

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Xromi 100 mg/ml šķīdums iekšķīgai lietošanai

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Viens ml šķīduma satur 100 mg hidroksikarbamīda (*hydroxycarbamide*).

Palīgvielas ar zināmu iedarbību

Viens ml šķīduma satur 0,5 mg metilhidroksibenzoāta.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Šķīdums iekšķīgai lietošanai.

Dzidrs, bezkrāsains līdz gaiši dzeltens viskozs šķidrums.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Xromi ir indicēts sirpjveida šūnu slimības vazookluzīvu komplikāciju novēršanai pacientiem, kas vecāki par 9 mēnešiem.

4.2. Devas un lietošanas veids

Ārstēšana ar hidroksikarbamīdu ir jāuzrauga ārstam vai citam veselības aprūpes speciālistam, kuram ir pieredze sirpjveida šūnu slimības pacientu ārstēšanā.

Devas

Deva jāaprēķina atbilstoši pacienta ķermeņa masai (kg).

Hidroksikarbamīda parastā sākumdeva ir 15 mg/kg dienā, un parastā uzturošā deva ir 20-25 mg/kg dienā. Maksimālā deva ir 35 mg/kg dienā. Pirmo divu mēnešu laikā pēc ārstēšanas uzsākšanas reizi mēnesī ir jākontrolē pilna asinsaina, tai skaitā leukocitārā formula un retikulocītu skaits.

Absolūtais neitrofilo leukocītu mērķa skaits ir 1 500-4 000/μl, uzturot trombocītu skaitu > 80 000/μl. Ja rodas neitropēnija vai trombocitopēnija, hidroksikarbamīda lietošana uz laiku jāpārtrauc un vienu reizi nedēļā jākontrolē pilna asinsaina, tai skaitā leukocitārā formula. Kad asins aina ir atjaunojusies, hidroksikarbamīda lietošana ir jāatsāk devā, kas ir par 5 mg/kg dienā mazāka nekā pirms citopēniju rašanās.

Ja, pamatojoties uz klīnisko un laboratorisko atradi, nepieciešama devas palielināšana, jāizpilda turpmāk norādītās darbības:

- deva jāpalielina par 5 mg/kg dienā ik pēc 8 nedēļām;
- deva jāturpina palielināt līdz tiek sasniegta viegla mielosupresija (absolūtais neitrofilo leukocītu skaits ir no 1 500/μl līdz 4 000/μl), maksimāli līdz 35 mg/kg dienā;
- devas pielāgošanas laikā ne retāk kā ik pēc 4 nedēļām jākontrolē pilna asinsaina, tai skaitā leukocitārā formula un retikulocītu skaits.

Kad sasniegta maksimālā panesamā deva, laboratorijas drošuma kontrolē ik pēc 2-3 mēnešiem jāietver pilnas asinsainas kontrole, tai skaitā leukocitārā formula, retikulocītu un trombocītu skaits.

Lai pārliicinātos par konsekventu vai progresējošu laboratorisko atbildes reakciju, ir jākontrolē eritrocītu skaits (RBC – *red blood cells*), vidējais eritrocītu tilpums (MCV – *mean cell volume*) un fetālā hemoglobīna (HbF) līmenis. Tomēr MCV, HbF vai abu šo rādītāju palielināšanās trūkums nav indikācija terapijas pārtraukšanai, ja pacientam ir klīniska atbildes reakcija (piemēram, mazāks sāpju epizožu vai hospitalizāciju skaits).

Lai rastos klīniska atbildes reakcija uz ārstēšanu ar hidroksikarbamīdu, var būt vajadzīgi 3-6 mēneši. Tāpēc pirms apsvērt ārstēšanas pārtraukšanu neveiksmīgas ārstēšanas dēļ (terapijas līdzestības vai atbildes reakcijas uz terapiju trūkuma dēļ), 6 mēnešus jāizmēģina maksimālā panesamā deva.

Īpašas pacientu grupas

Gados vecāki cilvēki

Gados vecāki pacienti var būt jutīgāki pret hidroksikarbamīda mielosupresīvo iedarbību, un viņiem var būt nepieciešamas mazākas zāļu devas.

Nieru darbības traucējumi

Tā kā izvadīšana caur nierēm ir viens no eliminācijas ceļiem, pacientiem ar nieru darbības traucējumiem jāapsver iespēja samazināt hidroksikarbamīda devu. Pacientiem ar kreatinīna klīrensu (CrCl) ≤ 60 ml/min hidroksikarbamīda sākotnējā deva ir jāsamazina par 50 %. Šiem pacientiem ir ieteicams rūpīgi kontrolēt asins rādītājus (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Hidroksikarbamīdu nedrīkst lietot pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem ($\text{CrCl} < 30$ ml/min) (skatīt 4.3., 4.4. un 5.2. apakšpunktu).

Aknu darbības traucējumi

Datu, kas pamato specifisku devas pielāgošanu pacientiem ar aknu darbības traucējumiem, nav. Šiem pacientiem ir ieteicams rūpīgi kontrolēt asins rādītājus. Drošības apsvērumu dēļ hidroksikarbamīds ir kontrindicēts pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem (skatīt 4.3. un 4.4. apakšpunktu).

Pediatriskā populācija vecumā līdz 9 mēnešiem

Hidroksikarbamīda drošums un efektivitāte, lietojot bērniem vecumā no dzimšanas līdz 9 mēnešiem, līdz šim nav pierādīta.

Lietošanas veids

Xromi ir paredzēti iekšķīgai lietošanai.

Lai precīzi nomērītu parakstīto šķidruma iekšķīgai lietošanai devu, komplektā ir iekļautas divas dozēšanas šļirces (3 ml un 10 ml). Veselības aprūpes speciālistam ieteicams norādīt pacientam vai aprūpētājam, kuru šļirci lietot, lai nodrošinātu pareizu zāļu daudzuma lietošanu.

Mazākā 3 ml šļirce ar iedaļām no 0,5 ml līdz 3 ml ir paredzēta tādu devu mērīšanai, kas nepārsniedz 3 ml. Šī šļirce ir ieteicama devām, kas nepārsniedz 3 ml (katra 0,1 ml iedaļa atbilst 10 mg hidroksikarbamīda).

Lielākā 10 ml šļirce ar iedaļām no 1 ml līdz 10 ml ir paredzēta tādu devu mērīšanai, kas pārsniedz 3 ml. Šī šļirce ir ieteicama devām, kas pārsniedz 3 ml (katra 0,5 ml iedaļa atbilst 50 mg hidroksikarbamīda).

Pieaugušajiem, kuriem nav apgrūtināta rīšana, var būt piemērotākas un ērtākas cietās zāļu formas iekšķīgai lietošanai.

Xromi var lietot maltīšu laikā vai pēc tām, jebkurā dienas laikā, bet pacientiem jāizmanto viens standarta lietošanas veids un laiks.

Lai palīdzētu precīzi un konsekventi novadīt devu līdz kuņģim, pēc katras Xromi devas ir jādzēr ūdens.

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

Smagi aknu darbības traucējumi (C grupa pēc Child-Pugh klasifikācijas).

Smagi nieru darbības traucējumi ($\text{CrCl} < 30 \text{ ml/min}$).

Toksisks mielosupresijas diapazons, kā aprakstīts 4.2. apakšpunktā.

Barošana ar krūti (skatīt 4.6. apakšpunktu).

Grūtniecība (skatīt 4.6. apakšpunktu).

Vienlaicīga antiretrovīrusu zāļu lietošana HIV ārstēšanai (skatīt 4.4. un 4.5. apakšpunktu).

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Kaulu smadzeņu nomākums

Pirms ārstēšanas un atkārtoti ārstēšanas laikā ir jānosaka pilna asins aina, tai skaitā jānozīmē kaulu smadzeņu izmeklējums (ja indicēts), kā arī jānosaka nieru un aknu darbības testi. Ja kaulu smadzeņu darbība ir nomākta, ārstēšanu ar hidroksikarbamīdu nedrīkst uzsākt.

Regulāri jākontrolē pilna asinsaina, tai skaitā leukocitārā formula, retikulocītu un trombocītu skaits (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Hidroksikarbamīds var nomākt kaulu smadzeņu darbību; parasti pirmā un visbiežākā izpausme ir leukopēnija. Trombocitopēnija un anēmija rodas retāk un to reti novēro bez leukopēnijas. Kaulu smadzeņu nomākuma varbūtība ir lielāka pacientiem, kas iepriekš ārstēti ar staru terapiju vai citotoksiskiem vēža ķīmijterapijas līdzekļiem; šādiem pacientiem hidroksikarbamīds jālieto piesardzīgi. Pārtraucot hidroksikarbamīda terapiju, atveseļošanās no mielosupresijas notiek ātri. Tad ārstēšanu ar hidroksikarbamīdu var atsākt, izmantojot mazāku devu (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Pirms ārstēšanas ar hidroksikarbamīdu uzsākšanas ir jānovērš smaga anēmija, izmantojot pilnasins pārliešanu. Ja anēmija rodas ārstēšanas laikā, tā jānovērš, nepārtraucot hidroksikarbamīda terapiju. Hidroksikarbamīda terapijas sākumā bieži novēro eritrocītu anomālijas vai megaloblastisku eritropoēzi, kas ir pašierobežojoša. Morfoloģiskās izmaiņas atgādina perniciozo anēmiju bet nav saistītas ar vitamīna B_{12} vai folijskābes deficītu. Makrocitoze var apslēpt saistīta folijskābes deficīta attīstību; ieteicams regulāri noteikt folijskābes līmeni serumā. Hidroksikarbamīds var arī kavēt dzelzs klīrensu no plazmas un samazināt dzelzs izmantošanu eritrocītos, bet tas nemaina eritrocītu dzīves ilgumu.

Cits

Pacientiem, kuri ir iepriekš saņēmuši staru terapiju, pēc hidroksikarbamīda lietošanas var saasināties pēcapstarošanas eritēma.

Nieru un aknu darbības traucējumi

Lietojot hidroksikarbamīdu pacientiem ar izteiktiem nieru darbības traucējumiem, jāievēro piesardzība.

Hidroksikarbamīds var būt toksisks aknām, un ārstēšanas gaitā ir jākontrolē aknu darbības testu rezultāti.

Rūpīgi jākontrolē nieru un aknu darbības rādītāji asinīs, un, ja nepieciešams, jāpārtrauc hidroksikarbamīda lietošana. Attiecīgā gadījumā hidroksikarbamīda lietošana jāatsāk mazākā devā.

HIV pacienti

Hidroksikarbamīdu nedrīkst lietot kopā ar antiretrovīrusu zālēm HIV ārstēšanai — tas var izraisīt ārstēšanas neveiksmi un toksicitāti (dažos gadījumos letālu) HIV pacientiem (skatīt 4.3. un 4.5. apakšpunktu).

Sekundāra leikoze un ādas vēzis

Pacientiem, kuri ilgstoši saņem hidroksikarbamīdu mieloproliferatīvu traucējumu, piemēram, policitēmijas, ārstēšanai, ir ziņots par sekundāru leikozi. Nav zināms, vai hidroksikarbamīda leikozi sekmējoša ietekme ir sekundāra vai tā ir saistīta ar pacienta pamatslimību. Pacientiem, kuri ilgstoši saņem hidroksikarbamīdu, ir ziņots par ādas vēzi. Pacientiem jāiesaka aizsargāt ādu no saules

iedarbības. Pacienti papildus ir jāveic ādas pašpārbaude ārstēšanas ar hidroksikarbamīdu laikā un pēc tās, kā arī parasto novērošanas vizīšu laikā jāveic sekundāru ļaundabīgu slimību skrīnings.

