirinn láta taka blóðprufur reglulega. Það er til að athuga fjölda og gerð frumna í blóðinu og til að athuga lifur og nýru.
- Allt eftir því hvaða skammt þú tekur getur verið að þessar blóðprufur verði teknar fyrst einu sinni í mánuði og síðan á 2-3 mánaða fresti.
- Allt eftir niðurstöðunum getur verið að læknirinn breyti Xromi skömmtunum.

Ef ekki er ljóst hvernig taka á lyfið skal leita upplýsinga hjá læknum eða lyfjafræðingi. Venjulegur upphafsskammtur fyrir fullorðna, unglínga og börn eldri en 9 mánaða er 15 mg/kg á dag og venjulegur viðhaldsskammtur er á bilinu 20-25 mg/kg. Læknirinn mun ávísar þér réttum skammti. Stundum getur verið að læknirinn breyti Xromi skammtinum, til dæmis vegna niðurstaðna úr mismunandi blóðprufum. Ef þú ert ekki viss hversu mikið af lyfinu þú átt að taka skaltu ávallt hafa samband við lækni eða hjúkrunarfræðing.

Notkun Xromi með mat eða drykk

Taka má lyfið með eða án máltíðar á hvaða tíma dags sem er. Hins vegar skal aðferðin og tími dags vera eins frá degi til dags.

Notkun handa öldruðum

Verið getur að þú sért næmari fyrir áhrifum Xromi og verið getur að lækinn þurfi að gefa þér lægri skammt.

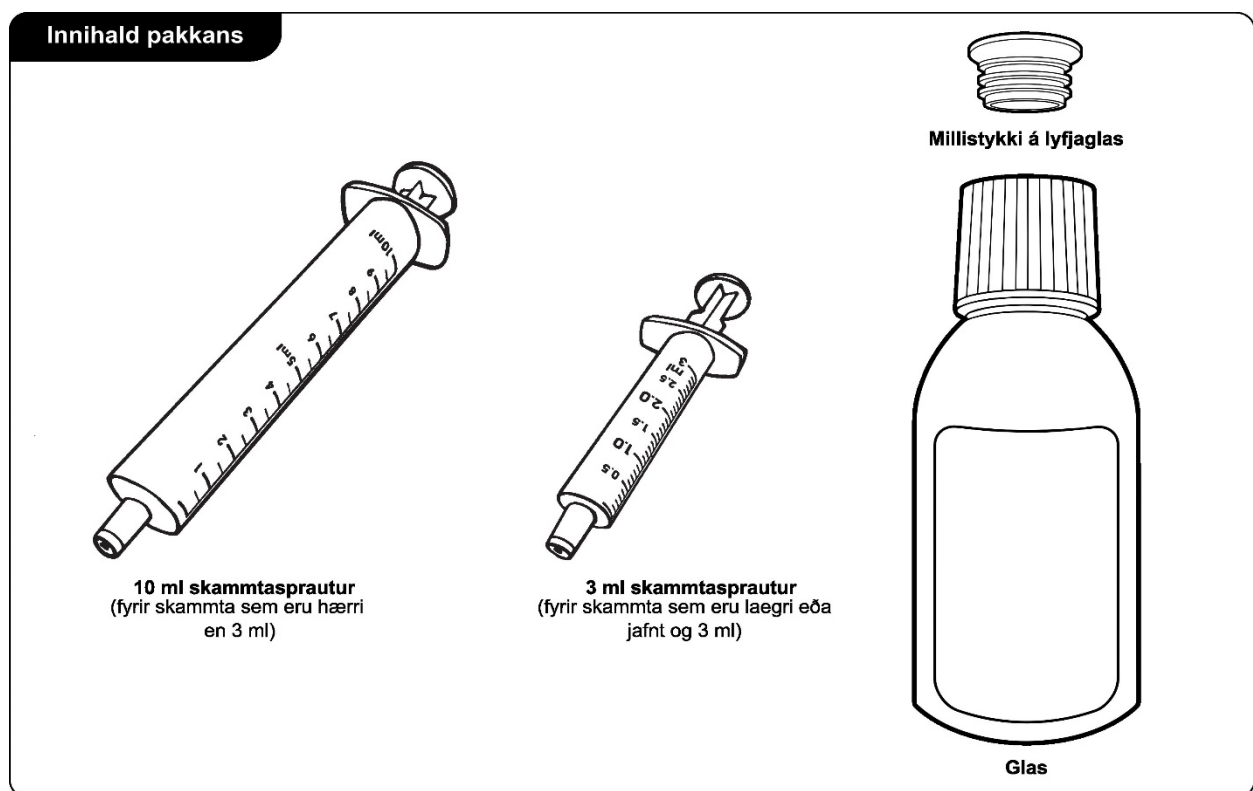
Ef þú ert nýrnasjúkdóm

Verið getur að lækinn þurfi að gefa þér lægri skammt.

Þú skalt ekki nota Xromi ef þú ert með alvarlegan nýrnasjúkdóm.

Meðhöndlun

Xromi pakkningin inniheldur lyfjaglas, lok, millistykki á lyfjaglas og tvær skammtasprautur (3 ml og 10 ml sprautu). Notaðu ávallt meðfylgjandi sprautur þegar þú tekur lyfið.



