

I PRIEDAS
PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Xromi 100 mg/ml geriamasis tirpalas

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Viename tirpalo mililitre yra 100 mg hidroksikarbamido.

Pagalbinės medžiagos, kurių poveikis žinomas

Viename tirpalo mililitre yra 0,5 mg metilo parahidroksibenzoato.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Geriamasis tirpalas.

Skaidrus, bespalvis arba gelsvas klampus skystis.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Xromi skirtas pjautuvine anemija sergančių vyresnių nei 9 mėnesių pacientų vazookliuzinių komplikacijų prevencijai.

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Gydymą hidroksikarbamidu turėtų prižiūrėti gydytojas arba kiti sveikatos priežiūros specialistai, turintys pjautuvine anemija sergančių pacientų gydymo patirties.

Dozavimas

Vaisto dozė turėtų būti skaičiuojama pagal paciento kūno svorį (kg).

Įprastinė pradinė hidroksikarbamido dozė yra 15 mg/kg per parą, o įprastinė palaikomoji dozė – 20-25 mg/kg per parą. Didžiausia dozė – 35 mg/kg per parą. Pirmus 2 mėnesius nuo gydymo pradžios kartą per mėnesį reikėtų atlikti bendrąjį kraujo tyrimą, įskaitant baltųjų kraujo ląstelių formulės ir retikulocitų skaičiaus nustatymą.

Reikėtų siekti tikslinio $1\,500\text{--}4\,000/\mu\text{l}$ absoliutaus neutrofilų skaičiaus ir turėtų būti palaikomas $> 80\,000/\mu\text{l}$ trombocitų skaičius. Išsivysčius neutropenijai arba trombocitopenijai, hidroksikarbamido vartojimą reikėtų laikinai nutraukti ir reikėtų kas savaitę atlikti bendrąjį kraujo tyrimą, įskaitant baltųjų kraujo ląstelių formulės nustatymą. Atsistačius kraujo ląstelių skaičiams, gydymą hidroksikarbamidu reikėtų atnaujinti, pradėdant nuo 5 mg/kg per parą mažesnės dozės nei vartota iki išsivystant citopenijoms.

Jeigu atsižvelgiant į klinikinius ir laboratorinių tyrimų rodiklius reikia padidinti vaisto dozę, reikėtų imtis šių žingsnių:

- dozę reikia didinti kas 8 savaites, po 5 mg/kg per parą;
- dozę reikia didinti, kol bus pasiekta lengva mielosupresija (absoliutus neutrofilų skaičius – $1500\text{--}4000/\mu\text{l}$), iki ne didesnės kaip 35 mg/kg per parą dozės;
- koreguojant vaisto dozę, ne rečiau kaip kas 4 savaites reikia atlikti bendrąjį kraujo tyrimą, įskaitant baltųjų kraujo ląstelių formulės ir retikulocitų skaičiaus nustatymą.

Nustačius didžiausią toleruojamą dozę, kas 2–3 mėnesius dėl saugumo reikėtų atlikti laboratorinius tyrimus – bendrąjį kraujo tyrimą, įskaitant baltųjų kraujo ląstelių formulės nustatymą, taip pat ištirti retikulocitų ir trombocitų skaičių.

Siekiant įsitikinti, kad pagal laboratorinius rodiklius pasiektas nuoseklus arba progresuojantis atsakas į gydymą, reikėtų atlikti raudonųjų kraujo ląstelių (RBC) kiekio, vidutinio eritrocitų tūrio (MCV) ir fetalinio hemoglobino (HbF) kiekio tyrimus. Vis dėlto, MCV ir HbF arba abiem rodikliams nepadidėjus – jeigu pasireiškia klinikiniai atsako į gydymą požymiai (pvz., pacientui rečiau pasireiškia skausmas arba jį rečiau tenka hospitalizuoti) – tai dar nereiškia, kad gydymą reikia nutraukti.

Klinikinis atsakas į gydymą hidroksikarbamidu gali pasireikšti tik po 3–6 mėnesių, todėl prieš svarstant galimybę nutraukti vaisto skyrimą dėl nesėkmingo gydymo (dėl to, kad pacientas nesilaikė gydymo nurodymų, arba dėl to, kad nepasireiškė atsakas į gydymą), reikia, kad pacientas 6 mėnesius vartotų didžiausią toleruojamą vaisto dozę.

Ypatingos populiacijos

Senyvi pacientai

Senyvi pacientai gali būti jautresni mielosupresiniam hidroksikarbamido poveikiui, todėl jiems gali reikėti mažesnės vaisto dozės.

Sutrikusi inkstų funkcija

Kadangi šis vaistas pašalinamas iš organizmo per inkstus, gydant pacientus, kurių inkstų veikla sutrikusi, reikėtų įvertinti galimybę skirti mažesnę hidroksikarbamido dozę. Pacientams, kurių kreatinino klirensas (KrKl) ≤ 60 ml/min., pradinę hidroksikarbamido dozę reikėtų sumažinti 50 proc. Rekomenduojama atidžiai stebėti šių pacientų kraujo parametrus (žr. 4.4 skyrių).

Hidroksikarbamido negalima skirti pacientams, kuriems yra sunkių inkstų veiklos sutrikimų (KrKl < 30 ml/min.) (žr. 4.3, 4.4 ir 5.2 skyrius).

Sutrikusi kepenų funkcija

Nėra duomenų, kuriais būtų galima pagrįsti konkrečias rekomendacijas dėl dozės koregavimo pacientams, kurių kepenų veikla sutrikusi. Rekomenduojama atidžiai stebėti šių pacientų kraujo parametrus. Saugumo sumetimais hidroksikarbamido negalima skirti pacientams, kuriems yra sunkių kepenų veiklos sutrikimų (žr. 4.3 ir 4.4 skyrius).

Jaunesni nei 9 mėnesių vaikai

Hidroksikarbamido saugumas ir veiksmingumas vaikams nuo gimimo iki 9 mėnesių dar neištirti.

Vartojimo metodas

Xromi skirtas vartoti per burną.

Kad būtų galima tiksliai pamatuoti paskirtą geriamojo tirpalo dozę, prie vaistinio preparato pridedami du dozavimo švirkštai (3 ml ir 10 ml). Sveikatos priežiūros specialistams rekomenduojama patarti pacientui arba jį slaugančiam asmeniui, kurį švirkštą naudoti, kad pacientas išgertų tinkamą vaistinio preparato kiekį.

Mažesnis 3 ml švirkštas, sužymėtas nuo 0,5 ml iki 3 ml, skirtas pamatuoti 3 ml ir mažesnes dozes. Šį švirkštą reikėtų rekomenduoti naudoti, jeigu paskirta 3 ml arba mažesnė dozė (kiekviena 0,1 ml padala atitinka 10 mg hidroksikarbamido).

Didesnis 10 ml švirkštas, sužymėtas nuo 1 ml iki 10 ml, skirtas pamatuoti didesnes nei 3 ml dozes. Šį švirkštą reikėtų rekomenduoti naudoti, jeigu paskirta didesnė nei 3 ml dozė (kiekviena 0,5 ml padala atitinka 50 mg hidroksikarbamido).

Suaugusiesiems, neturintiems rijimo sunkumų, kietos per burną vartojamos farmacinės preparato formos gali būti patogesnės ir tinkamesnės.

Xromi galima vartoti valgio metu arba pavalgįs bet kuriuo paros metu, bet pacientai turėtų laikytis to paties vartojimo būdo ir vaistą vartoti tuo pačiu paros metu.

Kad į skrandį visada patektų visa vaisto dozė, kiekvieną Xromi dozę reikia užsigerti vandeniu.

4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

Sunkus kepenų veiklos sutrikimas (C klasės pagal Child-Pugh klasifikaciją).

Sunkus inkstų veiklos sutrikimas ($K_{rKl} < 30$ ml/min.).

Toksinį poveikį rodančių mielosupresijos rodiklių spektras, kaip nurodyta 4.2 skyriuje.

Žindymas (žr. 4.6. skyrių)

Nėštumas (žr. 4.6. skyrių)

Tuo pat metu vartojami antiretrovirusiniai vaistiniai preparatai nuo ŽIV infekcijos (žr. 4.4 ir 4.5 skyrius).

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Kaulų čiulpų supresija

Prieš pradėdant gydymą ir pakartotinai gydymo laikotarpiu turėtų būti atliekamas išsamus kraujo tyrimas, įskaitant kaulų čiulpų ištyrimą (esant indikacijoms), taip pat tikrinama inkstų ir kepenų veikla. Susilpnėjus kaulų čiulpų funkcijai, gydymo hidroksikarbamidu negalima pradėti.

Nuolat turėtų būti atliekamas bendrasis kraujo tyrimas, įskaitant baltųjų kraujo ląstelių formulės nustatymą, ir tikrinamas retikulocitų bei trombocitų skaičius (žr. 4.2 skyrių).

Hidroksikarbamidas gali sukelti kaulų čiulpų supresiją, kuri paprastai pirmiausia ir dažniausiai pasireiškia leukopenija. Rečiau išsivysto trombocitopenija ir anemija ir tik retais atvejais prieš tai nepasireiškia leukopenija. Kaulų čiulpų funkcija dažniau susilpnėja tiems pacientams, kuriems anksčiau taikyta spindulinė terapija arba chemoterapija citotoksiškais vaistiniais preparatais nuo vėžio; tokius pacientus gydyti hidroksikarbamidu reikėtų atsargiai. Nutraukus hidroksikarbamido vartojimą, mielosupresija greitai praeina.

Tada galima atnaujinti hidroksikarbamido vartojimą, skiriant mažesnę vaisto dozę (žr. 4.2 skyrių).

Prieš pradėdant gydymą hidroksikarbamidu, sunkią anemiją būtina koreguoti atliekant kraujo perpylimą. Jeigu anemija išsivysto gydymo laikotarpiu, anemiją reikia gydyti nepertraukiant hidroksikarbamido vartojimo. Dažnai ankstyvame hidroksikarbamido vartojimo etape pasireiškia eritrocitų gamybos sutrikimai, megaloblastinė eritropoezė, kuri praeina savaime. Morfologiniai pakitimai primena piktybinę anemiją, bet jie nesusiję su vitamino B₁₂ ar folio rūgšties trūkumu. Makrocitozė gali užmaskuoti gretutinį folio rūgšties trūkumo vystymąsi; rekomenduojama nuolat tikrinti folio rūgšties kiekį serume. Hidroksikarbamidas taip pat gali pristabdyti geležies klirensą iš plazmos ir sulėtinti geležies panaudojimą eritrocituose, bet atrodo, kad tai neturi įtakos raudonųjų kraujo ląstelių gyvavimo trukmei.

Kita

Pacientams, kuriems praeityje taikytas švitinimas, vartojant hidroksikarbamidą, gali paūmėti poradiacinė eritema.

Sutrikusi inkstų ir kepenų veikla

Pacientams, kuriems yra sunkių inkstų veiklos sutrikimų, hidroksikarbamidą reikėtų vartoti atsargiai. Hidroksikarbamidas gali sukelti hepatotoksiškumą, todėl gydymo laikotarpiu turėtų būti atliekami tyrimai kepenų veiklai įvertinti.

Reikėtų atidžiai stebėti inkstų ir kepenų veiklos sutrikimus rodančius kraujo parametrus ir, esant būtinybei, nutraukti gydymą hidroksikarbamidu. Prireikus reikėtų atnaujinti hidroksikarbamido vartojimą, skiriant mažesnę vaisto dozę.

ŽIV infekuoti pacientai

Hidroksikarbamido negalima vartoti kartu su antiretrovirusiniais vaistiniais preparatais nuo ŽIV infekcijos; dėl jo poveikio ŽIV infekuotų pacientų gydymas gali tapti neveiksmingas ir jiems gali pasireikšti toksinis poveikis (kai kuriais atvejais jis gali būti mirtinas) (žr. 4.3 ir 4.5 skyrius).

Antrinė leukemija ir odos vėžys

Gauta pranešimų apie pacientams, kuriems dėl mieloproliferacinių sutrikimų, kaip antai policitemijos, taikytas ilgalaikis gydymas hidroksikarbamidu, išsivysčiusią antrinę leukemiją. Nežinoma, ar tokį leukemogeninį poveikį sukelia hidroksikarbamidas, ar jis susijęs su paciento pagrindine liga. Gauta pranešimų apie pacientams, kuriems taikytas ilgalaikis gydymas hidroksikarbamidu, nustatytus odos vėžio atvejus. Reikėtų informuoti pacientus, kad jie turėtų saugoti odą nuo tiesioginių saulės spindulių. Be to, gydymo laikotarpiu ir nutraukus hidroksikarbamido vartojimą pacientai turėtų apsižiūrėti savo odą, o įprastinių tolesnio būklės stebėjimo vizitų metu juos reikėtų patikrinti dėl antrinių piktybinių ligų.