Ādas un asinsvadu toksicitāte

Hidroksikarbamīda terapijas laikā pacientiem ar mieloproliferatīviem traucējumiem ir novērota ādas un asinsvadu toksicitāte, tai skaitā asinsvadu čūlas un gangrēna. Asinsvadu toksicitātes risks ir paaugstināts pacientiem, kuri pirms tam ir saņēmuši vai vienlaicīgi saņem interferona terapiju. Šo asinsvadu čūlu skaitliskais sadalījums un perifēro asinsvadu mazspējas klīniskā progresēšana, kas izraisa digitālu infarktu vai gangrēnu, nepārprotami atšķīrās no parastām ādas čūlām, ko parasti novēro hidroksikarbamīda lietošanas gadījumā. Ja pacientiem ar mieloproliferatīvu slimību attīstās ādas asinsvadu čūlas, hidroksikarbamīda lietošana ir jāpārtrauc, jo ir ziņots, ka ādas asinsvadu čūlām var būt smags klīniskais iznākums.

Vakcinācijas

Vienlaicīga hidroksikarbamīda un dzīva vīrusa vakcīnas lietošana var stimulēt vakcīnas vīrusa vairošanos un/vai saasināt dažas vakcīnas vīrusa nevēlamās blakusparādības, jo hidroksikarbamīda terapija var būt nomākusi parastos aizsardzības mehānismus. Pacienta, kas lieto hidroksikarbamīdu, vakcinēšana ar dzīvu vakcīnu var izraisīt smagu infekciju. Pacienta antivielu atbildes reakcija uz vakcīnām var būt samazināta. Ārstēšanas laikā un vismaz sešus mēnešus pēc tās ir jāizvairās no dzīvu vakcīnu lietošanas, kā arī jālūdz individuāla speciālista konsultācija (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Kāju čūlas

Pacientiem ar kāju čūlām hidroksikarbamīds jālieto piesardzīgi. Kāju čūlas ir bieži novērojama sirpjveida šūnu slimības komplikācija, tomēr par tām ir arī ziņots pacientiem, kuri lieto hidroksikarbamīdu.

Kancerogenitāte

Hidroksikarbamīds ir nepārprotami genotoksisks daudzās testu sistēmās. Hidroksikarbamīds tiek uzskatīts par kancerogēnu dažādām sugām (skatīt 5.3. apakšpunktu).

Droša rīkošanās ar šķīdumu

Vecākiem un aprūpētājiem jāizvairās no hidroksikarbamīda saskares ar ādu vai gļotādu. Ja šķīdums nonāk saskarē ar ādu vai gļotādu, tas nekavējoties rūpīgi jānomazgā ar ūdeni un ziepēm (skatīt 6.6. apakšpunktu).

Palīgvielas

Šīs zāles satur metilparahidroksibenzoātu (E218), kas var izraisīt alerģiskas reakcijas (iespējams, vēlīnas).

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Mielosupresīvo iedarbību var stimulēt iepriekšēja vai vienlaicīga staru vai citotoksiska terapija. Vienlaicīga hidroksikarbamīda un citu mielosupresīvu zāļu lietošana, kā arī vienlaicīga staru terapija var palielināt kaulu smadzeņu nomākumu, kuņģa-zarnu trakta traucējumus vai mukozi. Hidroksikarbamīda lietošana var saasināt staru terapijas izraisītu eritēmu.

Pacientus nedrīkst vienlaicīgi ārstēt ar hidroksikarbamīdu un antiretrovīrusu zālēm (skatīt 4.3. un 4.4. apakšpunktu).

Hidroksikarbamīda un didanozīna lietošanas laikā kombinācijā ar stavudīnu vai bez tā HIV pacientiem ir attīstīties letāls un neletāls pankreatīts.

Pēcreģistrācijas uzraudzības periodā ir ziņots par hepatotoksicitāti un aknu mazspēju, kas izraisīja nāvi, HIV pacientiem, kas tika ārstēti ar hidroksikarbamīdu un citām antiretrovīrusu zālēm. Par letāliem ar aknām saistītiem notikumiem visbiežāk ziņoja pacientiem, kuri ārstēti ar hidroksikarbamīda, didanozīna un stavudīna kombināciju.

Par perifēru neiropātiju, kas dažos gadījumos bija smaga, ziņoja HIV pacientiem, kuri saņēma hidroksikarbamīdu kopā ar antiretrovīrusu zālēm, tai skaitā didanozīnu, kombinācijā ar stavudīnu vai bez tā (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Pacientiem, kurus ārstēja ar hidroksikarbamīdu kombinācijā ar didanozīnu, stavudīnu un indinavīru, novēroja CD4 šūnu skaita mediānas samazināšanos par aptuveni 100/ mm³.

Pētījumi liecina, ka hidroksikarbamīds traucē to enzīmu (ureāze, urikāze un laktātdehidrogenāze) darbībai, kas tiek izmantoti urīnvielas, urīnskābes un pienskābes noteikšanai, izraisot nepatiesi paaugstinātus rezultātus pacientiem, kuri ārstēti ar hidroksikarbamīdu.

Vakcinācijas

Vienlaicīgas vakcinēšanas ar dzīvām vakcīnām gadījumā pastāv augstāks smagu vai letālu infekciju risks. Pacientiem ar nomāktu imunitāti dzīvu vakcīnu izmantošana nav ieteicama.

Vienlaicīga hidroksikarbamīda un dzīva vīrusa vakcīnas lietošana var stimulēt vakcīnas vīrusa vairošanos un/vai var palielināt vakcīnas vīrusa nevēlamās blakusparādības, jo hidroksikarbamīda terapija var būt nomākusi parastos aizsardzības mehānismus. Pacienta, kas lieto hidroksikarbamīdu, vakcinēšana ar dzīvu vakcīnu var izraisīt smagas infekcijas. Kopumā pacienta antivielu atbildes reakcija uz vakcīnu var būt samazināta. Ārstēšana ar hidroksikarbamīdu un vienlaicīgu vakcinācija ar dzīvu vīrusu vakcīnām pieļaujama tikai tad, ja tās ieguvumi nepārprotami pārsniedz iespējamos riskus (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Hidroksikarbamīda terapijas laikā pacientiem ar mieloproliferatīviem traucējumiem ir novērota ādas un asinsvadu toksicitāte, tai skaitā asinsvadu čūlas un gangrēna. Par šāda veida asinsvadu toksicitāti visbiežāk ir ziņots pacientiem, kuri ir lietojuši vai pašlaik lieto interferona terapiju (skatīt 4.4. apakšpunktu).

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Sievietes reproduktīvā vecumā/kontracepcija vīriešiem un sievietēm

Zāles, kas ietekmē DNS sintēzi, piemēram, hidroksikarbamīds, var būt spēcīgas mutagēnas aktīvās vielas. Šī iespēja ir rūpīgi jāapsver pirms šo zāļu lietošanas sievietēm un vīriešiem, kuri apsver bērna ieņemšanu.

Abu dzimumu pacientiem jāiesaka izmantot kontracepcijas līdzekļus pirms hidroksikarbamīda terapijas, tās laikā un pēc tās. Ieteicamajam kontracepcijas ilgumam vīriešiem un sievietēm pēc hidroksikarbamīda terapijas beigām jābūt attiecīgi 3 un 6 mēnešiem.

Grūtniecība

Pētījumi ar dzīvniekiem liecina par reproduktīvu toksicitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu). Pacienti, kuri lieto hidroksikarbamīdu, jāinformē par riskiem auglim.

Ir ierobežots datu apjoms par hidroksikarbamīda lietošanu grūtniecēm.

Hidroksikarbamīds var kaitēt auglim, ja to lieto grūtnieces. Tāpēc to nedrīkst lietot grūtniecēm.

Ja pacienti, kuri lieto hidroksikarbamīdu, vēlas ieņemt bērnu, ārstēšana ar hidroksikarbamīdu, ja iespējams, jāpārtrauc 3-6 mēnešus pirms grūtniecības iestāšanās.

Pacients jāinformē, ka aizdomu par grūtniecību gadījumā ir nekavējoties jāsazinās ar ārstu.

Barošana ar krūti

Hidroksikarbamīds izdalās mātes pienā. Tā kā ar krūti barotiem zīdaiņiem var rasti smagas nevēlamas blakusparādības, hidroksikarbamīda lietošanas laikā barošana ar krūti ir jāpārtrauc.

Fertilitāte

Ārstēšana var ietekmēt vīriešu fertilitāti. Ļoti bieži vīriešiem ir novērota atgriezeniska oligospermija un azospermija, lai gan šie traucējumi ir saistīti arī ar pamatslimību. Fertilitātes traucējumi novēroti žurku tēviņiem (skatīt 5.3. apakšpunktu).

Pirms terapijas uzsākšanas veselības aprūpes speciālistiem ir jāinformē pacienti vīrieši par spermas saglabāšanas (kriokonservācijas) iespēju.

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Hidroksikarbamīds maz ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Pacienti jāiesaka nevadīt transportlīdzekļus un neapkalpot mehānismus, ja hidroksikarbamīda lietošanas laikā viņiem ir reibonis.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Hidroksikarbamīda drošuma profils sirpjveida šūnu slimības gadījumā tika noteikts klīniskajos pētījumos un apstiprināts ar ilgtermiņa kohortas pētījumiem, kuros tika iekļauti 1935 pieaugušie un bērni vecāki par 9 mēnešiem.

Drošuma profila kopsavilkums

Kaulu smadzeņu nomākums ir nozīmīgākā toksiskā hidroksikarbamīda ietekme, kas ir saistīta ar devu. Lietojot mazāku devu, sirpjveida šūnu slimības pacientiem bieži ir ziņots par vieglām, pārejošām un atgriezeniskām citopēnijām, kas ir sagaidāms, pamatojoties uz hidroksikarbamīda farmakoloģiju. Hidroksikarbamīds ietekmē spermatogēnēzi, tāpēc ļoti bieži ir ziņots par oligospermiju un azospermiju.

Citas bieži ziņotas nevēlamas blakusparādības ietver arī sliktu dūšu, aizcietējumu, galvassāpes un reiboni.

Nevēlamās blakusparādības, kas ietekmē ādu un zemādas audus, piemēram, tumšāka nagu gultnes āda, sausa āda, ādas čūlas un alopecija parasti rodas pēc vairāku gadu ilgstošas uzturošas terapijas katru dienu. Reti ir ziņots par kāju čūlām un ļoti reti par sistēmisku sarkano vilkēdi.

Gados vecākiem pacientiem pastāv arī nopietns leikozes risks, kā arī ādas vēža risks, lai gan biežums nav zināms.

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

Saraksts ir norādīts atbilstoši orgānu sistēmu klasifikācijai, MedDRA ieteicamajam terminam un biežumam, izmantojot šādas biežuma kategorijas: ļoti bieži ($\geq 1/10$); bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$); retāk ($\geq 1/1000$ līdz $< 1/100$); reti ($\geq 1/10\,000$ līdz $< 1/1000$); ļoti reti ($< 1/10\,000$) un nav zināms (nevar noteikt pēc pieejamajiem datiem).