Það er mikilvægt að þú notir rétta skammtasprautu fyrir lyfið. Læknirinn eða lyfjafraeðingur mun ráðleggja þér hvaða sprautu þú átt að nota allt eftir skammtinum sem þér hefur verið ávísað.

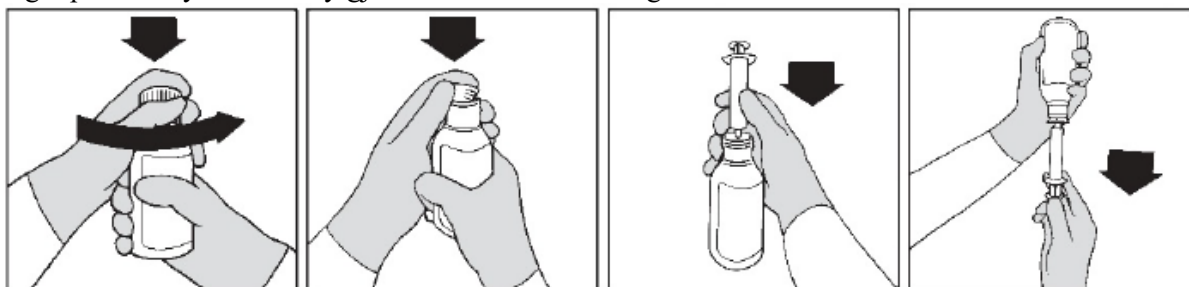
Minni 3 ml sprautan, merkt frá 0,5 ml til 3 ml, er til að mæla skammta sem eru lægri eða jafnt og 3 ml. Þú skalt nota hana ef heildarmagnið sem þú átt að taka er minna en eða jafnt og 3 ml (hvert 0,1 ml kvarðabil inniheldur 10 mg af hýdroxýkarbamíði).

Stærri 10 ml sprautan, merkt 1 ml til 10 ml, er til að mæla skammta sem eru hærri en 3 ml. Þú skalt nota hana ef heildarmagnið sem þú átt að taka er meira en eða jafnt og 3 ml (hvert 0,5 ml kvarðabil inniheldur 50 mg af hýdroxýkarbamíði).

Ef þú ert foreldri eða umönnunaraðili sem gefur lyfið skaltu þvo þér um hendurnar fyrir og eftir lyfjagjöfina. Þurrkið tafarlaust upp það sem hellist niður. Til að minnka hættuna á útsetningu skal nota einnota hanska þegar Xromi er meðhöndlað. Til að lágmarka loftbólur má ekki hrísta glasið áður en skammturinn er gefinn.

Ef Xromi kemst í snertingu við auga eða nef skal þvo það tafarlaust og vandlega með sápu og vatni.

Þegar þú notar lyfið skaltu fylgja eftirfarandi leiðbeiningum:



1. Fara í einnota hanska áður en Xromi er meðhöndlað.
2. Fjarlægja lokið af glasinu (**mynd 1**) og þrýsta millistykkinu þétt inn í efsta hluta glassins og látið það vera inni fyrir síðari skammtagjafir (**mynd 2**).
3. Þrýstið oddi skammtasprautunnar inn í gatið á millistykkinu (**mynd 3**). **Læknirinn eða lyfjafræðingur mun ráðleggja þér um hvaða sprautu skuli nota, annað hvort 3 ml eða 10 ml sprautan til þess að gefa réttan skammt.**
4. Snúið glasinu hvolf (**mynd 4**).
5. Dragið sprautubulluna til baka þannig að lyfið dragist úr glasinu í sprautuna. Dragið bulluna til baka þar til kvarðamerkingin samsvarar ávísuðum skammti (**mynd 4**). Ef þú ert ekki viss um hve mikið af lyfinu eigi að draga upp í sprautuna skaltu ávallt biðja lækinn eða hjúkrunarfræðing um leiðbeiningar.
6. Snúið glasinu aftur með réttu hliðina upp og takið sprautuna varlega úr millistykkinu með því að halda í sprautubolinn frekar en í bulluna.
7. Setjið sprautuoddinn varlega í munninn upp við kinnina.
8. Þrýstið hægt og varlega niður á bulluna til að sprauta lyfinu varlega innan á kinnina og kyngið því. **EKKI MÁ þrýsta fast á bulluna eða sprauta lyfinu í aftari hluta munnsins eða hálsinn þar sem það getur valdið því að svelgst sé á.**
9. Fjarlægið sprautuna úr munninum.
10. Gleypið skammtinn af mixtúrunni og drekkið síðan svolítið vatn til að tryggja að ekkert lyf sé eftir í munninum.
11. Setjið lokið aftur á glasið með millistykkið á sínum stað. Gætið þess að lokið sé fast á.
12. Þvoið sprautuna með köldu eða volgu vatni og skolið vel. haldið sprautunni undir vatni og færið stimpilinn upp og niður nokkrum sinnum til að tryggja að innra byrði sprautunnar sé hreint. Látið sprautuna þorna alveg áður en hún er notuð aftur til að gefa lyfið. Geymið sprauturnar á hreinum stað ásamt lyfinu.