Odos vaskulitu pasireiškiantis toksinis poveikis

Pacientų, kuriems diagnozuoti mieloproliferaciniai sutrikimai, populiacijoje hidroksikarbamido vartojimo laikotarpiu nustatyta odos vaskulitu pasireiškiančio toksinio poveikio, įskaitant vaskulitines opas ir gangreną, atvejų. Vaskulitu pasireiškiančio toksinio poveikio rizika didesnė tiems pacientams, kuriems anksčiau arba tuo pat metu taikytas gydymas interferonu. Šių vaskulitinių opų pasiskirstymas ant pirštų ir progresuojantis klinikinis periferinio vaskulitinio nepakankamumo, kuris lėmė pirštų audinių infarktą ir gangreną, pobūdis ryškiai skyrėsi nuo tipinių odos opų, kurios paprastai formuojasi vartojant hidroksikarbamidą. Dėl galimai sunkių klinikinių mieloproliferacine liga sergantiems pacientams nustatytų vaskulitinių odos opų susidarymo pasekmių, atsivėrus vaskulitinėms odos opoms, gydymą hidroksikarbamidu reikėtų nutraukti.

Skiepijimas

Vakcina, kurioje yra gyvų virusų, paskiepytiems pacientams tuo pat metu vartojamas hidroksikarbamidas gali paskatinti vakcinoje esančių virusų dauginimąsi ir (arba) jiems gali pasireikšti daugiau kai kurių vakcinoje esančių virusų sukeltamų nepageidaujamų reakcijų, nes hidroksikarbamidas gali slopinti normalius organizmo apsaugos mechanizmus. Hidroksikarbamidą vartojantiems pacientams gyvoji vakcina gali sukelti sunkią infekciją. Paciento antikūnų atsakas į vakciną gali būti silpnesnis. Gydymo laikotarpiu ir bent šešis mėnesius po gydymo pabaigos reikėtų vengti skiepytis gyvosiomis vakcinomis ir kiekvienu atveju reikėtų pasitarti su specialistais (žr. 4.5 skyrių).

Kojų opos

Pacientams, turintiems kojų opų, reikėtų atsargiai taikyti gydymą hidroksikarbamidu. Kojų opos yra dažna pjautuvinės anemijos komplikacija, bet jų nustatoma ir hidroksikarbamidu gydomiems pacientams.

Kancerogeniškumas

Hidroksikarbamidas neabejotinai turi genotoksinį poveikį labai įvairioms tirtoms sistemoms. Manoma, kad hidroksikarbamidas turi kancerogeninį poveikį visų rūšių gyvūnams (žr. 5.3 skyrių).

Limbinų kamieninių ląstelių trūkumas

Gauta pranešimų apie vartojant hidroksikarbamidą pasitaikiusius limbinų kamieninių ląstelių trūkumo atvejus. Kai kuriais atvejais nutraukus gydymą limbinų kamieninių ląstelių trūkumas sumažėjo. Pacientus, kuriems pasireiškia atitinkami požymiai ir simptomai (susilpnėjęs ar sutrikęs regėjimas, fotofobija, raudonumas ir skausmas), reikia siųsti pas gydytoją oftalmologą. Patvirtinus limbinų kamieninių ląstelių trūkumą, reikėtų apsvarstyti galimybę gydymą nutraukti.

Saugus tirpalo tvarkymas

Pacientai ir juos slaugantys asmenys turėtų stengtis, kad hidroksikarbamido nepatektų ant odos ar gleivinės. Tirpalui patekus ant odos ar gleivinės, tą vietą reikia nedelsiant kruopščiai nuplauti muilu ir vandeniu (žr. 6.6 skyrių).

Pagalbinės medžiagos

Šio vaistinio preparato sudėtyje yra metilo parahidroksibenzoato (E218), kuris gali sukelti alerginių reakcijų, kurios gali būti uždelstos.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Anksčiau taikyta arba tuo pat metu taikoma spindulinė terapija arba gydymas citotoksiškais vaistais gali sustiprinti mielosupresinį poveikį.

Tuo pat metu vartojant hidroksikarbamidą ir kitus mielosupresinį poveikį turinčius vaistinius preparatus arba taikant spindulinę terapiją, gali dar labiau susilpnėti kaulų čiulpų funkcija, pasunkėti virškinimo trakto sutrikimai arba mukozitas. Hidroksikarbamidas gali pasunkinti spindulinės terapijos sukeltą eritemą.

Pacientų negalima tuo pat metu gydyti hidroksikarbamidu ir antiretrovirusiniais vaistiniais preparatais (žr. 4.3 ir 4.4 skyrius).

ŽIV infekuotiems pacientams taikant gydymą hidroksikarbamidu ir didanozinu, kartu vartojant stavudiną arba jo nevartojant, nustatyta mirtinų ir nemirtinų pankreatito atvejų.

Po vaisto pateikimo rinkai vykdyto stebėjimo metu gauta pranešimų apie ŽIV infekuotų pacientų, kurie buvo gydomi hidroksikarbamidu ir kitais antiretrovirusiniais vaistiniais preparatais, populiacijoje nustatytus hepatotoksiškumo ir kepenų nepakankamumo, dėl kurio pacientai mirė, atvejus.

Dažniausiai mirtini kepenų reiškiniai nustatyti pacientams, kurie buvo gydomi hidroksikarbamido, didanozino ir stavudino deriniu.

ŽIV infekuotų pacientų, kurie buvo gydomi hidroksikarbamidu ir antiretrovirusiniais vaistiniais preparatais, įskaitant didanoziną, ir kartu vartojo stavudiną arba jo nevartojo, populiacijoje nustatyta periferinės neuropatijos atvejų; kai kuriais atvejais periferinė neuropatija buvo sunkios formos (žr. 4.4 skyrių).

Pacientams, kurie tuo pat metu buvo gydomi hidroksikarbamidu ir didanozino, stavudino ir indinaviro deriniu, CD4 ląstelių kiekis sumažėjo vidutiniškai maždaug 100/ mm³.

Atlikus tyrimus, nustatyta, kad hidroksikarbamidas turi poveikį tyrimų, kurių metu naudojami šlapalo, šlapimo rūgšties ir pieno rūgšties koncentracijai nustatyti reikalingi fermentai (ureazė, urikazė ir laktato dehidrogenazė), rezultatams, todėl hidroksikarbamidu gydomų pacientų kraujyje nustatoma klaidingai didesnė šių medžiagų koncentracija.

Skiepijimas

Pacientus tuo pat metu skiepijant gyvosiomis vakcinomis, didėja sunkių arba mirtinų infekcijų rizika.

Pacientų, kurių imuninė sistema susilpnėjusi, nerekomenduojama skiepyti gyvosiomis vakcinomis.

Vakcina, kurioje yra gyvų virusų, paskiepytiems pacientams tuo pat metu vartojamas hidroksikarbamidas gali paskatinti vakcinoje esančių virusų dauginimąsi ir (arba) jiems gali pasireikšti daugiau vakcinoje esančių virusų sukeltų nepageidaujamų reakcijų, nes hidroksikarbamido vartojimas gali slopinti normalius organizmo apsaugos mechanizmus.

Hidroksikarbamidą vartojantiems pacientams gyvoji vakcina gali sukelti sunkią infekciją. Įprastais atvejais paciento antikūnų atsakas į vakciną gali būti silpnesnis. Gydymas hidroksikarbamidu ir gretutinė imunizacija vakcinomis su gyvais virusais turėtų būti taikoma tik jeigu nauda pacientui yra aiškiai didesnė už galimą riziką (žr. 4.4 skyrių).

Pacientų, kuriems diagnozuoti mieloproliferaciniai sutrikimai, populiacijoje hidroksikarbamido vartojimo laikotarpiu nustatyta odos vaskulitu pasireiškiančio toksinio poveikio, įskaitant vaskulitines opas ir gangreną, atvejų. Dažniausiai toks vaskulitu pasireiškiantis toksinis poveikis nustatytas pacientams, kuriems praityje taikytas arba šiuo metu taikomas gydymas interferonu (žr. 4.4 skyrių).

Su nuolatinio gliukozės stebėjimo sistemomis susiję trikdžiai

Hidroksikarbamidas gali klaidingai padidinti tam tikrų nuolatinio gliukozės stebėjimo (NGS) sistemų gliukozės jutiklio rezultatus ir dėl to gali būti sukurta hipoglikemija, jei gliukozės jutiklio rezultatais remiamasi skiriant insulino dozę.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Vaisingo amžiaus moterys ir vyrų bei moterų kontracepcija

Vaistiniai preparatai, kurie veikia DNR sintezę, kaip antai hidroksikarbamidas, gali būti stipriai mutageniškai veikiančios veikliosios medžiagos. Tokią galimybę reikėtų atidžiai įvertinti prieš skiriant šį vaistinį preparatą pacientams vyrams arba moterims, kurie galbūt svarsto galimybę moteriai pastoti. Ir vyrus, ir moteris reikėtų informuoti apie tai, kad prieš pradėdami vartoti hidroksikarbamidą, gydymo šiuo vaistiniu preparatu laikotarpiu ir po jo jie turėtų naudoti kontracepcijos priemones. Rekomenduojama, kad baigus gydymą hidroksikarbamidu, kontracepcija vyrams ir moterims truktų atitinkamai 3 ir 6 mėnesius.

Nėštumas

Su gyvūnais atlikti tyrimai parodė toksinį poveikį reprodukcijai (žr. 5.3 skyrių). Hidroksikarbamidą vartojančius pacientus reikėtų informuoti apie riziką vaisiui.

Duomenų apie hidroksikarbamido vartojimą nėščioms moterims yra nedaug.

Nėštumo metu vartojamas hidroksikarbamidas gali pakenkti vaisiui. Todėl šio vaisto negalima skirti nėščioms pacientėms.

Hidroksikarbamidą vartojantys pacientai, kurie nori susilaukti kūdikio, jeigu įmanoma, turėtų nutraukti gydymą šiuo vaistu likus 3–6 mėnesiams iki pastojimo.

Pacientus reikia informuoti, kad, įtarus nėštumą, jie turėtų nedelsdami susisiekti su gydytoju.

Žindymas

Hidroksikarbamidas išsiskiria į motinos pieną. Dėl sunkių nepageidaujamų reakcijų pasireiškimo rizikos žindomiems kūdikiams vartojant hidroksikarbamidą būtina nutraukti žindymą.

Vaisingumas

Gydymas šiuo vaistiniu preparatu gali pakenkti vyrų vaisingumui. Vyrams labai dažnai nustatoma grįžtama oligospermija arba azospermija, nors šie sutrikimai taip pat siejami su pagrindine liga. Žiurkių patinams nustatytas sumažėjęs vaisingumas (žr. 5.3 skyrių).

Prieš pradėdami gydymą, sveikatos priežiūros specialistai turėtų informuoti pacientus vyrus apie galimybę išsaugoti spermos ateičiai (užšaldytos).

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Hidroksikarbamidas gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus veikia silpnai. Pacientus reikėtų informuoti, kad tuomet, jeigu vartojant hidroksikarbamidą pradėtų svaigti galva, negalima vairuoti ir valdyti mechanizmų.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Hidroksikarbamido saugumo savybės sergant pjautuvine anemija buvo nustatytos atlikus klinikinius tyrimus ir patvirtintos atliekant ilgalaikius kohortos tyrimus, kuriuose dalyvavo iki 1935 suaugusiųjų ir vyresnių nei 9 mėnesių vaikų.

Saugumo savybių santrauka

Kaulų čiulpų supresija yra pagrindinis hidroksikarbamido sukeliamas toksinis poveikis ir jis susijęs su vaisto doze. Nedidelėmis dozėmis gydomiems pjautuvine anemija sergantiems pacientams paprastai išsivysto lengvos, laikinos ir grįžtamos citopenijos, kurios, atsižvelgiant į hidroksikarbamido farmakologiją, yra numatytasis šio vaisto nepageidaujamas poveikis.

Hidroksikarbamidas veikia spermatogenezę, todėl labai dažnai pacientams nustatoma oligospermijos ir azospermijos atvejų.

Kiti dažnai nustatomi nepageidaujamo poveikio reiškiniai – pykinimas, vidurių užkietėjimas, galvos skausmas ir galvos svaigimas.

Su oda ir poodiniu audiniu susijusios nepageidaujamos reakcijos, kaip antai nago guolio patamsėjimas, odos išsausėjimas ir alopecija, paprastai pasireiškia po kelerių ilgalaikės kasdienės palaikomosios terapijos metų. Retai gauta pranešimų apie kojų opų ir – labai retai – apie sisteminės raudonosios vilkligės atvejus.

Taip pat pacientams kyla rimta leukemijos, o senyviems pacientams – odos vėžio rizika, nors šių nepageidaujamų reiškinių dažnis nežinomas.