1. tabula. Nevēlamās blakusparādības

Orgānu sistēmu klasifikācija	Biežums	Nevēlamā blakusparādība
Labdabīgi, ļaundabīgi un neprecizēti audzēji (ieskaitot cistas un polipus)	Nav zināms	Leikoze, ādas vēži (gados vecākiem pacientiem)
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	Ļoti bieži	Kaulu smadzeņu darbības nomākums, tai skaitā neitropēnija ($< 1500/\mu\text{L}$), retikulocitopēnija ($< 80000/\mu\text{L}$), makrocitoze
	Bieži	Trombocitopēnija ($< 80000/\mu\text{L}$), anēmija (hemoglobīns $< 4,5 \text{ g/dl}$)
Vielmaiņas un uztures traucējumi	Nav zināms	Ķermeņa masas palielināšanās, D vitamīna deficīts
Nervu sistēmas traucējumi	Bieži	Galvassāpes, reibonis
Asinsvadu sistēmas traucējumi	Nav zināms	Asiņošana
Kuņģa un zarnu trakta traucējumi	Bieži	Slikta dūša, aizcietējums
	Retāk	Stomatīts, caureja, vemšana
	Nav zināms	Kuņģa-zarnu trakta traucējumi, kuņģa-zarnu trakta čūla, smaga hipomagnēmija
Aknu un žults izvades sistēmas traucējumi	Retāk	Paaugstināts aknu enzīmu līmenis, hepatotoksicitāte
Ādas un zemādas audu bojājumi	Bieži	Ādas čūla, mutes dobuma, nagu un ādas hiperpigmentācija, sausa āda, alopēcija
	Retāk	Izsitumi
	Reti	Kāju čūlas
	Ļoti reti	Sistēmiska un ādas sarkanā vilkēde
Reproduktīvās sistēmas traucējumi un krūts slimības	Ļoti bieži	Oligospermija, azospermija
	Nav zināms	Amenoreja
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	Nav zināms	Drudzis

Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

Kaulu smadzeņu nomākuma gadījumā hematoloģiskā atlabšana parasti notiek divu nedēļu laikā pēc hidroksikarbamīda lietošanas pārtraukšanas. Lai izvairītos no smagāka kaulu smadzeņu nomākuma, ieteicams devas tītēt pakāpeniski (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Hidroksikarbamīda izraisīta makrocitoze nav atkarīga no vitamīna B₁₂ vai folijskābes. Bieži novēroto anēmiju galvenokārt izraisa parvovīrusa infekcija, liesas vai aknu sekvestrācija, nieru darbības traucējumi.

Hidroksikarbamīda lietošanas laikā novērotā ķermeņa masas palielināšanās var būt vispārējā stāvokļa uzlabošanās sekas.

Hidroksikarbamīda izraisītā oligospermija un azospermija parasti ir atgriezeniska, tomēr tā ir jāņem vērā, ja pacients vēlas kļūt par tēvu (skatīt 5.3. apakšpunktu). Šie traucējumi ir saistīti arī ar pamatslimību.

Pediatriskā populācija

Paredzams, ka blakusparādību biežums, veids un smagums bērniem būs līdzīgs kā pieaugušajiem. Dati no novērošanas pētījuma (ESCOR-HU) par hidroksikarbamīda lietošanu lielai pacientu grupai (n=1906) ar sirpjveida šūnu anēmiju parādīja, ka pacientiem vecumā no 2 līdz 10 gadiem bija lielāks neitropēnijas risks un mazāks sausas ādas, alopēcijas, galvassāpju un anēmijas risks. Salīdzinot ar pieaugušajiem, pacientiem vecumā no 10 līdz 18 gadiem bija mazāks sausas ādas, ādas čūlu, alopēcijas, svara pieauguma un anēmijas risks.

Dati par drošumu bērniem, kas jaunāki par 2 gadiem, ir ierobežoti. BABY HUG bija III fāzes dubultmaskēts, daudzcentru, randomizēts, kontrolēts pētījums, kurā salīdzināja fiksētu, mērenu hidroksikarbamīda devu 20 mg/kg/dienā lietošanu zīdaiņiem vecumā no 9 līdz 18 mēnešiem ar placebo (Wang et al. 2011). Viegļu līdz vidēji smagu neitropēniju (absolūtais neitrofilo leikocītu skaits [ANC] 500–1249/ μ L) biežāk novēroja hidroksikarbamīda grupā; 107 reizes 45 dalībniekiem, salīdzinot ar 34 reizēm 18 dalībniekiem placebo grupā. Atkārtotas vai pastāvīgas neitropēnijas rezultātā deviņas reizes ilgtermiņā tika samazinātas zāļu devas (līdz 17,5 mg/kg dienā) hidroksikarbamīda grupā un piecas reizes placebo grupā (p = 0,20). Zīdaiņiem, kuri tika ārstēti ar hidroksikarbamīdu, nebija būtiskas atšķirības no tiem, kas tika ārstēti ar placebo, smagas neitropēnijas (ANC <500/ μ L), trombocitopēnijas (trombocītu skaits < 80 000/ μ L), anēmijas (hemoglobīna līmenis < 7 g/dL), retikulocitopēnijas (absolūtais retikulocītu skaits < 80 000/ μ L) vai patoloģisku aknu darbības izmeklējumu (alanīna aminotransferāze >150 vienības/l vai bilirubīns >10 mg/dl) rādītājos.

Xromi drošums tika novērtēts 32 bērniem vecumā no 9 mēnešiem līdz 18 gadiem ar sirpjveida šūnu anēmiju vienas grupas, atklātā, prospektīvā, daudzcentru, farmakokinētikas, drošuma un efektivitātes pētījumā (HUPK pētījums). Kopējais ar hidroksikarbamīdu saistīto blakusparādību skaits bija 28 (8,3%) 9 (28%) pacientiem. Hematoloģiskā toksicitāte dominēja 21 ziņojumā (75%) par citopēnijām un pēc tam saistībā ar ādas un zemādas traucējumiem (5 ziņojumi; 18%). Vecuma grupā no 9 mēnešiem līdz 2 gadiem bija 19 saistīti notikumi (29,2%), kas ir lielāka proporcija, salīdzinot ar 2 līdz 6 gadu vecuma grupu (5 gadījumi; 3,4%) un 6 līdz 16 gadu vecuma grupu (4 notikumi; 3,2%). Ziņotie citopēnijas gadījumi parasti bija izolēti, pārejoši un labdabīgi.

Pašlaik nav zināms hidroksikarbamīda ilgstošas lietošanas drošums bērniem, kas jaunāki par 2 gadiem.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Simptomi

Pacientiem, kuri saņēma hidroksikarbamīdu devā, kas vairākas reizes pārsniedz ieteicamo devu, ir ziņots par akūtu gļotādas un ādas toksicitāti. Tika novērots sāpīgums, violetā eritēma, plaukstu un pēdu apakšējo daļu pietūkums, kam sekoja plaukstu un pēdu ādas zvīņošanās, intensīva vispārēja ādas hiperpigmentācija un smags akūts stomatīts.

Atsevišķos hidroksikarbamīda pārdozēšanas gadījumos 2 līdz 10 reizes pārsniedzot ieteikto devu (līdz 8,57 reizēm vairāk par maksimālo ieteikto devu 35 mg/kg/dienā), pacientiem ar sirpjveida šūnu slimību tika ziņots par smagu kaulu smadzeņu nomākumu. Pēc pārdozēšanas ieteicams vairākas nedēļas kontrolēt asins rādītājus, jo atveseļošanās var aizkavēties.

Ārstēšana

Tūlītēja ārstēšana ietver kuņģa skalošanu, kam seko sirds un elpošanas sistēmas balstterapija, ja nepieciešams. Pacienta organisma stāvokļa galvenie rādītāji, asins un urīna bioķīmiskie rādītāji, nieru un aknu darbība un pilna asins aina jākontrolē vismaz 3 nedēļas. Var būt nepieciešams garāks kontroles periods. Ja nepieciešams, ir jāpārlej asinis.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: pretaudzēju līdzekļi, citi pretaudzēju līdzekļi, ATĶ kods: L01XX05.

Darbības mehānisms

Hidroksikarbamīds ir perorāli aktīvs pretaudzēju līdzeklis.

Lai gan tā iedarbības mehānisms vēl nav skaidri noteikts, šķiet, ka hidroksikarbamīds iedarbojas, traucējot DNS sintēzi, kur darbojas kā ribonukleotīdu reduktāzes inhibitors, bet netraucē ribonukleīnskābes vai proteīnu sintēzi.

Viens no hidroksikarbamīda iedarbības mehānismiem ir HbF koncentrācijas paaugstināšana pacientiem ar sirpjveida šūnu slimību. HbF traucē HbS (sirpjveida hemoglobīna) polimerizāciju, tādējādi neļaujot rasties sirpjveida eritrocītiem. Visos klīniskos pētījumos pēc hidroksikarbamīda lietošanas būtiski palielinājās HbF līmenis salīdzinājumā ar sākotnējo stāvokli.

Nesen ir pierādīts, ka hidroksikarbamīds ir saistīts ar slāpekļa oksīda izstrādi, kas liecina par to, ka slāpekļa oksīds stimulē cikliskās guanozīna monofosfatāzes (cGMP) veidošanos, kas tad aktivizē proteīna kināzi un palielina HbF izstrādi. Cita zināma hidroksikarbamīda farmakoloģiskā iedarbība, kas var veicināt tā labvēlīgo ietekmi sirpjveida šūnu slimības gadījumā, ietver neitrofilo leukocītu skaita samazināšanu, mazāku sirpjveida šūnu deformāciju un izmainītu eritrocītu adhēziju endotēlijam.

Klīniskā efektivitāte un drošums

Hidroksikarbamīda efektivitātes pierādījumi sirpjveida šūnu slimības vazookluzīvo komplikāciju samazināšanā bērniem, kas vecāki par 9 mēnešiem, tika iegūti piecos randomizētos, kontrolētos pētījumos (*Charache et al 1995 [MSH pētījums]; Jain et al 2012, Ferster et al 1996; Ware et al 2015 [TWITCH], Wang et al 2011 [BABY HUG]*). Turklāt šo pivotālo pētījumu rezultātus atbalsta novērojumu pētījumi, tai skaitā daži ilgtermiņa novērošanas pētījumi.