Endurtakið ofangreint fyrir hvern skammt eins og læknirinn eða lyfjafræðingur hefur mælt fyrir um.

Ef notaður er stærri skammtur en mælt er fyrir um

Ef notaður er stærri skammtur en mælt er fyrir um skaltu tala strax við lækni eða fara á sjúkrahús.

Taktu lyfjapakkan og fylgiseðilinn með þér. Algengustu einkenni ofskömmtunar Xromi eru:

- Roði í húð,
- Eymsli (sársauki við snertingu) og bólga í lófum og á iljum ásamt því að hendur og fætur verða hreistruð,
- Húðin dökkar mikið (staðbundnar litabreytingar),
- Eymsli eða bólga í munni.

Ef gleymist að nota Xromi

Láttu lækinn vita. **Ekki á að tvöfalda skammt til að bæta upp skammt sem gleymst hefur að taka.**

Ef hætt er að nota Xromi

Ekki má hætta að nota lyfið nema lækningin hafi ráðlagt það. Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Látið lækningin eða lyfjafræðing tafarlaust vita ef vart verður við einhverjar af eftirfarandi alvarlegum aukaverkunum:

Mjög algengar (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum):

- Alvarleg sýking
- Hiti eða kuldaþrollur
- Þreyta og/eða fölví í húð

Algengar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum):

- Óútskýrt mar (söfnun blóðs undir húð) eða blæðing
- Sár (opin sýking í húð) í húð

Sjaldgæfar (geta komið fram hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum):

- Gulnun í augnhvítu eða í húð (gula)

Mjög sjaldgæfar (geta komið fram hjá allt að 1 af hverjum 1.000 einstaklingum):

- Sár á fótleggjum

Koma örsjaldan fyrir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10.000 einstaklingum):

- Bólga í húð sem veldur rauðum hreistruðum skellum og koma hugsanlega fram ásamt liðverkjum

Aðrar aukaverkanir sem ekki er minnst á hér að ofan eru taldar upp hér fyrir neðan. Talaðu við lækningin ef þú hefur áhyggjur af einhverjum þessara aukaverkana.

Mjög algengar: geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum

- Ekkert eða lítið magn sáðfrumna í sæði (geldsæði eða sáðfrumnaskortur).

Algengar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum):

- Ögleði
- Höfuðverkur
- Sundl
- Hægðatregða
- Dekkri húð, neglur og munnur
- Þurr húð
- Hárlos

Algengar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum):

- Rauð útbrot í húð með kláða (útbrot)
- Niðurgangur
- Uppköst
- Bólga eða sáramyndun í munni
- Hækkuð lifrarendim

Aðrar aukaverkanir (tíðni ekki þekkt):

- Einangruð tilvik illkynja sjúkdóms í blóðfrumum (hvítblæði)
- Húðkrabbamein hjá öldruðum

- Kviðverkur eða brjóstsviði
- Sár í meltingarfærum
- Hiti
- Engar tíðir (tíðateppa)
- Þyngdaraukning
- Lág D-vítamín í blóðprufu
- Lág magnesíum í blóðprufu
- Blæðing

Tilkynning aukaverkana

Látið lækinn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Xromi

- Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá. Inntaka af slysi getur verið banvæn fyrir börn.
- Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á öskjunni og glasinu á eftir
- EXP. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.
- Eftir að glasið hefur verið opnað skal farga ónotuðu lyfi eftir 12 vikur.
- Geymið í kæli (2°C – 8°C).
- Geymið glasið vel lokað til að koma í veg fyrir að lyfið skemmist og draga úr hættu á að það hellist niður fyrir slysi.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennslislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Xromi inniheldur

Virka innihaldsefnið er hýdroxýkarbamíð. Einn ml af lausn inniheldur 100 mg af hýdroxýkarbamíði.

Önnur innihaldsefni eru xantangúmmí, súkralósi (E955), jarðarberjabragðefni, metýl-parahýdroxýbenzóat (E218), natríumhýdroxíð og hreinsað vatn. Sjá kafla 2 „Xromi inniheldur metýl-parahýdroxýbenzóat“.

Lýsing á útliti Xromi og pakkningastærðir

Xromi er tær, litlaus til fölgul mixtúra, lausn. Það er fáanlegt í 150 ml glasi með barnaöryggisloki. Hver pakkning inniheldur eitt glas, millistykki á lyfjaglas og tvær skammtasprautur (sprauta kvörðuð upp í 3 ml og sprauta kvörðuð upp í 10 ml). Læknirinn eða lyfjafræðingur mun ráðleggja þér hvaða sprautu þú átt að nota allt eftir skammtinum sem þér hefur verið ávísað.

Markaðsleyfishafi og framleiðandi

Lipomed GmbH
Hegenheimer Strasse 2
79576 Weil am Rhein
Þýskaland

Framleiðandi

Pronav Clinical Ltd.

Unit 5

Dublin Road Business Park

Carraroe, Sligo

F91 D439

Írland

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður í

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <https://www.ema.europa.eu>.