Nepageidaujamų reakcijų sąrašas lentelėje

Nepageidaujamų reakcijų sąrašas pateikiamas pagal organų sistemų klasę, MedDRA klasifikacijos pirmenybinį terminą ir pasireiškimo dažnį, naudojant šiuos dažnio apibūdinimus: labai dažnas ($\geq 1/10$); dažnas (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$); nedažnas (nuo $\geq 1/1\,000$ iki $< 1/100$); retas (nuo $\geq 1/10\,000$ iki $< 1/1\,000$); labai retas ($< 1/10\,000$), dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis).

1 lentelė. Nepageidaujamos reakcijos

Organų sistemų klasė	Dažnis	Nepageidaujama reakcija
Gerybiniai, piktybiniai ir nepatikslingi navikai (tarp jų cistos ir polipai)	Dažnis nežinomas	Leukemija, odos vėžiniai susirgimai (senyviams pacientams)
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai	Labai dažnas	Susilpnėjusi kaulų čiulpu funkcija, įskaitant pasireiškiančią neutropeniją (< 1 500/ µl), retikuliocitopeniją (< 80 000/ µl), makrocitozę
	Dažnas	Trombocitopenija (< 80 000/ µl), anemija (haemoglobinas < 4,5 g/dl)
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai	Dažnis nežinomas	Svorio padidėjimas, vitamino D trūkumas
Nervų sistemos sutrikimai	Dažnas	Galvos skausmas, svaigulys
Akių sutrikimai	Dažnis nežinomas	Limbinių kamieninių ląstelių trūkumas
Kraujagyslių sutrikimai	Dažnis nežinomas	Kraujavimas
Virškinimo trakto sutrikimai	Dažnas	Pykinimas, vidurių užkietėjimas
	Nedažnas	Stomatitas, viduriavimas, vėmimas
	Dažnis nežinomas	Virškinimo trakto sutrikimai, virškinimo trakto opos, sunki hipomagnezėmija.
Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai	Nedažnas	Padidėjęs kepenų fermentų aktyvumas, hepatotoksiškumas.
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	Dažnas	Odos opos, burnos gleivinės, nagų ir odos hiperpigmentacija, odos išsausėjimas, alopecija
	Nedažnas	Išbėrimas
	Retas	Kojų opos
	Labai retas	Sisteminė ir odos raudonoji vilkligė
Lytinės sistemos ir krūties sutrikimai	Labai dažnas	Oligospermija, azospermija
	Dažnis nežinomas	Amenorėja
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	Dažnis nežinomas	Karščiavimas

Atrinktų nepageidaujamų reakcijų aprašymas

Pasireiškus kaulų čiulpų supresijai, hematologiniai rodikliai paprastai atsistato per dvi savaites po gydymo hidroksikarbamidu nutraukimo. Siekiant išvengti sunkesnės kaulų čiulpų supresijos, rekomenduojama laipsniškai titruoti vaisto dozę (žr. 4.2 skyrių).

Hidroksikarbamido sukelta makrocitozė nepriklauso nei nuo vitamino B₁₂, nei nuo folio rūgšties.

Dauguma nustatytų atvejų anemiją sukėlė parvoviruso infekcija, blužnies arba kepenų sekvestracija, inkstų funkcijos sutrikimas.

Gydymo hidroksikarbamidu laikotarpiu nustatomas svorio padidėjimas gali būti pagerėjusios bendros būklės rezultatas.

Hidroksikarbamido sukelta oligospermija ir azospermija paprastai yra grįžtamos, bet į šiuos nepageidaujamus reiškinius reikėtų atsižvelgti, jeigu ateityje norima susilaukti vaikų (žr. 5.3 skyrių). Šie sutrikimai siejami ir su pagrindine liga.

Vaikų populiacija

Numanoma, kad nepageidaujamų reakcijų dažnis, tipas ir sunkumas vaikams bus panašus kaip ir suaugusiesiems.

Hidroksikarbamido stebėjimo tyrimo (ESCORT-HU), atlikto su dideliu sergančiųjų pjautuvine anemija (n = 1 906) pacientų skaičiumi, duomenys parodė, kad 2–10 metų amžiaus pacientams buvo didesnė neutropenijos rizika ir mažesnė odos sausumo, alopecijos, galvos skausmo ir anemijos rizika. Pacientams nuo 10 iki 18 metų buvo mažesnė sausos odos, odos opos, alopecijos, svorio padidėjimo ir anemijos rizika, palyginti su suaugusiaisiais.

Saugumo duomenys vaikams nuo gimimo iki 2 metų yra riboti. III fazės dvigubai koduoto, daugiacentrio, atsitiktinių imčių kontroliuojamo tyrimo BABY HUG, atlikto su 9–18 mėnesių amžiaus kūdikiais, metu buvo lyginama fiksuota vidutinė 20 mg/kg per parą hidroksikarbamido dozė su placebo (Wang et al. 2011). Lengva ir vidutinio sunkumo neutropenija (absoliutus neutrofilų skaičius [ANC] 500-1 249/μL) dažniau pasireiškė hidroksikarbamido grupėje; 107 kartus 45 dalyviams, palyginti su 34 atvejais 18 dalyvių placebo grupėje. Dėl pasikartojančios ar nuolatinės neutropenijos devynis kartus buvo sumažinta ilgalaikė dozė (iki 17,5 mg/kg per parą) hidroksikarbamido grupėje ir penkis kartus - placebo grupėje (p = 0,20). Hidroksikarbamidu gydytų kūdikių sunkia neutropenija (ANC < 500/ μL), trombocitopenija (trombocitų skaičius < 80 000/ μL), anemija (hemoglobinas < 7 g/dL), retikulocitopenija (absoliutus retikulocitų skaičius < 80 000/ μL) ar nenormaliais kepenų funkcijos tyrimais (alaninaminotransferazės aktyvumas > 150 U/L arba bilirubinas > 10 mg/dL) reikšmingai nesiskyrė nuo placebo gydytų kūdikių.

Xromi saugumas buvo įvertintas 32 vaikams nuo 9 mėnesių iki 18 metų, sergantiems pjautuvine anemija, atliekant vienos rankos, atvirą, perspektyvinį, daugiacentrį farmakokinetinį, saugumo ir veiksmingumo tyrimą (HUPK tyrimas). Iš viso su hidroksikarbamidu susijusių nepageidaujamų reiškinių buvo 28 (8,3 %) 9 (28 %) pacientams. Vyravo hematologinis toksiškumas – 21 pranešimas (75 %) apie citopeniją, po to – odos ir poodžio sutrikimai (5 pranešimai; 18 %). 9 mėnesių – 2 metų amžiaus grupėje buvo 19 susijusių atvejų (29,2 %), t. y. didesnė dalis, palyginti su 2–6 metų amžiaus grupe (5 atvejais; 3,4 %) ir 6–16 metų amžiaus grupe (4 atvejais; 3,2 %). Citopenijos, apie kurias pranešta, paprastai buvo pavienės, trumpalaikės ir gerybinės.

Duomenų apie ilgalaikį hidroksikarbamido, skiriamo jaunesniems nei 2 metų vaikams, saugumą šiuo metu nėra.

Pranešimas apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas

Svarbu pranešti apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokiais įtariamas nepageidaujamas reakcijas naudodamiesi [V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema](#).

4.9 Perdozavimas

Simptomai

Pacientų, vartojusių kelis kartus didesnes nei rekomenduojama hidroksikarbamido dozes, grupėje nustatyta ūminio toksinio poveikio gleivinei ir odai atvejų. Stebėtas plaštakų ir pėdų skausmingumas, violetinė eritema ir edema, vėliau pasireiškęs plaštakų ir pėdų odos pleiskanojimas, taip pat intensyvi odos hiperpigmentacija ir sunkus ūminis stomatitas.

Pjautuvo pavidalo ląstelių anemija sergančių pacientų grupėje pavieniais hidroksikarbamido perdozavimo atvejais, kai skirtoji dozė buvo viršyta nuo 2 iki 10 kartų (iki 8,57 kartų didesnė nei didžiausia rekomenduojama dozė – 35 mg/kg per parą) nustatytas kaulų čiulpų slopinimas. Po perdozavimo rekomenduojama keletą savaičių stebėti bendro kraujo tyrimo rezultatus, nes atsistatymas gali būti uždelstas.

Gydymas

Taikant skubų gydymą, atliekamas skrandžio plovimas, vėliau prireikus širdies ir kvėpavimo sistemoms taikoma pagalbinė terapija. Ne mažiau kaip 3 savaites turėtų būti stebimi pacientų gyvybiniai rodikliai, atliekami kraujo ir šlapimo biocheminiai tyrimai, vertinama inkstų ir kepenų veikla ir atliekamas bendrasis kraujo tyrimas. Pacientų būklę gali tekti stebėti ir ilgesnį laiką. Esant būtinybei, turėtų būti atliekamas kraujo perpylimas.

5 FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – antinavikiniai vaistai, kiti antinavikiniai vaistai, ATC kodas – L01XX05.

Veikimo mechanizmas

Hidroksikarbamidas yra per burną vartojamas antinavikinis vaistas.

Nors hidroksikarbamido veikimo mechanizmas dar nevisiškai ištirtas, atrodo, kad ši medžiaga veikia sutrikdydama DNR sintezę, veikdama kaip ribonukleotidų reduktazės inhibitorius, bet nesutrikdydama ribonukleino rūgšties arba baltymo sintezės.

Dėl vieno iš hidroksikarbamido veikimo mechanizmų padidėja HbF koncentracija pjautuvine anemija sergančių pacientų kraujyje. HbF sutrikdo hemoglobino S (HbS, pjautuvo formos ląstelėse esančio hemoglobino) polimerizaciją ir taip neleidžia susidaryti pjautuvo formos raudonosioms kraujo ląstelėms. Atliekant visus klinikinius tyrimus, pavartojus hidroksikarbamido nustatytas reikšmingas HbF koncentracijos padidėjimas, palyginti su jo koncentracija prieš pradedant gydymą.

Neseniai nustatyta, kad hidroksikarbamidas susijęs su azoto oksido susidarymu, o tai leidžia manyti, kad azoto oksidas skatina ciklinės guanozino monofosfatazės (cGMF) gamybą, kuri savo ruožtu aktyvina proteinkinazę ir skatina HbF gamybą. Kiti žinomi hidroksikarbamido farmakologinio poveikio reiškiniai, kurie gali būti naudingi vertinant teigiamą šio vaisto poveikį gydant pjautuvinę anemiją, – tai sumažėjęs neutrofilų kiekis, mažesnis pjautuvo formos ląstelių deformuotumas ir pakitęs raudonųjų kraujo ląstelių kibimas prie endotelio.

Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

Duomenys, patvirtinantys hidroksikarbamido veiksmingumą siekiant sumažinti pjautuvinės anemijos vazookliuzinių komplikacijų riziką vyresniems nei 9 mėnesių vaikams, surinkti atlikus penkis atsitiktinių imčių, kontroliuojamus tyrimus (Charache *et al*, 1995 [tyrimas MSH]; Jain *et al*, 2012, Ferster *et al*, 1996; Ware *et al*, 2015 [TWITCH]), Wang *et al* 2011 [BABY HUG]. Be to, šių pagrindinių tyrimų išvados patvirtintos stebimaisiais tyrimais, įskaitant ilgalaikio tolesnio stebėjimo duomenis.

Daugiacentris hidroksikarbamido poveikio gydant pjautuvinę anemiją tyrimas (MSH)

Tyrimas MSH buvo daugiacentris, atsitiktinių imčių ir dvigubai koduotas tyrimas, kurio metu hidroksikarbamidas buvo lyginamas su placebo gydant pjautuvinę anemiją sergančius suaugusiuosius (tik HbSS genotipo), siekiant sumažinti skausmo krizių dažnumą. Atsitiktinės atrankos būdu į tyrimo grupes buvo įtraukti iš viso 299 dalyviai: 152 – į hidroksikarbamido grupę ir 147 – į atitinkamo placebo grupę. Gydymas hidroksikarbamidu pradėtas nuo nedidelės dozės (15 mg/kg per parą), kuri kas 12 savaičių buvo didinama po 5 mg/kg per parą, kol buvo pasiekta nedidelė kaulų čiulpų supresija, vertinama pagal išsivysčiusią neutropeniją arba trombocitopeniją. Atsistačius kraujo ląstelių skaičiams, gydymas buvo atnaujinamas skiriant 2,5 mg/kg per parą mažesnę nei toksiška vaisto dozę. Tarp hidroksikarbamido ir placebo grupių nustatytas statistiškai reikšmingas skirtumas pagal vidutinį metinio krizių (visų krizių) skaičių (vidutinis skirtumas – 2,80 (95 proc. PI: -4,74; -0,86) ($p = 0,005$)) ir pagal krizes, dėl kurių pacientus teko hospitalizuoti (vidutinis skirtumas – 1,50 (95 proc. PI: -2,58; -0,42) ($p = 0,007$)).