Hidroksikarbamīda daudzcentru pētījums sirpjveida šūnu anēmijas ārstēšanai (MSH)

MSH pētījums bija daudzcentru, randomizēts, dubultakls pētījums, kurā salīdzināja hidroksikarbamīdu ar placebo pieaugušajiem, kuriem ir sirpjveida šūnu anēmija (tikai HbSS genotips), lai samazinātu sāpju krīžu skaitu. Kopā tika randomizēti 299 pacienti — 152 hidroksikarbamīda grupā un 147 placebo grupā. Hidroksikarbamīda lietošanu sāka ar mazu devu (15 mg/kg dienā), un šo devu palielināja par 5 mg/kg dienā ik pēc 12 nedēļām, līdz tika sasniegts viegls kaulu smadzeņu nomākums, vērtējot pēc neitropēnijas vai trombocitopēnijas. Kad asins šūnu skaits bija atkal sasniedzis normālu līmeni, ārstēšanu atsāka, izmantojot par 2,5 mg/kg dienā mazāku devu nekā toksiskā deva. Krīžu vidējais rādītājs (visas krīzes) gadā statistiski nozīmīgi atšķīrās hidroksikarbamīda grupā un placebo grupā, vidējo starpība bija -2,80 (95 % TI, no -4,74 līdz -0,86) ($p = 0,005$), kā arī tādu krīžu skaits, kuru gadījumā nepieciešama hospitalizācija, vidējo starpība bija -1,50 (95 % TI, no -2,58 līdz -0,42) ($p = 0,007$).

Pētījums arī liecināja par laika mediānas palielināšanos no ārstēšanas uzsākšanas līdz pirmajai sāpju krīzei (2,76 mēneši hidroksikarbamīda grupā salīdzinājumā ar 1,35 mēnešiem placebo grupā ($p = 0,014$)), otrajai sāpju krīzei (6,58 mēneši hidroksikarbamīda grupā salīdzinājumā ar 4,13 mēnešiem placebo grupā ($p < 0,0024$)) un trešajai sāpju krīzei (11,9 mēneši hidroksikarbamīda grupā salīdzinājumā ar 7,04 mēnešiem placebo grupā ($p = 0,0002$)).

Hidroksikarbamīda grupā samazinājās arī akūta krīšu sindroma rādītājs salīdzinājumā ar placebo grupu; RR 0,44 (95 % TI, no 0,28 līdz 0,68) ($p < 0,001$). Līdzīgu samazināšanos novēroja arī attiecībā uz asins pārliešanas rādītāju, kas ir mērķa kritērija aizstājējs dzīvībai bīstamas slimības gadījumā. Hidroksikarbamīds nesamazināja aknu vai liesas sekvestrācijas rādītājus salīdzinājumā ar placebo.

Atbilstoši hidroksikarbamīda iedarbības mehānismam MSH pētījumā tika arī novērota statistiski nozīmīga HbF līmeņa paaugstināšanās (vidējā starpība 3,9 % (95 % TI, no 2,69 līdz 5,11 ($p < 0,0001$)) un hemoglobīna līmeņa paaugstināšanās (vidējā starpība 0,6 g/dl (95 % TI, no 0,28 līdz 0,92, $p < 0,0014$), kā arī hemolītisko marķieru samazināšanās ar hidroksikarbamīdu ārstētajās grupās. MSH pētījums liecināja par lielāku hematoloģisko toksicitāti, kuras dēļ bija jāsamazina deva hidroksikarbamīda grupā salīdzinājumā ar placebo, tomēr nenovēroja ar neitropēniju saistītas infekcijas vai trombocitopēnijas izraisītas asiņošanas epizodes.

Pediatriskā populācija

Krustenisks salīdzinājums ar placebo (Ferster et al 1996)

Randomizēts krustenisks pētījums tika veikts, iesaistot 25 bērnus un jauniešus (vecuma diapazons no 2 līdz 22 gadiem) ar homozigotu sirpjveida šūnu anēmiju un smagām klīniskām izpausmēm (kas definētas kā > 3 vazookluzīvas krīzes gadā pirms iestāšanās pētījumā un/vai anamnēzē insults, akūts krūšu sindroms, atkārtotas krīzes bez intervāla starp tām vai liesas sekvestrācija). Pētījuma primārais mērķa kritērijs bija hospitalizācijas skaits un ilgums. Pacientus randomizēja, lai vispirms saņemtu hidroksikarbamīdu 6 mēnešus un pēc tam 6 mēnešus saņemtu placebo, vai lai vispirms saņemtu placebo un pēc tam 6 mēnešus saņemtu hidroksikarbamīdu. Hidroksikarbamīda sākumdeva bija 20 mg/kg dienā. Devu palielināja līdz 25 mg/kg dienā, ja pēc 2 mēnešiem HbF izmaiņas bija < 2 %. Kaulu smadzeņu toksicitātes gadījumā devu samazināja par 50 %.

Pētījumā tika ziņots, ka 16 pacientiem no 22 (73 %) nebija vajadzīga hospitalizācija sāpju epizožu dēļ, kamēr viņi tika ārstēti ar hidroksikarbamīdu, salīdzinājumā ar tikai 3 pacientiem no 22 (14 %), kas saņēma placebo. Turklāt samazinājās arī vidējais slimnīcā pavadītais laiks — 5,3 dienas hidroksikarbamīda grupā un 15,2 dienas placebo grupā. Pētījumā netika ziņots par nāves gadījumiem. Hidroksikarbamīda grupā tika ziņots par HbF līmeņa paaugstināšanos un absolūtā neitrofilo leukocītu skaita samazināšanos. Līdzīgi pēc sešu mēnešu ārstēšanas ar hidroksikarbamīdu attiecīgajā grupā būtiski paaugstinājās hemoglobīna līmenis un MCV un būtiski samazinājās trombocītu un leukocītu skaits (WBC). Šā pētījuma rezultāti ir norādīti 2. un 3. tabulā tālāk.

2. tabula. Hospitalizāciju skaits un dienu skaits slimnīcā atbilstoši ārstēšanas grupai (abi periodi kopā) (Ferster et al, 1996)

	Hidroksikarbamīds (n = 22)	Placebo (n = 22)
Hospitalizāciju skaits		
0	16	3
1	2	13
2	3	2
3	0	3
4	1	0
5	0	1
Dienu skaits slimnīcā		
0	16	3
1-10	2	13
> 10	4	6
Diapazons	0-19	0-104

3. tabula. Vidējie hematoloģiskie rādītāji pirms un pēc 6 mēnešu ārstēšanas ar hidroksikarbamīdu (Ferster et al, 1996)

	Pirms hidroksikarbamīda terapijas (vidējais ± SN)	Pēc hidroksikarbamīda terapijas (vidējais ± SN)	P vērtība
Hemoglobīns (Hb) (g/dl)	8,1 ± 0,75	8,5 ± 0,83	Nav nozīmīga
MCV (fl)	85,2 ± 9,74	95,5 ± 11,57	< 0,001
Vidējā hemoglobīna koncentrācija eritrocītā (MCHC) (%)	33,0 ± 2,08	32,3 ± 1,12	Nav nozīmīga
Trombocīti (×10⁹/l)	443,2 ± 189,1	386,7 ± 144,6	nebūtiska
Leikocīti (×10⁹/l)	12,47 ± 4,58	8,9 ± 2,51	< 0,001
HbF (%)	4,65 ± 4,81	15,34 ± 11,3	< 0,001
Retikulocīti (%)	148,6 ± 53,8	102,7 ± 48,5	< 0,001

Mazas fiksētas hidroksikarbamīda devas lietošana bērniem ar sirpjveida šūnu slimību (Jain et al 2012)

Randomizētā, dubultklā, placebo kontrolētā pētījumā, kuru veica terciārās aprūpes slimnīcā Indijā, 60 bērni (5-18 gadus veci), kuriem gada laikā trīs vai vairāk reizes veikta asins pārlišana vai bijusi vazookluzīva krīze, kuras dēļ bērns ir bijis jāhospitalizē, tika randomizēti hidroksikarbamīda fiksētas devas 10 mg/kg (n = 30) grupā vai atbilstošā placebo (n = 30) grupā. Primārais mērķa kritērijs bija vazookluzīvo krīžu biežuma samazināšanās vienam pacientam gadā. Sekundārie mērķa kritēriji ietvēra asins pārlišanas un hospitalizācijas biežuma samazināšanos, kā arī HbF līmeņa paaugstināšanos.

Pēc 18 mēnešu ārstēšanas vazookluzīvu krīžu skaits nozīmīgi atšķīrās hidroksikarbamīda grupā un placebo grupā: vidējā starpība -9,60 (95% TI, no -10,86 līdz -8,34) (p < 0,00001). Arī asins pārlišanas skaits nozīmīgi atšķīrās hidroksikarbamīda grupā un placebo grupā: vidējā starpība -1,85 (95% TI, no -2,18 līdz -1,52) (p < 0,00001), kā arī hospitalizāciju skaits: vidējā starpība -8,89 (95% TI, no -10,04 līdz -7,74) (p < 0,00001), un hospitalizācijas ilgums: vidējā starpība -4,00 dienas (95% TI, no -4,87 līdz -3,13) (p < 0,00001). Rezultāti ir norādīti 4. tabulā.

Pētījums arī liecināja par statistiski nozīmīgu HbF un Hb līmeņa paaugstināšanos un hemolītisko marķieru samazināšanos grupās, kas ārstētas ar hidroksikarbamīdu.

4. tabula. Klīnisko notikumu skaita salīdzinājums pirms un pēc iejaukšanās hidroksikarbamīda un placebo grupās

	Hidroksikarbamīds		Placebo			
Notikumu skaits pacientam gadā	Pirms	Pēc 18 mēnešiem	Pirms	Pēc 18 mēnešiem	P vērtība ¹	P vērtība ²
Vazookluzīvas krīzes	12,13 ± 8,56	0,6 ± 1,37	11,46 ± 3,01	10,2 ± 3,24	0,10	< 0,001
Asins pārlišanas	2,43 ± 0,69	0,13 ± 0,43	2,13 ± 0,98	1,98 ± 0,82	0,25	< 0,001
Hospitalizācijas	10,13 ± 6,56	0,70 ± 1,28	9,56 ± 2,91	9,59 ± 2,94		< 0,001

¹. P vērtība attiecas uz hidroksikarbamīda un placebo grupas sākotnējo rādītāju salīdzinājumu.

². P vērtība attiecas uz hidroksikarbamīda un placebo grupas rādītāju salīdzinājumu pēc 18 mēnešiem.

Efektivitāte un drošums zīdaiņiem (pētījums BABY HUG)

BABY HUG bija III fāzes dubultmaskēts, daudzcentru, randomizēts, placebo kontrolēts pētījums ar zīdaiņiem vecumā no 9 līdz 18 mēnešiem. Pētījuma dalībnieki iekšķīgi divus gadus saņēma hidroksikarbamīda 20 mg/kg/dienā šķīdno zāļu formu bez devas palielināšanas vai placebo. Zīdaiņiem sākotnēji ik pēc 2 nedēļām tika uzraudzītas blakusparādības un laboratoriskā toksicitāte, līdz tika

apstiprināta devas panesamība; pēc tam ik pēc 4 nedēļām. Primārie pētījuma mērķa kritēriji bija liesas funkcija (kvalitatīva uzņemšana ^{99m}Tc liesas skenēšanas laikā) un nieru darbība (glomerulārās filtrācijas ātrums ar ^{99m}Tc -DTPA klīrensu). Papildu izmeklējumi ietvēra asins analīzi, HbF, ķīmiskos profilus, liesas funkcijas biomarkierus, urīna osmolalitāti, neiroloģisko attīstību, TCD ultrasonogrāfiju, augšanu un mutagenitāti. Deviņdesmit seši subjekti saņēma hidroksikarbamīdu un 97 saņēma placebo; 86% pabeidza pētījumu.