Tyrimas taip pat atskleidė, kad pailgėjo vidutinis laikas nuo gydymo pradžios iki pirmos skausmingos krizės (2,76 mėn. hidroksikarbamido atšakoje plg. su 1,35 mėn. placebo atšakoje ($p = 0,014$), iki antros skausmingos krizės (6,58 mėn. hidroksikarbamido grupėje plg. su 4,13 mėn. placebo grupėje ($p < 0,0024$) ir iki trečios skausmingos krizės (11,9 mėn. hidroksikarbamido grupėje plg. su 7,04 mėn. placebo grupėje ($p = 0,0002$)).

Taip pat hidroksikarbamidą vartojusių pacientų grupėje nustatyta mažiau ūminio krūtinės sindromo atvejų, palyginti su vartojusiais placebo (SR: 0,44; (95 proc. PI: 0,28; 0,68) ($p < 0,001$)). Panašus sumažėjimas nustatytas vertinant kraujo perpylimo, kuris taikomas kaip pakaitinis šios grėsmę gyvybei keliančios ligos gydymo būdas, atvejų skaičius. Vartojant hidroksikarbamidą kepenų arba blužnies sekvestracijos atvejų skaičius buvo ne mažesnis nei vartojant placebo.

Vertinant hidroksikarbamido veikimo mechanizmą, pažymėtina, kad tyrimas MSH taip pat atskleidė, jog hidroksikarbamidu gydytų pacientų grupėse nustatyta statistiškai didesnė HbF koncentracija (vidutinis skirtumas – 3,9 proc. (95 proc. PI: 2,69–5,11 ($p < 0,0001$))) ir hemoglobino koncentracija (vidutinis skirtumas – 0,6 g/dl (95 proc. PI: 0,28–0,92, $p < 0,0014$)) bei mažesnis hemolizės žymenų kiekis. Tyrimo MSH duomenimis, palyginti su placebo grupe, hidroksikarbamido grupėje nustatyta daugiau hematologinio toksinio poveikio, dėl kurio teko sumažinti vaisto dozę, atvejų, bet nenustatyta su neutropenija susijusių infekcijų ir su trombocitopenija susijusių kraujavimo epizodų.

Vaikų populiacija

Persikryžiuojančių grupių tyrimo modelio palyginimas su placebo (Ferster et al, 1996 m.)

Buvo atliktas atsitiktinių imčių, persikryžiuojančių grupių tyrimo modelio tyrimas su 25 vaikais ir jaunais suaugusiaisiais (amžiaus intervalas 2–22 metai), kuriems buvo diagnozuota homozigotinė pjautuvinė anemija ir nustatyta jos sukelta sunki klinikinė būklė (t. y. >3 vazookliuzinės krizės per 12 mėnesių iki įtraukimo į tyrimą ir (arba) praeityje patirtas insultas, ūminis krūtinės sindromas, be pertraukos pasikartojančios krizės arba blužnies sekvestracija). Tyrimo metu naudotas pirminis gydymo rezultatų vertinimo rodiklis buvo hospitalizavimo atvejų skaičius ir trukmė. Atsitiktinės atrankos būdu pacientams buvo paskirta pirma 6 mėnesius vartoti hidroksikarbamidą, tada dar 6 mėnesius – placebo, arba pirma – placebo, tada 6 mėnesius – hidroksikarbamidą. Pacientams skiriama pradinė hidroksikarbamido dozė buvo 20 mg/kg per parą. Jeigu per 2 mėnesius HbF koncentracija pasikeitė mažiau nei 2 proc., dozė buvo didinama iki 25 mg/kg per parą. Pasireiškus toksiniam poveikiui kaulų čiulpams, dozė sumažinta 50 proc.

Tyrimo duomenimis, taikant gydymą hidroksikarbamidu, 16-ai pacientų iš 22 (73 proc.) neprireikė hospitalizacijos dėl skausmingų epizodų, o placebo vartojusių pacientų grupėje tokių pacientų buvo tik 3 iš 22 (14 proc.). Be to, vidutinis ligoninėje praleistas laikas buvo trumpesnis – 5,3 paros hidroksikarbamido grupėje, palyginti su 15,2 paros placebo grupėje. Tyrimo laikotarpiu nemirė nė vienas pacientas. Hidroksikarbamido grupėje nustatyta didesnė HbF koncentracija ir mažesnis absoliutus neutrofilų skaičius. Taip pat, praėjus šešiams gydymo mėnesiams, hidroksikarbamido grupėje hemoglobino koncentracija ir MCV buvo reikšmingai didesni, o trombocitų skaičius ir baltųjų kraujo ląstelių (WBC) kiekis – reikšmingai mažesni. Šio tyrimo rezultatai pateikti 2 ir 3 lentelėse.

2 lentelė. Hospitalizavimo atvejų skaičius ir ligoninėje praleistų dienų skaičius pagal vartotą preparatą (sudėjus abu laikotarpius)(Ferster et al, 1996 m.)

	Hidroksikarbamidas (n = 22)	Placebas (n = 22)
Hospitalizavimo atvejų skaičius		
0	16	3
1	2	13
2	3	2
3	0	3
4	1	0
5	0	1
Ligoninėje praleistų dienų skaičius		
0	16	3
1–10	2	13
>10	4	6
Intervalas	0–19	0–104

3 lentelė. Vidutiniai hematologinių tyrimų rodikliai prieš pradedant gydymą hidroksikarbamidu ir po 6 gydymo mėnesių (Ferster et al, 1996 m.)

	Prieš hidroksikarbamido vartojimą (vidurkis ± SN)	Po hidroksikarbamido vartojimo (vidurkis ± SN)	P reikšmė
Hemoglobinas (Hb) (g/dl)	8,1 ± 0,75	8,5 ± 0,83	Nereikšminga
MCV (fl)	85,2 ± 9,74	95,5 ± 11,57	<0,001
Vidutinė hemoglobino koncentracija eritrocituose (MCHC) (%)	33,0 ± 2,08	32,3 ± 1,12	Nereikšminga
Trombocitai (×10⁹/l)	443,2 ± 189,1	386,7 ± 144,6	Nereikšminga
WBC (×10⁹/l)	12,47 ± 4,58	8,9 ± 2,51	<0,001
HbF (%)	4,65 ± 4,81	15,34 ± 11,3	<0,001
Retikuliocitai (%)	148,6 ± 53,8	102,7 ± 48,5	<0,001

Nedidelių fiksuotų hidroksikarbamido dozių poveikis gydant pjautuvine anemija sergančius vaikus (Jain et al, 2012 m.)

Į atsitiktinių imčių, dvigubai koduotą, placebo kontroliuojamą tyrimą, kuris buvo atliekamas tretinio lygio Indijos ligoninėje, buvo įtraukta 60 vaikų (5–18 metų amžiaus), kuriems per metus tris arba daugiau kartų buvo atliktas kraujo perpylimas arba pasireiškė vazookliuzinės krizės, dėl kurių juos teko hospitalizuoti; atsitiktinės atrankos būdu jiems buvo paskirta fiksuota hidroksikarbamido 10 mg/kg per parą dozė (n = 30) arba atitinkamai placebo dozė (n = 30). Pirminis gydymo rezultatų vertinimo rodiklis buvo vienam pacientui per metus pasireiškusių vazookliuzinių krizių dažnumo sumažėjimas. Antriniai gydymo rezultatų vertinimo rodikliai buvo kraujo perpylimo ir hospitalizavimo dažnumo sumažėjimas ir HbF koncentracijos padidėjimas.

Po 18 gydymo mėnesių tarp hidroksikarbamido ir placebo grupių nustatytas reikšmingas vazookliuzinių krizių skaičiaus skirtumas; vidutinis skirtumas siekė - 9,60 (95 proc. PI: -10,86;-8,34) ($p < 0,00001$). Lyginant hidroksikarbamido ir placebo grupes, taip pat nustatytas reikšmingas kraujo perpylimo kartų skaičiaus skirtumas (vidutinis skirtumas siekė -1,85 (95 proc. PI: -2,18;-1,52) ($p < 0,00001$)), reikšmingas hospitalizavimo kartų skaičiaus skirtumas (vidutinis skirtumas siekė -8,89 (95 proc. PI: -10,04;-7,74) ($p < 0,00001$)) ir reikšmingas hospitalizavimo trukmės skirtumas (vidutinis skirtumas siekė -4,00 paras (95 proc. PI: -4,87; -3,13) ($p < 0,00001$)). Rezultatai pateikti 4 lentelėje.

Atliekant šį tyrimą, hidroksikarbamidu gydytų pacientų grupėse taip pat nustatyta statistiškai reikšmingai didesnė HbF ir Hb koncentracija ir statistiškai reikšmingai mažesnis hemolizės žymenų kiekis.

4 lentelė. Hidroksikarbamido ir placebo grupėse užregistruotų klinikinių reiškinių skaičiaus palyginimas prieš intervenciją ir po jos.

	Hidroksikarbamidas		Placebas			
Reiškinių skaičius vienam pacientui per metus	Prieš	Praėjus 18 mėn.	Prieš	Praėjus 18 mėn.	Preiškė ¹	P reikškė ²
Vazookliuzinės krizės	12,13 ± 8,56	0,6 ± 1,37	11,46 ± 3,01	10,2 ± 3,24	0,10	<0,001
Kraujo perpylimas	2,43 ± 0,69	0,13 ± 0,43	2,13 ± 0,98	1,98 ± 0,82	0,25	<0,001
Hospitalizavimas	10,13 ± 6,56	0,70 ± 1,28	9,56 ± 2,91	9,59 ± 2,94		<0,001

¹ P reikškė hidroksikarbamido ir placebo grupių palyginimui prieš pradedant gydymą.

² P reikškė hidroksikarbamido ir placebo grupių palyginimui praėjus 18 mėnesių.

Veiksmingumas ir saugumas kūdikiams (tyrimas BABY HUG)

BABY HUG buvo III fazės dvigubai koduotas, daugiacentris, atsitiktinių imčių, placebo kontroliuojamas tyrimas, atliktas su 9–18 mėnesių amžiaus kūdikiais. Dvejus metus tiriamieji gavo geriamojo skysto hidroksikarbamido 20 mg/kg per parą nedidinant dozės arba placebo. Iš pradžių kūdikiai buvo stebimi kas 2 savaites dėl nepageidaujamų reiškinių ir laboratorinio toksiškumo, kol buvo patvirtintas dozės toleravimas, vėliau – kas 4 savaites. Pirminiai tyrimo rodikliai buvo blužnies funkcija (kokybinis įsisavinimas atliekant 99mTc blužnies skenavimą) ir inkstų funkcija (glomerulų filtracijos greitis pagal 99mTc-DTPA klirensą). Papildomai buvo vertinamas bendras kraujo tyrimas, HbF, cheminiai profiliai, blužnies funkcijos biomarkeriai, šlapimo osmoliariškumas, neurologinis vystymasis, TCD ultragarsinis tyrimas, augimas ir mutageniškumas. Devyniasdešimt šeši tiriamieji gavo hidroksikarbamido ir 97 – placebo; tyrimą baigė 86 % dalyvių.

Kalbant apie pirmines vertinamąsias baigtis, 19 iš 70 pacientų, kuriems buvo skiriamas hidroksikarbamidas, palyginti su 28 iš 74 pacientų, kurie gavo placebo, suprastėjo blužnies funkcija, o vidutinis DTPA glomerulų filtracijos greičio padidėjimas hidroksikarbamido grupėje, palyginti su placebo grupe, buvo 2 ml/min 1,73 m². Kalbant apie antrines vertinamąsias baigtis, pastebėta, kad: hidroksikarbamido grupės 62 pacientams pasireiškė 177 skausmo atvejai, palyginti su 375 atvejais 75 pacientams placebo grupėje, ir 24 daktilito atvejai 14 pacientų hidroksikarbamido grupėje, palyginti su 123 atvejais 42 pacientams placebo grupėje.

Hidroksikarbamido grupėje hemoglobino ir vaisiaus hemoglobino kiekis padidėjo, palyginti su placebo grupe, o baltųjų kraujo ląstelių skaičius sumažėjo. Vertinamųjų baigčių skirtumas tarp grupių nebuvo statistiškai reikšmingas. Toksiškumas apėmė lengvo ar vidutinio sunkumo neutropeniją.