Attiecībā uz primārajiem mērķa kritērijiem 19 no 70 pacientiem bija samazināta liesas funkcija pēc zāļu lietošanas pabeigšanas hidroksikarbamīda grupā, salīdzinot ar 28 no 74 pacientiem placebo grupā, un atšķirība starp DTPA glomerulārās filtrācijas ātruma vidējo pieaugumu hidroksikarbamīda grupā salīdzinājumā ar placebo grupu bija 2 ml/min uz $1,73\text{ m}^2$. Attiecībā uz sekundārajiem mērķa kritērijiem novēroja sekojošo: 177 sāpju gadījumi 62 pacientiem hidroksikarbamīda grupā salīdzinājumā ar 375 gadījumiem 75 pacientiem placebo grupā un 24 daktilīta gadījumi 14 pacientiem hidroksikarbamīda grupā salīdzinājumā ar 123 gadījumiem 42 pacientiem placebo grupā. Hemoglobīns un augļa hemoglobīns palielinājās hidroksikarbamīda grupā, salīdzinot ar placebo grupu, bet balto asinsķermenīšu skaits samazinājās. Atšķirība mērķa kritērijos starp grupām nebija statistiski nozīmīga. Toksicitāte ietvēra vieglu līdz mērenu neitropēniju.

Primārā insulta profilakse (TWiTCH pētījums)

Transkraniāla doplerizmeklēšana (TCD) ar pārliešanu, pārejot uz hidroksikarbamīdu (TWiTCH), bija NHLBI finansēts III fāzes daudzcentru, randomizēts klīniskais pētījums, kurā salīdzināja 24 mēnešu standarta ārstēšanu (asins pārliešana vienu reizi mēnesī) ar alternatīvu ārstēšanu (ar hidroksikarbamīdu) 121 bērnam vecumā no 4 līdz 16 gadiem ar sirpjveida šūnu slimību un patoloģisku TCD ātrumu ($\geq 200\text{ cm/s}$), kurš vismaz 12 mēnešus bija saņēmis hroniskas asins pārliešanas un kuram nebija smagas vaskulopātijas, dokumentēta klīniska insulta vai pārejošas išēmiskas lēkmes. Šā pētījuma primārais mērķis bija pārbaudīt, vai pēc sākotnējā pārliešanas perioda hidroksikarbamīds var uzturēt TCD ātrumu tikpat efektīvi kā hroniskas asins pārliešanas.

Pētāmās personas, kuras tika iedalītas standarta terapijas grupā, ($n = 61$) turpināja vienu reizi mēnesī saņemt asins pārliešanu, lai uzturētu HbS līmeni, kas nepārsniedz 30 %, savukārt pētāmās personas, kuras tika iedalītas alternatīvās ārstēšanas grupā ($n = 60$) un kas bija saņēmušas asins pārliešanu vidēji 4,5 gadus ($\pm 2,8$), uzsāka perorāli lietot 20 mg/kg hidroksikarbamīda dienā, palielinot šo devu līdz katra pētījuma dalībnieka maksimāli panesamajai devai. Šajā pētījumā izmantoja līdzvērtīgas iedarbības pētījuma plānu ar primāro mērķa kritēriju TCD ātrumu pēc 24 mēnešiem, kontrolējot salīdzinājumā ar sākotnējām (iestāšanās) vērtībām. Līdzvērtīgas iedarbības robeža bija 15 cm/s. Pirmās plānotās starpposma analīzes laikā tika pierādīta līdzvērtīga iedarbība, un sponsors pārtrauca pētījumu. Galīgie, ar modeli pamatotie TCD ātrumi bija 143 cm/s. (95 % TI, 140-146) bērniem, kuri saņēma standarta pārliešanu, un 138 cm/s. (95 % TI, 135-142) bērniem, kuri saņēma hidroksikarbamīdu — starpība bija 4,54 cm/s. (95 % TI, 0,10-8,98). Tika sasniegti līdzvērtīgas iedarbības ($p = 8,82 \times 10^{-16}$) un post-hoc pārākuma ($p = 0,023$) mērķi. Nebija Dzīvībai bīstami neiroloģiski notikumi starp ārstēšanas grupām neatšķīrās. Dzelzs pārslodze vairāk samazinājās hidroksikarbamīda grupā salīdzinājumā ar asins pārliešanas grupu, vislielākās vidējās izmaiņas novērojot feritīna serumā (-1805 salīdzinājumā ar -38 ng/ml ; $p < 0,0001$) un dzelzs koncentrācijā aknās (vidēji $-1,9\text{ mg/g}$ salīdzinājumā ar $+2,4\text{ mg/g}$ aknu saussvara; $p = 0,0011$).

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Uzsūkšanās

Pēc iekšķīgas lietošanas hidroksikarbamīds viegli uzsūcas no kuņģa–zarnu trakta. Maksimālā koncentrācija plazmā tiek sasniegta 2 stundās, un pēc 24 stundām koncentrācija serumā ir gandrīz nulle. Vēža pacientiem biopieejamība ir pilnīga vai gandrīz pilnīga.

Pēc perorālas hidroksikarbamīda šķīduma iekšķīgai lietošanai lietošanas bērniem vecumā no 6 mēnešiem līdz 18 gadiem ar sirpjveida šūnu anēmiju maksimālā koncentrācija plazmā tiek sasniegta pēc 0 līdz 2 stundām. Vidējā maksimālā koncentrācija plazmā un AUC palielinās proporcionāli devas palielināšanai.

Salīdzinošā biopieejamības pētījumā veseliem pieaugušiem brīvprātīgajiem ($n = 28$) tika pierādīts, ka 500 mg hidroksikarbamīda šķīduma iekšķīgai lietošanai ir bioekvivalents atsaucēs 500 mg kapsulai attiecībā gan uz maksimālo koncentrāciju, gan uz laukumu zem līknes. Lietojot hidroksikarbamīda

šķīdumu iekšķīgai lietošanai, statistiski nozīmīgi samazinājās laiks līdz maksimālās koncentrācijas sasniegšanai salīdzinājumā ar 500 mg kapsulu (0,5 stundas salīdzinājumā ar 0,75 stundām, $p = 0,0467$), kas liecina par ātrāku uzsūkšanos.

Pētījumā, kurā piedalījās bērni ar sirpjveida šūnu slimību, šķīdrajai zāļu formai un kapsulai bija līdzīgs laukums zem līknes, maksimālā koncentrācija un eliminācijas pusperiods. Lielākā atšķirība farmakokinētiskajā profilā bija tendence saīsināties laikam līdz maksimālās koncentrācijas sasniegšanai, lietojot šķīdru zāļu formu salīdzinājumā ar kapsulu, tomēr šī atšķirība nebija statistiski nozīmīga (0,74 stundas salīdzinājumā ar 0,97 stundām, $p = 0,14$).

Izkliede

Hidroksikarbamīds ātri izkļiedējas cilvēka organismā, nokļūst cerebrospinālajā šķīdumā, kā arī peritoneālajā šķīdumā un ascīta šķīdumā, un koncentrējas leukocītos un eritrocītos. Aprēķinātais hidroksikarbamīda izkļiedes tilpums aptuveni atbilst kopējam šķīduma daudzumam organismā. Pēc hidroksikarbamīda iekšķīgas lietošanas izkļiedes apjoms aptuveni atbilst kopējam šķīduma daudzumam organismā — pieaugušajiem ir ziņots par 0,48-0,90/ kg, bet bērniem ziņots par aprēķināto rādītāju populācijā 0,7 l/kg. Hidroksikarbamīds saistīšanās ar proteīniem apjoms nav zināms.

Biotransformācija

Šķiet, ka nitroksils, attiecīgā karboksilskābe un slāpekļa oksīds ir metabolīti: ir pierādīts, ka arī urīnviela ir hidroksikarbamīda metabolīts. Ja hidroksikarbamīda koncentrācija ir 30, 100 un 300 μM , cilvēka aknu mikrosomu citohromi P450 to in vitro nemetabolizē. Koncentrācijā no 10 līdz 30 μM hidroksikarbamīds nestimulē rekombinanta cilvēka P glikoproteīna (P-gp) in vitro ATPāzes aktivitāti, kas liecina, ka hidroksikarbamīds nav P-gp substrāts. Tāpēc, lietojot vienlaicīgi ar vielām, kas ir citohromu P450 vai P-gp substrāti, mijiedarbība nav sagaidāma.

Eliminācija

Hidroksikarbamīda kopējais organisma klīrens pieaugušiem pacientiem ar sirpjveida šūnu slimību ir 0,17 l/h/kg. Attiecīgā vērtība bērniem ir līdzīga — 0,22 l/h/kg.

Hidroksikarbamīda nozīmīga daļa netiek izvadīta caur nierēm (galvenokārt caur aknām).

Pieaugušajiem ar urīnu izvadītais neizmainītu zāļu daudzums bija aptuveni 37 % no iekšķīgi lietotās devas, ja nieru darbība ir normāla. Bērniem ar urīnu izvadītā neizmainīta hidroksikarbamīda daļa bija aptuveni 50 %.

Pieaugušiem vēža pacientiem hidroksikarbamīda eliminācijas pusperiods bija aptuveni 2-3 stundas.

Bērniem ar sirpjveida šūnu slimību ziņotais vidējais eliminācijas pusperiods bija 3,9 stundas.

Gados vecāki cilvēki

Lai gan nav pierādījumu par to, ka vecums ietekmē farmakokinētisko–farmakodinamisko attiecību, gados vecāki pacienti var būt jutīgāki pret hidroksikarbamīda iedarbību, un tāpēc ir jāapsver iespēja uzsākt ārstēšanu ar mazāku devu, piesardzīgāk to palielinot. Ieteicams rūpīgi kontrolēt asins rādītājus (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Nieru darbības traucējumi

Tā kā izvadīšana caur nierēm ir viens no eliminācijas ceļiem, pacientiem ar nieru darbības traucējumiem ir jāapsver hidroksikarbamīda devas samazināšana. Atklātā, vienas devas pētījumā pieaugušiem pacientiem ar sirpjveida šūnu slimību tika novērtēta nieru darbības ietekme uz hidroksikarbamīda farmakokinētiku. Pacienti ar normālu nieru darbību ($\text{CrCl} > 90 \text{ ml/min}$), kā arī ar viegliem ($\text{CrCl} 60\text{-}89 \text{ ml/min}$), vidēji smagiem ($\text{CrCl} 30\text{-}59 \text{ ml/min}$) vai smagiem ($\text{CrCl} 15\text{-}29 \text{ ml/min}$) nieru darbības traucējumiem vai nieru slimību terminālā stadijā ($\text{CrCL} < 15 \text{ ml/min}$) saņēma vienu hidroksikarbamīda devu, kas atbilda 15 mg/kg ķermeņa masas. Pacientiem, kuru CrCl bija mazāks par 60 ml/min vai pacientiem ar nieru slimību terminālā stadijā hidroksikarbamīda vidējā iedarbība bija par aptuveni 64 % lielāka nekā pacientiem ar normālu nieru darbību.

Pacientiem ar $\text{CrCl} < 60 \text{ ml/min}$ ieteicams samazināt sākumdevu par 50 % (skatīt 4.2. un 4.3. apakšpunktu).

Šiem pacientiem ir ieteicams rūpīgi kontrolēt asins rādītājus.

Aknu darbības traucējumi

Datu, kas pamato īpašus norādījumus par devu pielāgošanu pacientiem ar aknu darbības traucējumiem nav, tomēr drošības apsvērumu dēļ pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem hidroksikarbamīds ir kontrindicēts (skatīt 4.3. apakšpunktu). Pacientiem ar aknu darbības traucējumiem ir ieteicams rūpīgi kontrolēt asins rādītājus.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Preklīniskie toksicitātes pētījumi liecina, ka visbiežāk novērotā ietekme ietver kaulu smadzeņu darbības nomākumu žurkām, suņiem un pērtiķiem. Dažām sugām tika novērota arī kardiovaskulāra un hematoloģiska iedarbība. Novērojumi pērtiķiem arī liecina par limfātisko audu atrofiju un tievās un resnās zarnas deģenerāciju. Toksikoloģijas pētījumi liecina arī par sēklinieku atrofiju kombinācijā ar samazinātu spermatogēnēzi un spermatozoīdu skaitu žurkām un samazinātu sēklinieku masu un spermatozoīdu skaitu pelēm. Savukārt suņiem tika konstatēta atgriezeniska spermatogēnēzes apstāšanās.

Hidroksikarbamīds ir nepārprotami genotoksisks. Lai gan nav veikti tradicionāli ilgtermiņa kancerogenitātes pētījumi, tiek uzskatīts, ka hidroksikarbamīds ir kancerogēns dažādām sugām, kas ietver arī kancerogenitātes risku cilvēkiem.

Hidroksikarbamīds šķērso placentāro barjeru, kas pierādīts gestācijas laikā hidroksikarbamīda iedarbībai pakļautajām mātītēm. Par tādām embriotoksiskuma izpausmēm kā samazināta augļa dzīvotspēja, samazināts dzīva metiena lielums un attīstības aizture ir ziņots dažādām sugām, tai skaitā pelēm, kāmjēm, kaķiem, suņiem un pērtiķiem, lietojot devas, kas salīdzināmas ar cilvēkiem lietotām devām. Teratogēnā iedarbība izpaudās kā daļēji pārkaulojušies galvaskausa kauli, acu dobumu trūkums, hidrocefālīja, divdaļīgs krūšu kauls un jostas skriemeļu trūkums.

Ievadot hidroksikarbamīdu žurku tēviņiem devā, kas atbilst 60 mg/kg ķermeņa masas dienā (kas ir aptuveni divas reizes vairāk par maksimāli ieteicamo devu cilvēkiem), attīstījās sēklinieku atrofija, samazinājās spermatogēnēze un būtiski samazinājās spēja apaugļot mātītes.

Kopumā hidroksikarbamīda iedarbība izraisīja anomālijas vairākām eksperimentālo dzīvnieku sugām un ietekmēja vīriešu un sieviešu kārtas dzīvnieku reproduktīvo spēju.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Ksantāna sveķi (E415)
Sukraloze (E955)
Zemeņu aromatizētājs
Metilparahidroksibenzoāts (E218)
Nātrijs hidroksīds (E524)
Attīrīts ūdens

6.2. Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3. Uzglabāšanas laiks

2 gadi.

Pēc pirmās atvēršanas: 12 nedēļas.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt ledusskapī (2 °C – 8 °C).

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Dzeltena III tipa stikla pudele ar aizzīmogotu bērniem neatveramu vāciņu (ABPE ar PE putu ieliktni), kurā ir 150 ml šķīduma iekšķīgai lietošanai.

Katrā iepakojumā ir viena pudele, ZBPE pudeles adapteris un 2 dozēšanas šļirces (šļirce ar iedaļām līdz 3 ml un šļirce ar iedaļām līdz 10 ml).

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

Droša lietošana

Rīkojoties ar hidroksikarbamīdu, pirms un pēc devas ievadīšanas ir jānomazgā rokas. Lai samazinātu iedarbības risku, rīkojoties ar hidroksikarbamīdu, vecākiem un aprūpētājiem jāuzvelk vienreizējās lietošanas cimdi. Lai samazinātu gaisa burbuļu veidošanos, pudeli pirms devas ievadīšanas nedrīkst kratīt.

Hidroksikarbamīds nedrīkst nonākt saskarē ar ādu vai gļotādu. Ja hidroksikarbamīds nonāk saskarē ar ādu vai gļotādu, tā nekavējoties rūpīgi jānomazgā ar ūdeni un ziepēm. Izliets šķīdums nekavējoties jānoslauka.

Sievietes, kurām ir grūtniecība, kuras plāno grūtniecību vai baro bērnu ar krūti, nedrīkst rīkoties ar hidroksikarbamīdu.

Vecākiem/aprūpētājiem un pacientiem jāiesaka glabāt hidroksikarbamīdu bērniem neredzamā un nepieejamā vietā. Nejauša norīšana bērniem var būt nāvējoša.

Glabājiet pudeli cieši aizvērtu, lai aizsargātu zāles un samazinātu nejaušas izlīšanas risku.

Šļirces ir jānomazgā un jāizskalo ar aukstu vai siltu ūdeni un pilnībā jānožāvē pirms to nākamās lietošanas. Glabājiet šļirces tīrā vietā kopā ar zālēm.

Atkritumu likvidēšana

Hidroksikarbamīds ir citotoksisks. Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REGISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REGISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/19/1366/001

9. REGISTRĀCIJAS/PĀRREGISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2019. gada 01. jūlijs

Pēdējās pārreģistrācijas datums:

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē <http://www.ema.europa.eu/>.

II PIELIKUMS

- A. RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI
VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN
EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

A. RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Ražotāja, kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

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

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Zāles ar parakstīšanas ierobežojumiem (skatīt I pielikumu: zāļu apraksts, 4.2. apakšpunkts).

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

• Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums (PSUR)

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsaucē datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (EURD sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

• Riska pārvaldības plāns (RPP)

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjauninātajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

• Papildu riska mazināšanas pasākumi

Pirms Xromi laišanas katras dalībvalsts tirgū reģistrācijas apliecības īpašniekam (RAĪ) ar valsts kompetento iestādi ir jāvienojas par izglītojošās programmas saturu un formātu, tai skaitā par saziņas līdzekļiem, informācijas izplatīšanas veidiem un citiem programmas aspektiem.

Izglītojošā programma ir paredzēta drošai un efektīvai zāļu lietošanai, lai samazinātu turpmāk norādītos riskus un Xromi lietošanas izraisītas nevēlamās blakusparādības.

RAĪ jānodrošina, lai katrā dalībvalstī, kur tiek pārdotas Xromi, visiem veselības aprūpes speciālistiem un pacientiem/aprūpētajiem, kuri attiecīgi varētu parakstīt vai lietot Xromi, būtu pieejami/tiktu izsniegti, izmantojot profesionālās organizācijas, tālāk uzskaitītie izglītojošie materiāli:

- ārstiem paredzētie izglītojošie materiāli;
- pacientiem paredzētā informācija.

Ārstiem paredzētajā izglītojošajā materiālā jāiekļauj:

- zāļu apraksts;
- norādījumi veselības aprūpes speciālistiem.

Norādījumos veselības aprūpes speciālistiem ir jāiekļauj šāda informācija:

- indikācija, devas un devu pielāgošana;
- drošas rīcības ar Xromi apraksts, tai skaitā attiecībā uz kļūdainu zāļu lietošanu divu dažādu dozēšanas šķirņu dēļ;
- brīdinājumi par svarīgiem ar Xromi lietošanu saistītiem riskiem:
 - pacientu pāreja no kapsulām vai tablešu veida zāļu formas uz šķidro zāļu formu;
 - kontracepcijas nepieciešamība;
 - informācija par risku vīriešu un sieviešu auglībai, kā arī iespējamo risku auglim un risku, kas ir saistīts ar bērna barošanu ar krūti;
 - zāļu lietošanas izraisītu nevēlamu blakusparādību ārstēšana

Pacientiem paredzētajā informācijas kopumā jāiekļauj:

- lietošanas instrukcija;
- pacienta/aprūpētāja rokasgrāmata.

Pacienta/aprūpētāja rokasgrāmatā ir jāiekļauj šāda galvenā informācija:

- indikācija;
- norādījumi par zāļu pareizu un drošu lietošanu, tai skaitā skaidri norādījumi par divu dažādu dozēšanas šķirņu izmantošanu, lai izvairītos no kļūdainas zāļu lietošanas;
- kontracepcijas nepieciešamība;
- informācija par risku vīriešu un sieviešu auglībai, kā arī iespējamo risku auglim un risku, kas ir saistīts ar bērna barošanu ar krūti

III PIELIKUMS

MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARKĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

KARTONA KASTĪTE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Xromi 100 mg/ml šķīdums iekšķīgai lietošanai
hydroxycarbamide

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Viens ml šķīduma satur 100 mg hidroksikarbamīda.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur arī metilparahidroksibenzoātu (E218). Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Šķīdums iekšķīgai lietošanai.

Pudele

Pudeles adapteris

3 ml un 10 ml dozēšanas šļirces.

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Iekšķīgai lietošanai.

Lietojiet atbilstoši ārsta norādījumiem, izmantojot pievienotās dozēšanas šļirces.

Nekratiet pudeli.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

Citotoksisks: rīkoties piesardzīgi.

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP:

Izmest 12 nedēļas pēc pirmās atvēršanas.

Atvēršanas datums: _____

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/19/1366/001

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija:

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Xromi

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ TIEŠĀ IEPAKOJUMA**PUDELES MARĶĒJUMS****1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Xromi 100 mg/ml šķīdums iekšķīgai lietošanai
hydroxycarbamide

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Viens ml šķīduma satur 100 mg hidroksikarbamīda.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur arī metilparahidroksibenzoātu (E218). Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Šķīdums iekšķīgai lietošanai.
150 ml.

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Iekšķīgai lietošanai.

Lietojiet atbilstoši ārsta norādījumiem, izmantojot pievienotās dozēšanas šļirces.
Nekratīt.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

Citotoksisks: rīkoties piesardzīgi.

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP:

Izmest 12 nedēļas pēc pirmās atvēršanas.

Atvēršanas datums: _____

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

Neizlietotās zāles jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/19/1366/001

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija:

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ****17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS****18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA**

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam

Xromi 100 mg/ml šķīdums iekšķīgai lietošanai hydroxycarbamide

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiēt ārstam, farmaceitam vai medmāsai.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Xromi un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Xromi lietošanas
3. Kā lietot Xromi
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Xromi
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Xromi un kādam nolūkam to lieto

Xromi satur hidroksikarbamīdu, zāles, kas samazina dažu šūnu augšanu un dalīšanos kaulu smadzenēs. Tas izraisa asinsritē esošo sarkano un balto asins šūnu, kā arī asinsreces šūnu skaita samazināšanos. Sirpjveida šūnu slimības gadījumā hidroksikarbamīds palīdz arī novērst, ka sarkanās asins šūnas iegūst patoloģisku sirpjveida formu.

Sirpjveida šūnu slimība ir pārmantots asins traucējums, kas ietekmē diskveida sarkanās asins šūnas. Dažas šūnas kļūst patoloģiskas un neelastīgas un iegūst pusmēness jeb sirpja formu, kas izraisa anēmiju.

Sirpjveida šūnas arī iesprūst asinsvados, nobloķējot asins plūsmu. Tas var izraisīt akūtu sāpju krīzes un orgānu bojājumus.