Pirminio insulto prevencija (tyrimas TWiTCH)

Tyrimas TWiTCH (Transcranial Doppler (TCD) with Transfusions Changing to Hydroxycarbamide (liet. transkranijinė doplerografija (TKD), kai kraujo perpylimai buvo keičiami į gydymą hidroksikarbamidu)) buvo Nacionalinio širdies, plaučių ir kraujo instituto (NHLBI) finansuotas III fazės daugiacentris, atsitiktinių imčių klinikinis tyrimas, kurio metu buvo lyginamas 24 mėnesių trukmės standartinio gydymo (kasmėnesinio kraujo perpylimo) ir kito gydymo būdo (hidroksikarbamido) poveikis gydant 121-ą 4–16 metų amžiaus vaiką, kuriam diagnozuota pjautuvinė anemija ir TKD būdu nustatytas pakitęs kraujotakos greitis (≥ 200 cm/s), kuriam bent 12 mėnesių buvo taikytas ilgalaikis kraujo perpylimas ir kuriam nebuvo nustatyta sunkios vaskulopatijos, dokumentais patvirtinto klinikinio insulto arba praeinančio smegenų išeminio priepuolio. Pagrindinis šio tyrimo tikslas buvo ištirti, ar hidroksikarbamidu galima palaikyti TKD būdu nustatomą kraujotakos greitį po pirminio perpylimų laikotarpio taip pat veiksmingai, kaip ilgalaikiais kraujo perpylimais. Tiriamiesiems, kuriems buvo paskirtas standartinis gydymas ($n = 61$), ir toliau kas mėnesį buvo atliekamas kraujo perpylimas, kad būtų palaikoma 30 proc. arba mažesnė HbS koncentracija, o pacientai, kuriems buvo paskirtas kitas gydymo būdas ($n = 60$), po vidutiniškai 4,5 metų ($\pm 2,8$) trukmės gydymo kraujo perpylimais pradėjo vartoti geriamąjį hidroksikarbamidą po 20 mg/kg per parą, vėliau kiekvienam dalyviui ši dozė buvo didinama iki didžiausios jo toleruojamos dozės. Atliekant šį tyrimą naudotas neprastesnio poveikio tyrimo modelis, o pagrindinė vertinamoji baigtis buvo po 24 mėnesių TKD būdu nustatytas kraujotakos greitis, jį lyginant su vertėmis, nustatytomis prieš pradedant gydymą (įtraukimo į tyrimą metu). Neprastesnį poveikį patvirtinanti riba buvo 15 cm/s. Atlikus pirmąją numatytą tarpinę analizę, buvo patvirtintas neprastesnis gydymo poveikis ir užsakovas nutraukė tyrimą. Galutinis modeliu pagrįstas TKD kraujotakos greitis vaikų, kuriems buvo atliekami standartiniai kraujo perpylimai, grupėje buvo 143 cm/s (95 proc. PI: 140; 146), o vartojusių hidroksikarbamidą grupėje – 138 cm/s (95 proc. PI: 135; 142); skirtumas siekė 4,54 cm/s (95 proc. PI: 0,10; 8,98). Šie rezultatai atitiko neprastesnio poveikio ($p = 8,82 \times 10^{-16}$) ir post hoc pranašumo ($p = 0,023$) kriterijus. Grėsmę gyvybei keliančių neurologinių reiškinių dažnumo skirtumų tarp gydymo grupių nenustatyta. Hidroksikarbamido atsaikoje padidėjęs geležies kiekis organizme sumažėjo labiau, nei kraujo perpylimų atsaikoje – vidutinis feritino koncentracijos serume ($-1\ 805$ ng/ml plg. su -38 ng/ml; $p < 0,0001$) ir geležies koncentracijos kepenyse pokytis buvo didesnis (vidutiniškai $= -1,9$ mg/g plg. su $+2,4$ mg/g kepenų sausosios medžiagos; $p = 0,0011$).

5.2 Farmakokinetinės savybės

Absorbcija

Išgėrus hidroksikarbamido, jis sparčiai absorbuojamas iš virškinimo trakto. Didžiausia koncentracija plazmoje susidaro per 2 valandas, o po 24 val. vaisto koncentracija serume yra faktiškai nulinė. Vėžiu sergančių pacientų organizme biologiškai įsisavinama visa arba beveik visa vaisto dozė.

Vaikams nuo 6 mėnesių iki 18 metų, sergantiems pjautuvine anemija, pavartojus geriamojo hidroksikarbamido geriamojo tirpalo didžiausia koncentracija plazmoje pasiekama per 0–2 valandas. Vidutinė didžiausia koncentracija plazmoje ir AUC didėja proporcingai didėjant dozei.

Atlikus palyginamąjį biologinio įsisavinamumo tyrimą su sveikais suaugusiais savanoriais ($n = 28$), nustatyta, kad 500 mg hidroksikarbamido geriamojo tirpalo dozė yra biologiškai ekvivalentiška referencinei 500 mg kapsulei, tiek didžiausios koncentracijos, tiek ploto po kreive požiūriu. Išgėrus hidroksikarbamido geriamojo tirpalo, laikas iki didžiausios koncentracijos susidarymo buvo statistiškai reikšmingai trumpesnis, nei išgėrus referencinę 500 mg kapsulę (0,5 val. plg. su 0,75 val., $p = 0,0467$), o tai rodo, kad geriamasis tirpalas absorbuotas greičiau.

Atliekant tyrimą su pjautuvine anemija sergančiais vaikais, vartojant skystosios formos ir kapsulės farmacinės formos preparatus, plotas po kreive, didžiausia koncentracija ir pusinės eliminacijos laikas buvo panašūs. Didžiausias farmakokinetinių charakteristikų skirtumas buvo trumpesnio laiko iki didžiausios koncentracijos susidarymo išgėrus skystosios farmacinės formos (palyginti su kapsule) tendencija, bet šis skirtumas nebuvo statistiškai reikšmingas (0,74 val. plg. su 0,97 val., $p = 0,14$).

Pasiskirstymas

Hidroksikarbamidas sparčiai pasiskirsto visame žmogaus kūne, patenka į likvorą, jo randama peritoniniame skystyje ir pilvo ertmėje susikaupusiame ascito skystyje, jis koncentruojasi leukocituose ir eritrocituose. Apytikris hidroksikarbamido pasiskirstymo tūris maždaug atitinka bendrąjį kūno vandens tūrį. Hidroksikarbamido pasiskirstymo tūris jo pavartojus per burną apytiksliai lygus bendrajam kūno vandens tūriui: nustatytos pasiskirstymo tūrio suaugusiųjų organizme vertės svyruoja nuo 0,48 iki 0,90 l/kg, o nustatytas populiacinis pasiskirstymo tūrio vaikų organizme įvertis siekia 0,7 l/kg. Kokia hidroksikarbamido dalis jungiasi su baltymais, nežinoma.

Biotransformacija

Atrodo, kad nitroksilas, susijusi karboksilinė rūgštis ir azoto oksidas yra hidroksikarbamido metabolitai. Nustatyta, kad šlapalas taip pat yra hidroksikarbamido metabolitas. Esant 30 μM , 100 μM ir 300 μM hidroksikarbamido koncentracijai, žmogaus kepenų mikrosomų citochromo P450 izofermentai jo nemetabolizuoja in vitro. Esant 10–300 μM koncentracijai, hidroksikarbamidas neskatinama rekombinantinio žmogaus P glikoproteino (P-gp) in vitro ATPazės aktyvumo, o tai rodo, kad hidroksikarbamidas nėra P-gp substratas. Taigi, tuo pat metu vartojant hidroksikarbamidą ir medžiagas, kurios yra citochromo P450 izofermentų arba P-gp substratai, neturėtų būti jokios sąveikos.

Eliminacija

Bendrasis hidroksikarbamido klirensas iš pjautuvine anemija sergančių suaugusių pacientų organizmo yra 0,17 l/h/kg. Atitinkama vertė vaikų populiacijoje buvo panaši – 0,22 l/h/kg.

Reikšminga hidroksikarbamido frakcija pašalinama iš organizmo veikiant su inkstais nesusijusiems (daugiausia su kepenimis susijusiems) mechanizmomis. Jeigu inkstų veikla nesutrikusi, į suaugusiųjų šlapimą nepakitusio vaisto forma patenka maždaug 37 proc. išgertos dozės. Į vaikų šlapimą nepakitusia forma išsiskyrė maždaug 50 proc. hidroksikarbamido.

Gydant vėžiu sergančius suaugusius pacientus, hidroksikarbamido pusinės eliminacijos laikas buvo maždaug 2–3 valandos. Vaikams, sergantiems pjautuvine anemija, vidutinis pusinės eliminacijos laikas buvo 3,9 val.

Senyvi pacientai

Nors nėra duomenų, kuriais remiantis būtų galima įrodyti, kad paciento amžius turi įtakos hidroksikarbamido farmakokinetikos ir farmakodinamikos ryšiui, senyvi pacientai gali būti jautresni šio vaisto poveikiui, todėl reikėtų apsvarstyti galimybę gydymą pradėti nuo mažesnės pradinės dozės ir atsargiau didinti vaisto dozę. Rekomenduojama atidžiai stebėti pacientų kraujo parametrus (žr. 4.2 skyrių).

Sutrikusi inkstų veikla

Kadangi šis vaistas pašalinamas iš organizmo per inkstus, gydant pacientus, kurių inkstų veikla sutrikusi, reikėtų įvertinti galimybę skirti mažesnę hidroksikarbamido dozę. Atliekant atvirą vienos dozės tyrimą su pjautuvine anemija sergančiais suaugusiais pacientais, buvo vertinama inkstų funkcijos įtaka hidroksikarbamido farmakokinetikai. Pacientai, kurių inkstų veikla buvo nepakitusi ($\text{KrKl} > 90 \text{ ml/min.}$), pacientai, kurie turėjo lengvą ($\text{KrKl} 60\text{--}89 \text{ ml/min.}$), vidutinio sunkumo ($\text{KrKl} 30\text{--}59 \text{ ml/min.}$) ir sunkių ($\text{KrKl} 15\text{--}29 \text{ ml/min.}$) inkstų veiklos sutrikimų, ir pacientai, sergantys galutinės stadijos inkstų liga ($\text{KrKl} < 15 \text{ ml/min.}$), vartojo po vieną 15 mg/kg kūno svorio hidroksikarbamido dozę. Pacientų, kurių KrKl buvo mažesnis nei 60 ml/min., arba galutinės stadijos inkstų liga sergančių pacientų organizme vidutinė hidroksikarbamido ekspozicija buvo maždaug 64 proc. didesnė nei pacientų, kurių inkstų veikla buvo nepakitusi, organizme.

Pacientams, kurių $\text{KrKl} < 60 \text{ ml/min.}$, rekomenduojama skirti 50 proc. mažesnę pradinę dozę (žr. 4.2 ir 4.3 skyrius).

Rekomenduojama atidžiai stebėti šių pacientų kraujo parametrus.

Sutrikusi kepenų veikla

Nėra duomenų, kuriais būtų galima pagrįsti konkrečias rekomendacijas dėl dozės koregavimo pacientams, kurių kepenų veikla sutrikusi, bet, saugumo sumetimais, hidroksikarbamidą draudžiama vartoti pacientams, kuriems yra sunkių kepenų veiklos sutrikimų (žr. 4.3 skyrių). Rekomenduojama atidžiai stebėti pacientų, kurių kepenų veikla sutrikusi, kraujo parametrus.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Ikiklinikiniais toksiškumo tyrimais nustatytas dažniausias hidroksikarbamido toksinis poveikis – žiurkių, šunų ir beždžionių kaulų čiulpų supresija. Kai kurių rūšių gyvūnams taip pat nustatytas toksinis poveikis širdies ir kraujagyslių sistemai ir hematologiniams rodikliams. Atliekant tyrimus su beždžionėmis, taip pat nustatyta limfoidinio audinio atrofijos bei plonojo ir storio žarnyno degeneracijos atvejų. Be to, toksikologiniais tyrimais nustatyta žiurkių sėklidžių atrofijos su sumažėjusia spermatogeneze ir sumažėjusiu spermatozoidų skaičiumi bei pelių sumažėjusio sėklidžių svorio ir sumažėjusio spermatozoidų skaičiaus atvejų. Atliekant tyrimus su šunimis, nustatyta grįžtamojo spermatogenezės nutraukimo atvejų.

Hidroksikarbamidas neabejotinai turi genotoksinį poveikį ir, nors įprastų ilgalaikio kancerogeniškumo tyrimų neatlikta, manoma, kad hidroksikarbamidas turi kancerogeninį poveikį visų rūšių gyvūnams, o tai reiškia, kad gali kelti vėžio riziką žmonėms.

Atlikus hidroksikarbamido tyrimus su vaikingomis patelėmis jų gestacijos laikotarpiu, nustatyta hidroksikarbamidas prasiskverbia pro placentos barjerą. Panašiomis į žmonėms skirtas dozėmis naudojamo hidroksikarbamido embriotoksiškumas, kuris pasireiškė sumažėjusiu vaisiaus gyvybingumu, mažesniu gyvos vados dydžiu ir sulėtėjusiu vystymusi, nustatytas įvairių rūšių gyvūnams, įskaitant peles, žiurkėnus, kates, šunis ir beždžiones. Teratogeninis poveikis pasireiškė daliniu kaukolės kaulų sukaulėjimu, akiduobių nebuvimu, hidrocefalija, dvinarium krūtinkauliu ir trūkstamais juosmens srities stuburo slanksteliais.

Po 60 mg/kg kūno svorio (maždaug dvigubai daugiau už rekomenduojamą įprastą didžiausią dozę žmonėms) naudotas hidroksikarbamidas žiurkių patinams sukėlė sėklidžių atrofiją, spermatogenezės sumažėjimą ir reikšmingą gebėjimo apvaisinti pateles sumažėjimą.

Taigi, hidroksikarbamidas sukelia patologijas kelių rūšių bandomiesiems gyvūnams ir kenkia tiek patinų, tiek patelių reprodukcijai.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Ksantano lipai (E415)
Sukralozė (E955)
Braškių aromatinė medžiaga
Metilo parahidroksibenzoatas (E218)
Natrio hidroksidas (E524)
Išgrynintas vanduo

6.2 Nesuderinamumas

Duomenys nebūtinai.

6.3 Tinkamumo laikas

2 metai.
Pirmąkart atidarius – 12 savaičių.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikyti šaldytuve (2 °C –8 °C).

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

III tipo gintaro spalvos stiklo buteliukas, uždengtas saugiu vaikų sunkiai atidaromu uždoriu (DTPE su vidiniu akyto polietileno sluoksniu), kuriame yra 150 ml geriamojo tirpalo.

Kiekvienoje pakuotėje yra vienas buteliukas, MTPE buteliuko adapteris ir 2 iš pagaminti dozavimo švirkštai (švirkštas sugraduotas iki 3 ml, ir švirkštas sugraduotas iki 10 ml).

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti

Saugus tvarkymas

Visi hidroksikarbamidą tvarkantys asmenys turėtų nusiplauti rankas prieš sugirdydami vaistą ir jo sugirdę pacientui. Siekiant sumažinti sąlyčio su vaistu riziką, tvarkant hidroksikarbamidą, tėvams ir pacientus slaugantiems asmenims reikėtų dėvėti vienkartinės pirštines. Prieš vartojant vaistinį preparatą, buteliuko negalima kratyti, kad jame būtų kuo mažiau burbuliukų.

Būtina imtis visų priemonių, kad hidroksikarbamido nepatektų ant odos ar gleivinės. Hidroksikarbamidui patekus ant odos ar gleivinės, tą vietą reikia nedelsiant kruopščiai nuplauti muilu ir vandeniu. Išlietą vaistą būtina nedelsiant išvalyti.

Nėščiosioms, pastoti planuojančioms arba žindančioms moterims tvarkyti hidroksikarbamido negalima.

Tėvus, pacientus ir juos slaugančius asmenis reikėtų informuoti, kad hidroksikarbamidą reikia laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje. Atsitiktinai nurijęs šio vaisto, vaikas gali mirti.

Laikykite buteliuką sandariai uždarytą, kad vaistinis preparatas būtų apsaugotas ir pavojus netyčia išlieti vaistinį preparatą būtų kuo mažesnis.

Švirkštus reikėtų praskalauti ir išplauti šaltu arba šiltu vandeniu ir visiškai išdžiovinti iki naudojant juos kitą kartą. Švirkštus laikykite higieniškoje vietoje kartu su vaistiniu preparatu.

Atliekų tvarkymas

Hidroksikarbamidas yra citotoksiškas. Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

Lipomed GmbH
Hegenheimer Strasse 2
79576 Weil am Rhein
Vokietija

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/19/1366/001

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data: 2019 m. liepos 01 d.

Paskutinio perregistravimo data: 2024 m. gegužės 16 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<https://www.ema.europa.eu>.

II PRIEDAS

- A. GAMINTOJAS, ATSAKINGAS UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI , SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

A. GAMINTOJAS, ATSAKINGAS UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

Gamintojo, atsakingo už serijų išleidimą, pavadinimas ir adresai

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

Lipomed GmbH
Hegenheimer Strasse 2
79576 Weil am Rhein
Vokietija

Su pakuote pateikiamame lapelyje nurodomas gamintojo, atsakingo už konkrečios serijos išleidimą, pavadinimas ir adresas.

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

Riboto išrašymo receptinis vaistinis preparatas (žr. I priedo [preparato charakteristikų santraukos] 4.2 skyrių).

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

• Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai (PASP)

Šio vaistinio preparato PASP pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatyta Sąjungos referencinių datų sąrašė (EURD sąrašė), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje.

D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, ŠKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

• Rizikos valdymo planas (RVP)

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
 - kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.
- ### **• Papildomos rizikos mažinimo priemonės**

Prieš pateikdamas Xromi kiekvienos valstybės narės rinkai, registruotojas privalo susitarti su nacionaline kompetentinga institucija dėl mokomosios programos turinio ir formos, įskaitant komunikacijos priemones, platinimo sąlygas ir kitus programos aspektus.

Mokomąją programą siekiama užtikrinti saugų ir veiksmingą vaistinio preparato vartojimą, kuo labiau sumažinti toliau aprašytą riziką ir sumažinti Xromi sukeltų nepageidaujamų reakcijų.

Registruotojas privalo užtikrinti, kad kiekvienoje šalyje, kurioje prekiaujama Xromi, visi sveikatos priežiūros specialistai, kurie numato skirti ir naudoti šį vaistą savo pacientams gydyti, ir pacientai (juos slaugantys asmenys), kurie numato vartoti šį vaistą, galėtų gauti arba gautų tokį mokomosios medžiagos rinkinį, kuris bus platinamas per profesines organizacijas:

- gydytojui skirtą mokomąją medžiagą;
- pacientui skirtą informacijos rinkinį.

Gydytojui skirtoje mokomojoje medžiagoje turėtų būti:

- preparato charakteristikų santrauka;
- vadovas sveikatos priežiūros specialistams.

Sveikatos priežiūros specialistams skirtame vadove privalo būti tokia pagrindinė informacija:

- indikacija, informacija apie vaisto dozavimą ir dozių koregavimą;
- saugaus Xromi tvarkymo taisyklių aprašymas, įskaitant informaciją apie gydymo klaidų naudojant du skirtingus dozavimo švirkštus riziką;
- įspėjimai dėl svarbių pavojų, kurie siejami su Xromi vartojimu:
 - o informacija apie pacientų, kurie vartojo kapsules ir tabletes, perėjimą prie gydymo skystos farmacinės formos preparatu;
 - o perspėjimas dėl būtinybės naudoti tinkamą kontracepcijos metodą;
 - o perspėjimas dėl pavojaus vyrų ir moterų vaisingumui, potencialaus pavojaus vaisiui ir pavojaus žindymo metu;
 - o informacija apie šalutinių vaisto reakcijų valdymą

Pacientui skirtame informacijos rinkinyje turėtų būti:

- informacinis lapelis pacientui;
- pacientui ir (arba) jį slaugančiam asmeniui skirtas vadovas.

Pacientui ir (arba) jį slaugančiam asmeniui skirtame vadove privalo būti tokia pagrindinė informacija:

- indikacija,
- instrukcija, kaip tinkamai ir saugiai vartoti preparatą, įskaitant aiškius nurodymus dėl dviejų skirtingų dozavimo švirkštų naudojimo, kad būtų išvengta gydymo klaidų pavojaus;
- perspėjimas dėl būtinybės naudoti tinkamą kontracepcijos metodą;
- perspėjimas dėl pavojaus vyrų ir moterų vaisingumui, potencialaus pavojaus vaisiui ir pavojaus žindymo metu;

III PRIEDAS
ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

A. ŽENKLINIMAS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

DĖŽUTĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Xromi 100 mg/ml geriamasis tirpalas
hidroksikarbamidas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Viename tirpalo mililitre yra 100 mg hidroksikarbamido.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje taip pat yra: metilo parahidroksibenzoato (E218). Daugiau informacijos pateikta pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Geriamasis tirpalas.

Buteliukas
Buteliuko adapteris
3 ml ir 10 ml dozavimo švirkštai.

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną.
Vartoti kaip nurodyta gydytojo, naudojant pridedamus dozavimo švirkštus.
Nekratyti buteliuko.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

Citotoksiškas. Ruoškite vaistą atsargiai.

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki:

Pirmąkart atidarius – išmesti po 12 savaičių.

Atidarymo data: _____

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti šaldytuve.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

Nesuvartotą vaistą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

Lipomed GmbH
Hegenheimer Strasse 2
79576 Weil am Rhein
Vokietija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/19/1366/001

13. SERIJOS NUMERIS

Serija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Xromi

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS
--

PC
SN
NN

INFORMACIJA ANT VIDINĖS PAKUOTĖS

BUTELIUKO ETIKETĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Xromi 100 mg/ml geriamasis tirpalas
hidroksikarbamidas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Viename tirpalo mililitre yra 100 mg hidroksikarbamido.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje taip pat yra: metilo parahidroksibenzoato (E218). Daugiau informacijos pateikta pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Geriamasis tirpalas.

150 ml

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

Vartoti per burną.

Vartoti kaip nurodyta gydytojo, naudojant pridedamus dozavimo švirkštus.

Nekratyti.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŲS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

Citotoksiškas. Ruoškite vaistą atsargiai.

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki:

Pirmąkart atidarius – išmesti po 12 savaičių.

Atidarymo data: _____

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti šaldytuve.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

Nesuvartotą vaistą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

Lipomed GmbH
Hegenheimer Strasse 2
79576 Weil am Rhein
Vokietija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/19/1366/001

13. SERIJOS NUMERIS

Serija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU****17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS****18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS**

B. PAKUOTĖS LAPELIS

Pakuotės lapelis: informacija vartotojui

Xromi 100 mg/ml geriamasis tirpalas hidroksikarbamidas

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Xromi ir kam jis vartojamas?
2. Kas žinotina prieš vartojant Xromi
3. Kaip vartoti Xromi
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Xromi
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra Xromi ir kam jis vartojamas

Xromi sudėtyje yra hidroksikarbamido – medžiagos, kuri slopina kai kurių ląstelių augimą ir dauginimąsi kaulų čiulpuose. Dėl tokio poveikio kraujotakoje sumažėja raudonųjų, baltųjų ir kraujo krešėjimą užtikrinančių kraujo ląstelių. Sergant pjautuvine anemija, hidroksikarbamidas taip pat padeda išvengti, kad raudonosios kraujo ląstelės neįgautų neįprasto pjautuvo formos. Pjautuvinė anemija yra paveldimas kraujodaros sutrikimas, kuris pažeidžia disko formos raudonąsias kraujo ląsteles.

Kai kurios ląstelės pakinta, sukieta ir įgauna pusmėnulio arba pjautuvo formą, dėl to pacientui išsivysto mažakraujystė.

Be to, pjautuvo formos ląstelės užstringa kraujagyslėse, taip sustabdydamos kraujo tekėjimą. Tai gali sukelti ūmines skausmo krizes ir organų pažeidimus.

Xromi skiriamas vyresniems nei 9 mėnesių pacientams, siekiant išvengti pjautuvinės anemijos sukiamų užsikimšusių kraujagyslių komplikacijų. Xromi sumažins skausmingų krizių skaičių ir poreikį dėl ligos hospitalizuoti pacientą.

2. Kas žinotina prieš vartojant Xromi

Xromi vartoti draudžiama

- jeigu yra alergija hidroksikarbamidui arba bet kuriai pagalbinei Xromi medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje);
- sergant sunkia kepenų liga;
- sergant sunkia inkstų liga;
- sumažėjus raudonųjų, baltųjų arba kraujo krešėjimą užtikrinančių kraujo ląstelių gamybai (esant vadinamajai mielosupresijai), kaip aprašyta 3 skyriaus „Kaip vartoti Xromi“ dalyje „Tollesni veiksmai užbaigus gydymą“;
- nėštumo arba žindymo laikotarpiu (žr. skyrių „Nėštumas, žindymo laikotarpis ir vaisingumas“);
- vartojant antiretrovirusinius vaistus nuo AIDS sukeliančio žmogaus imunodeficito viruso (ŽIV) infekcijos.

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Tyrimai ir patikrinimai

Jūsų gydytojas atliks kraujo tyrimus, kad galėtų:

- patikrinti kraujo ląstelių skaičių Jūsų kraujyje prieš pradedant gydymą Xromi ir gydymo šiuo vaistu laikotarpiu;
- stebėti kepenų veiklą prieš pradedant gydymą Xromi ir gydymo šiuo vaistu laikotarpiu;
- stebėti inkstų veiklą prieš pradedant gydymą Xromi ir gydymo šiuo vaistu laikotarpiu.