Xromi lieto, lai novērstu nosprostotu asinsvadu komplikācijas, ko izraisa sirpjveida šūnu slimība, pacientiem, kas vecāki par 9 mēnešiem. Xromi samazina sāpju krīžu skaitu, kā arī nepieciešamību atrasties slimnīcā slimības dēļ.

2. Kas Jums jāzina pirms Xromi lietošanas

Nelietojiet Xromi šādos gadījumos:

- ja Jums ir alerģija pret hidroksikarbamīdu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu;
- ja Jums ir smaga aknu slimība;
- ja Jums ir smaga nieru slimība;
- ja Jums ir samazināta sarkano vai balto asins šūnu vai asinsreces šūnu izstrāde (mielosupresija), kā aprakstīts 3. punktā "Kā lietot Xromi, ārstēšanas novērošana";
- ja Jūs esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti (skatīt punktu "Grūtniecība, barošana ar krūti un fertilitāte");
- ja lietojat antiretrovīrusu zāles cilvēka imūndeficīta vīrusa (HIV), kas izraisa AIDS, ārstēšanai.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Analīze un pārbaudes

Jūsu ārsts veiks asins analīzes:

- lai pārbaudītu Jūsu asins ainu pirms Xromi lietošanas un tās laikā;
- lai kontrolētu Jūsu aknu darbību pirms Xromi lietošanas un tās laikā;
- lai kontrolētu Jūsu nieru darbību pirms Xromi lietošanas un tās laikā.

Pirms Xromi lietošanas konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu

- ja Jums ir ļoti liels nogurums, vājums un elpas trūkums, kas var būt sarkano asins šūnu trūkuma (anēmijas) simptomi;
- ja Jums viegli rodas asiņošana vai zilumi, kas var būt tādu šūnu, ko sauc par trombocītiem, samazināta skaita asinīs simptomi;
- ja Jums ir aknu slimība (var būt nepieciešama papildu kontrole);
- ja Jums ir nieru slimība (var būt nepieciešama devas pielāgošana);
- ja Jums ir kāju čūlas;
- ja ir zināms, ka Jums trūkst vitamīna B₁₂ vai folijskābes;
- ja iepriekš esat saņēmis(-usi) staru terapiju vai ķīmijterapiju vai pašlaik lietojat kādas citas zāles vēža ārstēšanai, jo īpaši interferona terapiju.

Ja neesat pārliecināts, vai kaut kas no minētā attiecas uz Jums, pirms Xromi lietošanas konsultējieties ar savu ārstu vai farmaceitu.

Xromi lietošanas laikā nekavējoties konsultējieties ar ārstu

- ja Jums ir nogurums, elpas trūkums, neizskaidrojami zilumi vai asiņošana, kas var būt sekundāras leukēmijas simptomi. Ir ziņots par sekundāru leukēmiju pacientiem, kuri ilgstoši lieto hidroksikarbamīdu dažu veidu asins vēža ārstēšanai (mieloproliferatīviem traucējumiem, piemēram, policitēmijai);
- ja Jums ir čūlas, kas var būt ādas vaskulīta toksicitātes simptomi. Ādas vaskulīta toksicitāte ir ādas bojājumi, par kuriem ziņots pacientiem ar dažiem asins vēža veidiem (mieloproliferatīviem traucējumiem) terapijas laikā ar hidroksikarbamīdu, visbiežāk pacientiem ar interferona terapiju anamnēzē vai kuri to saņem pašlaik;
- ja Jums ir aizdomīgas izmaiņas ādā, piemēram, jauni plankumi un izmaiņas jau esošajos vasaras raibumos vai dzimumzīmēs, kas var būt ādas vēža simptomi. Pacientiem, kuri ilgstoši saņem hidroksikarbamīdu, ir ziņots par ādas vēzi. Jums jāaizsargā sava āda no saules un ārstēšanas ar Xromi laikā un pēc tās regulāri pašam tā jāpārbauda. Parastās novērošanas vizītēs ārsts arī pārbaudīs Jūsu ādu.

Bērni

Nedodiet šīs zāles bērniem no dzimšanas līdz 9 mēnešu vecumam, jo tas, visticamāk, nav droši.

Citas zāles un Xromi

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot.

Īpaši informējiet savu ārstu, medmāsu vai farmaceitu, ja:

- Jūs lietojat citas mielosupresīvas zāles (zāles, kas samazina sarkano un balto asins šūnu, kā arī asinsreces šūnu izstrādi);
- Jums ir staru terapija vai ķīmijterapija;
- Jūs lietojat jebkādas zāles vēža ārstēšanai, jo īpaši interferona terapiju — lietojot kopā ar
- Xromi, ir lielāks blakusparādību, piemēram, anēmijas, risks;
- Jūs lietojat antiretrovīrusu zāles (zāles, kas nomāc vai iznīcina tādus retrovīrusus kā HIV), piemēram, didanozīnu, stavudīnu un idinavīru (var samazināties balto asins šūnu skaits Jūsu asinīs);

- Jūs saņemat dzīvu vīrusu vakcīnas, piemēram, pret masalām, cūciņu, masaliņām, vējbakām.

Grūtniecība, barošana ar krūti un fertilitāte

Nelietojiet Xromi, ja plānojat bērnu, pirms tam nekonsultējoties ar savu ārstu. Tas attiecas gan uz vīriešiem, gan sievietēm. Xromi var kaitēt Jūsu spermai vai olšūnām.

Xromi nedrīkst lietot grūtniecības laikā. Ja iespējams, Xromi lietošana jāpārtrauc 3 – 6 mēnešus pirms grūtniecības iestāšanās.

Nekavējoties sazinieties ar savu ārstu, ja domājat, ka Jums var būt iestājusies grūtniecība. Jums un jūsu partnerim(-ei) ir jāizmanto efektīvas kontracepcijas metodes pirms ārstēšanas ar Xromi, tās laikā un pēc tās. Efektīvu kontracepcijas metožu lietošana jāturpina pēc Xromi terapijas beigām vismaz 6 mēnešus sievietēm un 3 mēnešus vīriešiem.

Vīriešu dzimuma pacientiem, kuri lieto Xromi: ja Jūsu partnerei iestājas grūtniecība vai viņa plāno grūtniecību, ārsts apspriedīs ar Jums iespējamos riskus un ieguvumus, turpinot Xromi lietošanu.

Hidroksikarbamīds, Xromi aktīvā viela, nonāk mātes pienā. Nebarojiet bērnu ar krūti Xromi lietošanas laikā. Konsultējieties ar savu ārstu vai farmaceitu.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Xromi var izraisīt miegainību. Jūs nedrīkstat vadīt transportlīdzekļus vai apkalpot mehānismus, ja vien nav pierādīts, ka šīs zāles Jūs neietekmē, un ja Jūs to esat apspriedis ar ārstu.

Xromi satur metilparahidroksibenzoātu (E218)

Xromi satur metilparahidroksibenzoātu (E218), kas var izraisīt alerģiskas reakcijas (iespējams, vēlīnas).

3. Kā lietot Xromi

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts vai farmaceits Jums teicis. Neskaidrību gadījumā vaicājiēt ārstam vai farmaceitam.

Xromi drīkst Jums parakstīt tikai ārsts speciālists, kuram ir pieredze asins traucējumu ārstēšanā.

- Kamēr lietosiet Xromi, ārsts regulāri ņems asins analīzes. Tas tiks darīts, lai pārbaudītu šūnu skaitu un veidu asinīs, kā arī Jūsu aknas un nieres.
- Atkarībā no lietotās devas šīs analīzes sākotnēji var veikt reizi mēnesī un tad vienu reizi 2- 3 mēnešos.
- Atkarībā no pārbažu rezultātiem ārsts var mainīt Xromi devu.

Neskaidrību gadījumā vaicājiēt ārstam vai farmaceitam. Parastā sākumdeva pieaugušajiem, pusaudžiem un bērniem vecākiem par 9 mēnešiem ir 15 mg/kg katru dienu, un parastā uzturošā deva ir 20-25 mg/kg. Ārsts parakstīs pareizo devu. Dažkārt ārsts var mainīt Xromi devu, piemēram, dažādu pārbažu rezultātā. Ja neesat pārliecināts, cik daudz zāļu jālieto, vienmēr vaicājiēt savam ārstam vai medmāsai.

Xromi kopā ar uzturu un dzērieniem

Jūs varat lietot šīs zāles maltīšu laikā vai pēc tām jebkurā dienas laikā. Tomēr šīs zāles jālieto katru dienu vienā veidā un laikā.

Lietošana gados vecākiem cilvēkiem

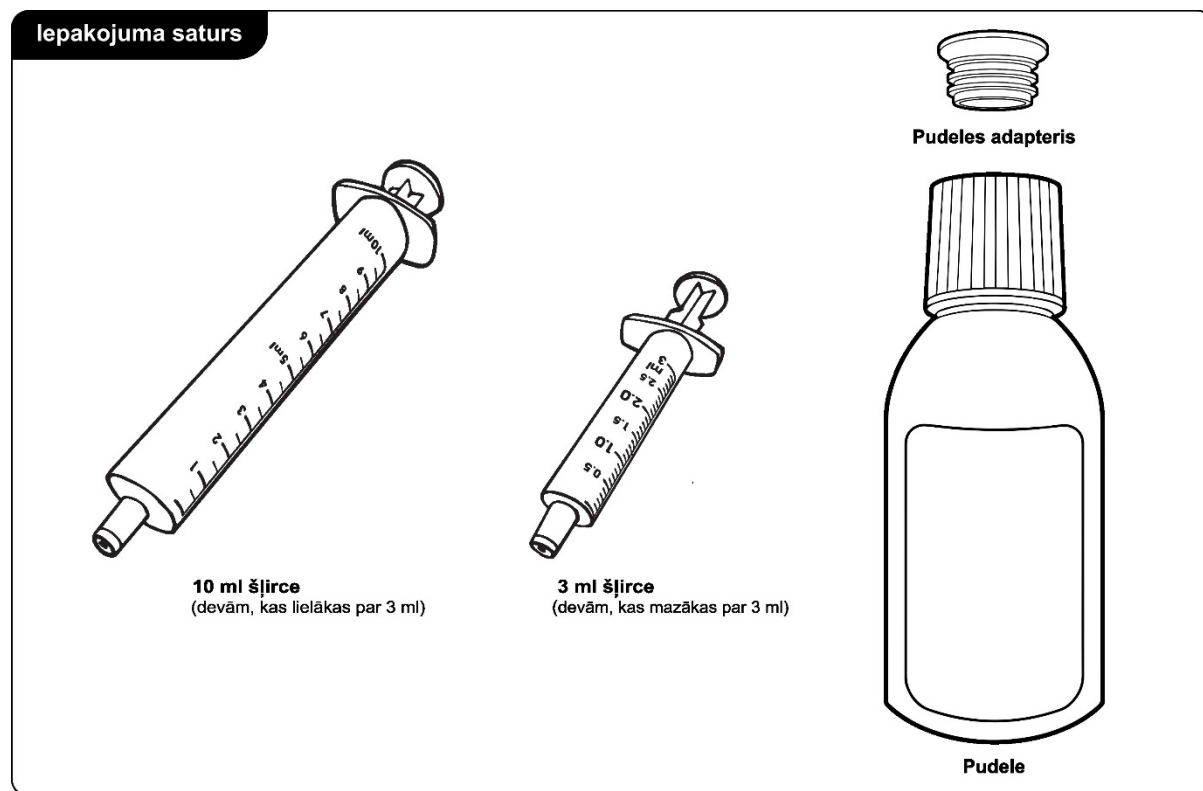
Jūs varat būt jutīgāks pret Xromi iedarbību, un ārstam var nākties noteikt Jums mazāku devu.