Pasitarkite su gydytoju, vaistininku arba slaugytoju, prieš pradėdami vartoti Xromi

- jeigu jaučiate stiprų nuovargį, silpnumą ir dusulį, nes tai gali būti raudonųjų kraujo ląstelių trūkumo (mažakraujystės) simptomai;
- jeigu lengvai pradeda kraujuoti arba Jums lengvai susidaro kraujosruvos, nes tai gali būti sumažėjusio kraujo ląstelių trombocitų skaičiaus simptomai;
- jeigu sergate kepenų liga (gali prireikti papildomo stebėjimo);
- jeigu sergate inkstų liga (gali būti pakoreguota vaisto dozė);
- jeigu turite kojų opų;
- jeigu jums nustatytas vitamino B12 arba folato trūkumas;
- jeigu jums anksčiau buvo taikyta spindulinė terapija ar chemoterapija arba šiuo metu vartojate bet kokius kitus vėžiui gydyti, ypač interferono terapiją.

Jeigu Jūs nesate tikri, ar kuris nors iš pirmiau minėtų teiginių taikytinas Jums, prieš vartodami Xromi, pasitarkite su savo gydytoju arba vaistininku.

Xromi vartojimo metu nedelsdami pasitarkite su gydytoju

- jei jaučiate nuovargį, dusulį, nepaaiškinamą mėlynių atsiradimą ar kraujavimą, kurie gali būti antrinės leukemijos simptomai. Buvo gauta pranešimų apie antrinės leukemijos atvejus pacientams, kurie ilgą laiką gydė hidroksikarbamidu kai kurių rūšių kraujo vėžį (mieloproliferacinius sutrikimus, pvz., policitemiją);
- jei turite opų, kurios gali būti odos kraujagyslių toksinio poveikio simptomai. Odos vaskulitinis toksiškumas – tai odos pažeidimai, apie kuriuos buvo pranešta pacientams, sergantiems kai kurių rūšių kraujo vėžiu (mieloproliferaciniais sutrikimais), gydymo hidroksikarbamidu metu, dažniausiai pacientams, kuriems anksčiau buvo taikytas arba šiuo metu taikomas gydymas interferonu;
- jei pastebėjote įtartinų odos pokyčių, pavyzdžiui, naujų dėmių ar turimų strazdanų ar apgamų pakitimų, kurie gali būti odos vėžio simptomai. Gauta pranešimų apie pacientams, kuriems taikytas ilgalaikis gydymas hidroksikarbamidu, nustatytus odos vėžio atvejus. Gydymo Xromi laikotarpiu ir nutraukus gydymą šiuo vaistu, Jūs turėtumėte saugoti savo odą nuo saulės spindulių ir reguliariai ją apžiūrėti. Įprastinių tolesnio stebėjimo vizitų metu Jūsų gydytojas taip pat apžiūrės Jūsų odą;
- jei vartodami hidroksikarbamidą pajuntate nuolatinius akių simptomus, pavyzdžiui, akių paraudimą ir skausmą, jautrumą šviesai ir (arba) regėjimo susilpnėjimą, nedelsdami kreipkitės į gydytoją, nes tai gali reikšti retą, bet sunkią akių ligą – limbinių kamieninių ląstelių trūkumą. Taip pat žr. 4 skyrių.

Vaikai

Neduokite šio vaisto 9 mėnesių ir jaunesniems vaikams, nes mažai tikėtina, kad šis vaistas saugus tokiems pacientams.

Kiti vaistai ir Xromi

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

Visų pirma pasakykite savo gydytojui, slaugytojui arba vaistininkui, jeigu:

- Jums taikomas gydymas kitais mielosupresiniais vaistais (vaistais, kurie slopina raudonųjų, baltųjų arba kraujo krešėjimą užtikrinančių kraujo ląstelių gamybą);
- Jums taikoma spindulinė terapija arba chemoterapija;
- Jums taikomas gydymas vaistais nuo vėžio, ypač gydymas interferonu – vartojant kartu su Xromi, didėja šalutinio poveikio, kaip antai mažakraujystės, rizika;
- Jums taikomas gydymas antiretrovirusiniais vaistais (vaistais, kurie slopina arba naikina retrovirusus, pvz., ŽIV virusus), pvz., didanozinu, stavudinu ir indinaviru (gali sumažėti baltųjų kraujo ląstelių skaičius);
- Jūs skiepijami gyvosiomis vakcinomis, pvz., nuo tymų, kiaulytės, raudonukės (MMR) ir vėjaraupių;
- gliukozės kiekiui kraujyje nustatyti naudojamas nuolatinio gliukozės stebėjimo (NGS) matuoklis (hidroksikarbamidas gali klaidingai padidinti tam tikrų NGS sistemų gliukozės jutiklio rezultatus ir dėl to gali būti sukelta hipoglikemija (mažas gliukozės kiekis kraujyje), jei gliukozės jutiklio rezultatais remiamasi skiriant insulino dozę).

Nėštumas, žindymo laikotarpis ir vaisingumas

Nepasitarę su gydytoju, nevartokite Xromi, jeigu planuojate susilaukti kūdikio. Tai taikytina tiek vyrams, tiek moterims. Xromi gali pakenkti spermai ir kiaušialąstėms.

Xromi draudžiama vartoti nėštumo metu. Jei įmanoma, Xromi vartojimą reikėtų nutraukti likus 3-6 mėnesiams iki pastojimo.

Jeigu manote, kad galbūt esate nėščia, nedelsdama kreipkitės į savo gydytoją.

Prieš gydymą Xromi, gydymo laikotarpiu ir jam pasibaigus Jūs ir Jūsų partneris turite naudoti veiksmingus kontracepcijos metodus. Baigus gydymą Xromi, veiksmingus kontracepcijos metodus būtina naudoti mažiausiai 6 mėnesius moterims ir 3 mėnesius vyrams.

Xromi vartojantiems pacientams vyrams: jeigu Jūsų partnerė pastotų arba planuoja pastoti, Jūsų gydytojas aptars su Jumis galimą tolesnio Xromi vartojimo naudą ir keliamą riziką.

Veiklioji Xromi medžiaga hidroksikarbamidas išsiskiria į motinos pieną. Vartojant Xromi negalima žindyti. Pasitarkite su savo gydytoju arba vaistininku.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Xromi gali sukelti mieguistumą. Jums negalima vairuoti ir valdyti mechanizmų, nebent įsitikintumėte, kad šis vaistas neturi poveikio Jūsų būsenai ir Jūs aptarėte tai su savo gydytoju.

Xromi sudėtyje yra metilo parahidroksibenzoato (E218)

Xromi sudėtyje yra metilo parahidroksibenzoato (E218), kuris gali sukelti alerginių reakcijų, kurios gali būti uždelstos.

3. Kaip vartoti Xromi

Visada vartokite šį vaistą tiksliai, kaip nurodė gydytojas arba vaistininkas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

Xromi gali paskirti tik gydytojas specialistas, turintis kraujo sutrikimų gydymo patirties.

- Kai vartosite Xromi, gydytojas reguliariai atliks Jūsų kraujo tyrimus. Šie tyrimai bus atliekami siekiant patikrinti Jūsų kraujo ląstelių skaičių ir tipą bei patikrinti Jūsų kepenų ir inkstų veiklą.
- Atsižvelgiant į Jūsų vartojamą vaisto dozę, šie tyrimai gali būti atliekami iš pradžių kartą per mėnesį, vėliau – kas 2-3 mėnesius.
- Atsižvelgdamas į šių tyrimų rezultatus, gydytojas gali pakoreguoti Jums paskirtą Xromi dozę.

Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką. Įprastinė pradinė dozė suaugusiems, paaugliams ir vyresniems nei 9 mėnesių vaikams yra 15 mg/kg kartą per parą, o įprastinė palaikomoji dozė – 20–25 mg/kg. Tinkamą Xromi dozę Jums paskirs Jūsų gydytojas. Kartais gydytojas gali pakeisti Jums paskirtą Xromi dozę, pvz., atsižvelgdamas į įvairių tyrimų rezultatus. Jeigu nesate tikri, kiek vaisto Jums reikia išgerti, visada klauskite savo gydytojo arba slaugytojo.

Xromi vartojimas su maistu ir gėrimais

Jūs galite vartoti šį vaistą valgio metu arba pavalgę, bet kuriuo paros metu. Vis dėlto, kiekvieną dieną vaistą turėtumėte vartoti nuosekliai, tuo pačiu pasirinktu būdu ir paros metu.

Vartojimas senyviems pacientams

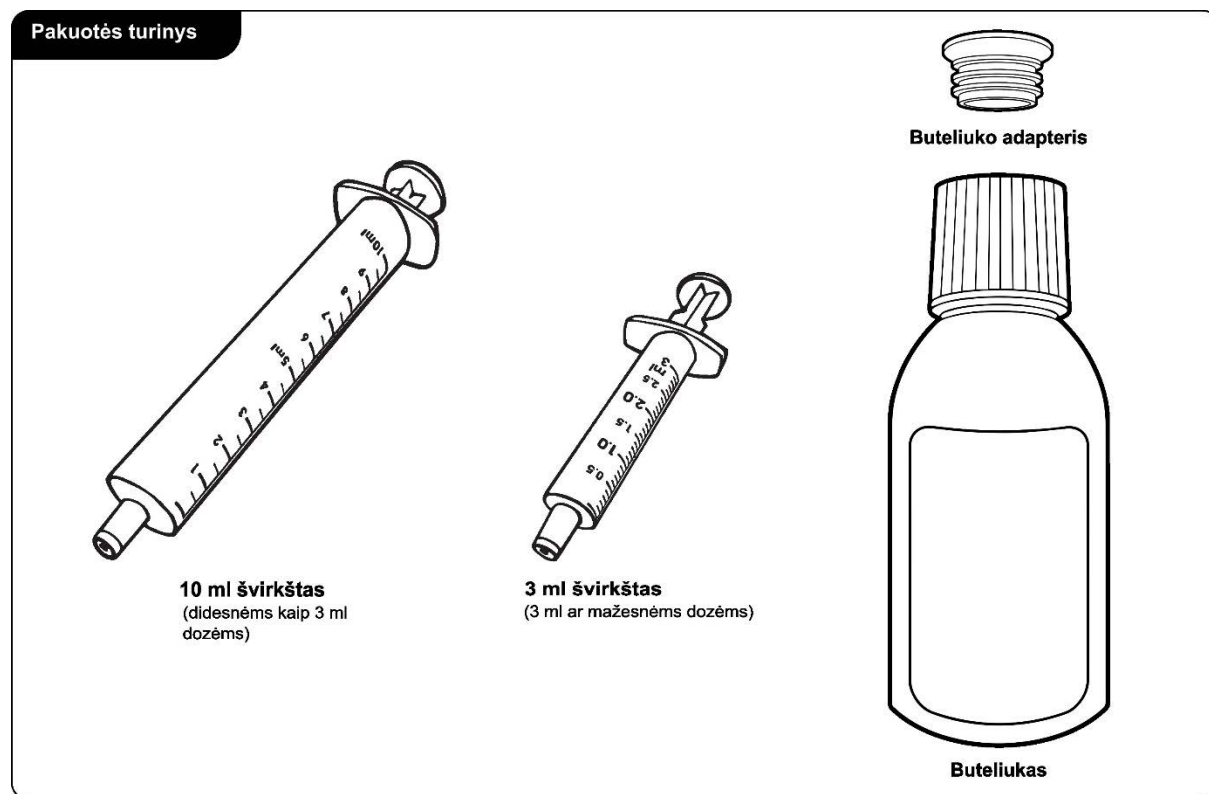
Jūs galite būti jautresni Xromi poveikiui ir Jūsų gydytojui gali tekti paskirti Jums mažesnę vaisto dozę.

Jeigu sergate inkstų liga

Jūsų gydytojui gali tekti paskirti Jums mažesnę vaisto dozę. Jeigu sergate sunkia inkstų liga, Jums negalima vartoti Xromi.

Vaisto tvarkymas

Jūsų turimoje Xromi pakuotėje yra buteliukas su vaistu, dangtelis, buteliuko adapteris ir du dozavimo švirkštai (3 ml ir 10 ml švirkštas). Vartodami šį vaistą, visada naudokite pridedamus švirkštus.



Svarbu, kad Jums paskirtą vaistą vartotumėte naudodami tinkamą dozavimo švirkštą. Jūsų gydytojas arba vaistininkas patars Jums, kurį švirkštą naudoti, atsižvelgiant į paskirtą vaisto dozę.

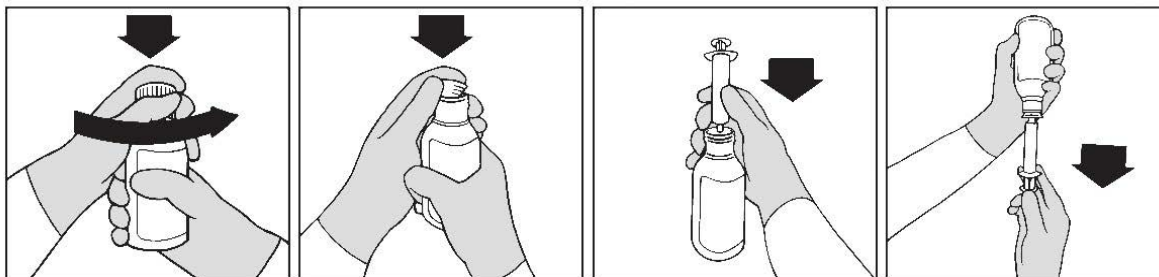
Mažesnis 3 ml švirkštas, sužymėtas nuo 0,5 ml iki 3 ml, skirtas pamatuoti 3 ml ir mažesnes dozes. Šį švirkštą turėtumėte naudoti, jeigu visas vaisto kiekis, kurį turite išgerti, yra 3 ml arba mažiau (kiekviena 0,1 ml padala atitinka 10 mg hidroksikarbamido).

Didesnis 10 ml švirkštas, sužymėtas nuo 1 ml iki 10 ml, skirtas pamatuoti didesnes nei 3 ml dozes. Šį švirkštą turėtumėte naudoti, jeigu visas vaisto kiekis, kurį turite išgerti, yra daugiau nei 3 ml (kiekviena 0,5 ml padala atitinka 50 mg hidroksikarbamido).

Jeigu Jūs esate paciento tėvai arba jį slaugantys asmenys, kurie jam girdys šį vaistą, prieš duodami vaisto pacientui ir jį sugirdę, nusiplaukite rankas. Nedelsdami išvalykite išlietą vaistą. Siekiant sumažinti tiesioginio sąlyčio su vaistu riziką, tvarkant Xromi, reikėtų dėvėti vienkartinės pirštines. Nekratykite buteliuko prieš vartodami vaistą, kad jame būtų kuo mažiau oro burbuliukų.

Xromi patekus į akis, ant odos ar gleivinės, tą vietą reikia nedelsiant kruopščiai nuplauti muilu ir vandeniu.

Vartojant vaistą, reikia laikytis toliau išdėstytų nurodymų.



1. Prieš ruošdami Xromi, užsidėkite vienkartinės pirštines.
2. Nuimkite dangtelį (**1 pav.**) ir, tvirtai spausdami, įstatykite adapterį į buteliuko kaklelį; palikite jį ten, kad galėtumėte pritraukti vaisto ir ateityje (**2 pav.**).
3. Įstatykite dozavimo švirkštą į adapteryje esančią skylutę (**3 pav.**). Jūsų gydytojas arba vaistininkas patars Jums, kurį švirkštą naudoti – 3 ml ar 10 ml švirkštą– kad galėtumėte pamatuoti tinkamą vaisto dozę.
4. Apverskite buteliuką (**4 pav.**).
5. Patraukite švirkšto stūmoklį, kad į švirkštą pritrauktumėte vaisto iš buteliuko. Traukite stūmoklį iki tos padalos, kuri atitinka paskirtą vaisto dozę (**4 pav.**). Jeigu nesate tikri, kiek vaisto reikia pritraukti švirkštu, visada teiraukitės savo gydytojo arba slaugytojo.
6. Atverskite buteliuką ir atsargiai išimkite švirkštą iš adapterio, laikydami švirkštą už cilindro, o ne už stūmoklio.
7. Atsargiai įdėkite švirkšto viršūnę sau į burną ir nukreipkite jį į žando vidų.
8. Iš lėto ir švelniai stumkite stūmoklį, kad vaistas palengva sutekėtų į žando vidų ir jį nurykite. Stipriai NESPAUSKITE stūmoklio ir nešvirkškite vaisto į galinę burnos dalį ar gerklę, nes galite užspringti.
9. Ištraukite švirkštą iš savo burnos.
10. Nurykite geriamojo tirpalo dozę, tada užsigerkite trupučiu vandens, kad burnoje neliktų vaisto.
11. Vėl užsukite buteliuką dangteliu, jame palikdami įstatytą adapterį. Įsitikinkite, kad dangtelis sandariai užsuktas.
12. Išplaukite švirkštą šaltu arba šiltu vandeniu iš čiaupo ir gerai išskalaukite. Palaikykite švirkštą po vandens srove ir kelis kartus ištraukite ir sustumkite stūmoklį, kad išsiplautų švirkšto vidus. Prieš naudojant švirkštą kitai dozei pamatuoti, jis turi visiškai išdžiūti. Švirkštą laikykite higieniškoje vietoje kartu su vaistu.

Kaskart vartojant vaistą, laikykitės pirmiau pateiktos instrukcijos, kaip nurodė gydytojas arba vaistininkas.

Ką daryti pavartojus per didelę Xromi dozę?

Pavartoję per didelę Xromi dozę, pasakykite apie tai savo gydytojui arba nedelsdami vykite į ligoninę. Pasiimkite vaisto pakuotę ir šį lapelį su savimi. Dažniausi Xromi perdozavimo simptomai:

- odos paraudimas;
- plaštakų ir pėdų skausmingumas (plaštakos ir pėdos skausmingos prilietus), patinimas ir vėliau pasireiškiantis pleiskanojimas;
- intensyvus odos patamsėjimas (vietiškai pakinta odos spalva);
- burnos gleivinės skausmingumas arba patinimas.

Pamiršus pavartoti Xromi

Pasakykite savo gydytojui. **Negalima vartoti dvigubos dozės norint kompensuoti praleistą dozę.**

Nustojus vartoti Xromi

Nenustokite vartoti Jums paskirto vaisto, prieš tai nepasitarę su savo gydytoju. Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją ar vaistininką.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Jeigu pasireikštų bent vienas iš toliau nurodytų sunkių šalutinio poveikio reiškinių, nedelsdami pasitarkite su savo gydytoju arba vykite į ligoninę.

Labai dažni šalutinio poveikio reiškiniai (gali pasireikšti ne rečiau kaip 1 iš 10 asmenų):

- sunki infekcija,
- karščiavimas arba šaltkrėtis,
- nuovargis ir (arba) veido odos blyškumas.

Dažni (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų):

- neaiškios kilmės kraujosruvos (kraujo sanakaupa po oda) arba kraujavimas;
- žaizdos ant odos (atvira odos infekcija).

Nedažni (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 100 asmenų):

- pageltę akių obuoliai arba oda (gelta).

Reti (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 1 000 asmenų):

- opos arba žaizdos ant kojų.

Labai reti (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 000 asmenų):

- odos uždegimas, dėl kurio ant jos formuojasi raudonos žvyneliais padengtos dėmės, taip pat tuo pat metu gali pasireikšti sąnarių skausmas.

Toliau išvardyti pirmiau nepaminėti kiti šalutinio poveikio reiškiniai. Jeigu kuris nors iš šių šalutinio poveikio reiškinių Jums kelia nerimą, pasitarkite su savo gydytoju.

Labai dažni šalutinio poveikio reiškiniai (gali pasireikšti ne rečiau kaip 1 iš 10 asmenų):

- spermatozoidų nebuvimas arba nedidelis jų kiekis spermoje (azoospermija arba oligospermija),

Dažni (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų):

- pykinimas,
- galvos skausmas,
- svaigulys,
- vidurių užkietėjimas,
- odos, nagų ir burnos gleivinės patamsėjimas,
- išsausėjusi oda,
- plaukų slinkimas.

Nedažni (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 100 asmenų):

- Niežtintis raudonas odos išbėrimas;
- viduriavimas,
- vėmimas,
- burnos gleivinės uždegimas arba išopėjimas,
- padidėjęs kepenų fermentų aktyvumas.

Kiti šalutinio poveikio reiškiniai (dažnis nežinomas):

- pavieniai kraujo ląstelių piktybinės ligos (leukemijos) atvejai;
- odos vėžiniai susirgimai (senyviems pacientams);
- skrandžio skausmas arba rėmuo;
- virškinimo trakto opa;
- karščiavimas,
- menstruacijų nebuvimas (amenorėja),
- kūno svorio padidėjimas,
- kraujo tyrimu nustatytas sumažėjęs vitamino D kiekis,
- kraujo tyrimu nustatytas sumažėjęs magnio kiekis,
- kraujavimas,
- akių ligos, sukeliančios akių paraudimą ir skausmą, jautrumą šviesai ir (arba) regėjimo susilpnėjimą (limbinių kamieninių ląstelių trūkumo). Taip pat žr. 2 skyrių.

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti Xromi

- Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje. Atsitiktinai nurijęs šio vaisto, vaikas gali mirti.
- Ant dėžutės ir buteliuko po „Tinka iki“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.
- Pirmąkart atidarius buteliuką, po 12 savaičių reikia išpilti visą nesuvartotą turinį.
- Laikyti šaldytuve (2 °C –8 °C).
- Laikykite buteliuką sandariai uždarytą, kad vaistas neišsiliėtų ir sumažėtų pavojus netyčia išlieti vaistą.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką

6. Pakuotės turinys ir kita informacija**Xromi sudėtis**

Veiklioji medžiaga yra hidroksikarbamidas. Viename tirpalo mililitre yra 100 mg hidroksikarbamido.

Pagalbinės medžiagos yra ksantano lipai, sukralozė (E955), braškių aromatinė medžiaga, metilo parahidroksibenzoatas (E218), natrio hidroksidas ir išgrynintas vanduo. Žr. 2 skyrių „Xromi sudėtyje yra metilo parahidroksibenzoato“.

Xromi išvaizda ir kiekis pakuotėje

Xromi yra skaidrus bespalvis arba gelsvos spalvos geriamasis tirpalas. Jis tiekiamas 150 ml stiklo buteliukuose su vaikų sunkiai atidaromu uždoriu. Kiekvienoje pakuotėje yra vienas buteliukas, buteliuko adapteris ir du dozavimo švirkštai (švirkštas, sugraduotas iki 3 ml, ir švirkštas, sugraduotas iki 10 ml).

Jūsų gydytojas arba vaistininkas patars Jums, kurį švirkštą naudoti, atsižvelgiant į paskirtą vaisto dozę.

Registruotojas ir gamintojas

Lipomed GmbH
Hegenheimer Strasse 2
79576 Weil am Rhein
Vokietija

Gamintojas

Pronav Clinical Ltd.

Unit 5

Dublin Road Business Park

Carraroe, Sligo

F91 D439

Airija

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje

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

IV PRIEDAS
MOKSLINĖS IŠVADOS IR REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO (-Ų) SĄLYGŲ KEITIMO
PAGRINDAS

Mokslinės išvados

Farmakologinio budrumo rizikos vertinimo komitetas (*PRAC*), atsižvelgdamas į *PRAC* parengtą hidroksikarbamido (tik vaistinio preparato, kurio rinkodaros leidimas suteiktas pagal centralizuotą procedūrą) periodiškai atnaujinamo (-ų) saugumo protokolo (-ų) (*PASP*) vertinimo ataskaitą, padarė toliau išdėstytas mokslines išvadas.

Įvertinęs turimus duomenis apie limbinių kamieninių ląstelių trūkumo riziką, aprašytą literatūroje ir gautą iš spontaninių pranešimų (kai kuriais atvejais nustatytas glaudus laiko ryšys, teigiamas poveikis nutraukus preparato vartojimą ir (arba) vėl pradėjus jį vartoti), bei atsižvelgdamas į tikėtiną veikimo mechanizmą, *PRAC* mano, kad priežastinis ryšys tarp hidroksikarbamido vartojimo ir limbinių kamieninių ląstelių trūkumo yra bent jau tikėtinas. *PRAC* padarė išvadą, kad hidroksikarbamido turinčių vaistinių preparatų informaciniai dokumentai turi būti atitinkamai pakeisti.

Peržiūrėjęs *PRAC* rekomendaciją, Žmonėms skirtų vaistinių preparatų komitetas (*CHMP*) pritaria *PRAC* bendrosioms išvadoms ir argumentams, kuriais pagrįsta ši rekomendacija.

Priežastys, dėl kurių rekomenduojama keisti registracijos pažymėjimo (-ų) sąlygas

Remdamasis mokslinėmis išvadomis dėl hidroksikarbamido (tik vaistinio preparato, kurio rinkodaros leidimas suteiktas pagal centralizuotą procedūrą), *CHMP* laikosi nuomonės, kad vaistinio (-ių) preparato (-ų), kurio (-ių) sudėtyje yra hidroksikarbamido (tik vaistinio preparato, kurio rinkodaros leidimas suteiktas pagal centralizuotą procedūrą), naudos ir rizikos santykis yra nepakitęs su sąlyga, kad bus padaryti pasiūlyti vaistinio preparato informacinių dokumentų pakeitimai.

CHMP rekomenduoja pakeisti registracijos pažymėjimo (-ų) sąlygas.