Ja Jums ir nieru slimība

Ārstam var nākties noteikt Jums mazāku devu. Nelietojiet Xromi, ja Jums ir smaga nieru slimība.

Rīkošanās ar šīm zālēm

Xromi iepakojums satur vienu zāļu pudeli, vāciņu, pudeles adapteri un divas dozēšanas šļirciņas (3 ml un 10 ml šļirci). Zāļu lietošanai vienmēr izmantojiet komplektā iekļautās šļirciņas.



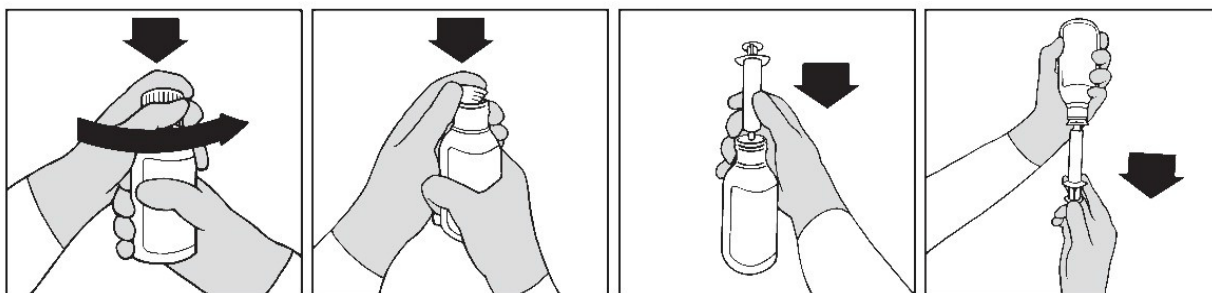
Zāļu lietošanai ir svarīgi izmantot pareizo dozēšanas šļirci. Ārsts vai farmaceits ieteiks, kuru šļirci lietot atkarībā no Jums parakstītās devas.

Mazākā 3 ml šļirce ar iedaļām no 0,5 ml līdz 3 ml ir paredzēta tādu devu mērīšanai, kas nepārsniedz 3 ml. Izmantojiet šo šļirci, ja kopējais zāļu daudzums, kas Jums jālieto, nepārsniedz 3 ml (katra 0,1 ml iedaļa atbilst 10 mg hidroksikarbamīda).

Lielākā 10 ml šļirce ar iedaļām no 1 ml līdz 10 ml ir paredzēta tādu devu mērīšanai, kas pārsniedz 3 ml. Izmantojiet šo šļirci, ja kopējais zāļu daudzums, kas Jums jālieto, pārsniedz 3 ml (katra 0,5 ml iedaļa atbilst 50 mg hidroksikarbamīda).

Ja esat vecāks vai aprūpētājs, kas dod šīs zāles, pirms un pēc zāļu došanas nomazgājiet rokas. Nekavējoties saslaukiet izlijušās zāles. Rīkojoties ar Xromi, uzvelciet vienreizējas lietošanas cimdus, lai samazinātu iedarbības risku. Lai mazinātu gaisa burbuļu rašanos, pirms devas ievadīšanas nekratiet pudeli.

Ja Xromi nonāk saskarē ar ādu vai gļotādu, tā nekavējoties rūpīgi jānomazgā ar ūdeni un ziepēm. Lietojot zāles, ievērojiet turpmāk minētos norādījumus.



1. Pirms rīkošanās ar Xromi uzvelciet vienreizējās lietošanas cimdus.
2. Noņemiet pudeles vāciņu (**1. attēls**) un stingri iespiediet adapteri pudeles augšējā daļā, atstājot to tur turpmāko devu lietošanai (**2. attēls**).
3. Iestumiet dozēšanas šļirci galu adaptera atverē (**3. attēls**). **Ārsts vai farmaceits informēs Jūs, kuru šļirci lietot — 3 ml vai 10 ml šļirci, lai lietotu pareizu devu.**
4. Apgrieziet pudeli otrādi (**4. attēls**).
5. Pavelciet šļirci virzuli, lai ievilkto zāles no pudeles šļircē. Velciet virzuli līdz tai vietai uz skalas, kas atbilst parakstītajai devai (**4. attēls**). Ja neesat pārliecināts, cik daudz zāļu jāievelk šļircē, vienmēr vaicāji savam ārstam vai medmāsai.
6. Apvērsiet pudeli un uzmanīgi izvelciet šļirci no adaptera, turot to pie cilindra, nevis virzuļa.
7. Uzmanīgi ievietojiet šļirci galu savā mutē aiz vaiga.
8. Lēni un uzmanīgi spiediet virzuli uz leju, lai uzmanīgi iešļāktu zāles vaiga iekšpusē un tās norītu. **NESPIEDIET** virzuli pārāk stipri un neiešļāciet zāles mutes dobuma aizmugurē vai rīklē, jo tā varat aizrīties.
9. Izņemiet šļirci no mutes.
10. Norijiet zāles un uzdzeriet nelielu ūdeni, pārliecinoties, ka zāles nepaliek mutē.
11. Uzlieciet pudelei vāciņu, ievietojiet adapteri tam paredzētajā vietā. Vāciņam jābūt cieši aizvērtam.
12. Nomazgājiet šļirci ar aukstu vai siltu krāna ūdeni un labi noskalojiet. Turiet šļirci zem ūdens un vairākas reizes virziet virzuli uz augšu un uz leju, lai pārliecinātos, ka šļirci iekšpuse ir tīra. Pirms turpmākas lietošanas zāļu ievadīšanai ļaujiet šļircei pilnībā nožūt. Glabājiet šļirci tīrā vietā kopā ar zālēm.

Izpildiet iepriekšminētās darbības katrai devai, kā norādījis ārsts vai farmaceits.

Ja esat lietojis Xromi vairāk nekā noteikts

Ja esat lietojis Xromi vairāk nekā noteikts, informējiet savu ārstu vai nekavējoties dodieties uz slimnīcu. Paņemiet līdzi zāļu iepakojumu un šo instrukciju. Visbiežāk novērotie Xromi pārdozēšanas simptomi ir šādi:

- ādas apsārtums;
- plaukstu un pēdu apakšējo daļu sāpīgums (pieskārieni ir sāpīgi) un pietūkums, kam seko plaukstu un pēdu ādas zvīņošanās;
- izteikta ādas pigmentācija (vietējas krāsas izmaiņas);
- sāpīgums vai pietūkums mutē.

Ja esat aizmirsis lietot Xromi

Pastāstiet ārstam. **Nelietojiet dubultu devu, lai aizvietotu aizmirsto devu.**

Ja pārtraucat lietot Xromi

Nepārtrauciet šo zāļu lietošanu, ja to nenorāda ārsts. Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautāji ārstam vai farmaceitam.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Ja Jums rodas jebkura no šādām nopietnām blakusparādībām, konsultējieties ar ārstu vai nekavējoties dodieties uz slimnīcu.

Ļoti bieži (var rasties vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem):

- Smaga infekcija.
- Drudzis vai drebuļi.
- Nogurums un/vai bālums.

Bieži (var rasties līdz 1 no 10 cilvēkiem):

- Neizskaidrojami zilumi (asins uzkrāšanās zem ādas) vai asiņošana.
- Ādas brūce (atklāta ādas infekcija).

Retāk (var rasties līdz 1 no 100 cilvēkiem):

- Acu baltumu vai ādas dzeltena krāsa (dzelte).

Reti (var rasties līdz 1 no 1000 cilvēkiem):

- Čūlas vai brūces uz kājām.

Ļoti reti (var rasties līdz 1 no 10 000 cilvēkiem):

- Ādas iekaisums, kas izraisa sarkanus, zvīņainus plankumus un var izraisīt arī sāpes locītavās.

Citas blakusparādības, kas nav minētas iepriekš, ir uzskaitītas zemāk. Ja kāda no šīm blakusparādībām Jums rada bažas, apspriedieties ar savu ārstu.

Ļoti bieži (var rasties vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem):

- Mazs skaits spermatozoīdu vai to trūkums spermā (oligospermija vai azospermija).

Bieži (var rasties līdz 1 no 10 cilvēkiem):

- Slikta dūša.
- Galvassāpes.
- Reibonis.
- Aizcietējums.
- Tumšāka ādas, nagu un mutes krāsa.
- Sausa āda.
- Matu izkrišana.

Retāk (var rasties līdz 1 no 100 cilvēkiem):

- Niezoši sarkani pauguriņi uz ādas (izsitumi).
- Caureja.
- Vemšana.
- Mutes iekaisums vai čūlas.
- Paaugstināts aknu enzīmu līmenis.

Citas blakusparādības (biežums nav zināms):

- Atsevišķi ļaundabīgas asins šūnu slimības (leikozes) gadījumi.
- Ādas vēzis gados vecākiem pacientiem.
- Sāpes vēderā vai grēmas.
- Kuņģa-zarnu trakta čūla.
- Drudzis.
- Menstruālā cikla izzušana (amenoreja).
- Ķermeņa masas palielināšanās.
- Zems D vitamīna līmenis asins analīzē.
- Zems magnija līmenis asins analīzē.
- Asiņošana.

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas [kontaktainformāciju](#). Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Xromi

- Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā. Nejauša norīšana bērniem var būt nāvējoša.
- Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes un pudeles pēc “EXP”.
- Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.
- Pēc pudeles pirmās atvēršanas izmetiet tās neizlietoto saturu pēc 12 nedēļām.
- Uzglabāt ledusskapī (2 °C–8 °C temperatūrā).
- Turiet pudeli cieši aizvērtu, lai novērstu zāļu sabojāšanos un samazinātu nejaušas izlīšanas risku.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiert farmaceutam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Xromi satur

Aktīvā viela ir hidroksikarbamīds. Viens ml šķīduma satur 100 mg hidroksikarbamīda.

Citas sastāvdaļas ir ksantāna sveķi, sukraloze (E955), zemeņu aromatizētājs, metilparahidroksibenzoāts (E218), nātrija hidroksīds un attīrīts ūdens. Skatīt 2. punktu “Xromi satur metilparahidroksibenzoātu”.

Xromi ārējais izskats un iepakojums

Xromi ir dzidrs, bezkrāsains līdz gaiši dzeltens šķīdums iekšķīgai lietošanai. Tas ir pieejams 150 ml stikla pudelēs ar bērniem neatveramu vāciņu. Katrā iepakojumā ir viena pudele, pudeles adapteris un divas dozēšanas šļirces (šļirce ar iedaļām līdz 3 ml un šļirce ar iedaļām līdz 10 ml). Jūsu ārsts vai farmaceits ieteiks, kuru šļirci lietot atkarībā no Jums parakstītās devas.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

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

Ražotājs

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

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē <http://www.ema.europa.eu>.