

ANEXA I

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Xromi soluție orală 100 mg/ml

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Un ml de soluție conține hidroxicarbamidă 100 mg.

Excipienți cu efect cunoscut

Un ml de soluție conține hidroxibenzoat de metil 0,5 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Soluție orală.

Lichid vâscos limpede, incolor până la galben deschis.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Xromi este indicat pentru prevenirea complicațiilor vasoocluzive asociate siclemiei la pacienți cu vârsta peste 9 luni.

4.2 Doze și mod de administrare

Terapia cu hidroxicarbamidă trebuie monitorizată de un medic sau alt profesionist din domeniul sănătății cu experiență în tratamentul pacienților cu siclemie.

Doze

Dozele se stabilesc în funcție de greutatea corporală a pacientului (exprimată în kg).

Doza uzuală inițială de hidroxicarbamidă este de 15 mg/kg/zi, iar doza uzuală de întreținere este între 20 - 25 mg/kg/zi. Doza maximă este de 35 mg/kg/zi. Hemograma completă cu formulă leucocitară și număr de reticulocite trebuie monitorizată o dată pe lună, în primele 2 luni de la începerea tratamentului.

Se va avea ca scop atingerea unui număr absolut de neutrofile de 1500 - 4000/ μ l, cu menținerea unui număr de trombocite $> 80000/\mu$ l. Dacă apare neutropenie sau trombocitopenie, se întrerupe temporar doza de hidroxicarbamidă și se monitorizează săptămânal hemoleucograma completă cu formulă leucocitară. După refacerea numărului de celule ale sângelui, se reia tratamentul cu hidroxicarbamidă cu o doză cu 5 mg/kg/zi mai mică decât doza administrată înaintea debutului citopeniilor.

Dacă mărirea dozei este justificată pe baza rezultatelor examenului clinic și a testelor de laborator, trebuie respectate următoarele etape:

- doza va fi crescută cu câte 5 mg/kg/zi o dată la 8 săptămâni;
- creșterile dozei vor continu până la apariția mielosupresiei ușoare (număr absolut de neutrofile între 1500/ μ l și 4000/ μ l), până la doza maximă de 35 mg/kg/zi;
- hemoleucograma completă cu formulă leucocitară și număr de reticulocite trebuie monitorizată cel puțin o dată la 4 săptămâni în perioada ajustării dozei.

După atingerea dozei maxime tolerate, monitorizarea siguranței prin teste de laborator include hemoleucograma completă cu formulă leucocitară, numărul de reticulocite și numărul de trombocite o dată la 2 - 3 luni.

Numărul de celule roșii (RBC), volumul eritrocitar mediu (VEM) și nivelurile hemoglobinei fetale (HbF) trebuie monitorizate pentru depistarea de semne sugestive de răspuns coerent sau progresiv confirmat prin teste de laborator. Cu toate acestea, absența creșterii nivelurilor VEM, HbF sau a ambelor nu este o indicație pentru oprirea tratamentului dacă pacientul răspunde clinic (de exemplu, prin reducerea incidenței durerii sau a spitalizărilor).

Un răspuns clinic la tratamentul cu hidroxicarbamidă poate apărea după 3 - 6 luni și în consecință, este necesară o perioadă de 6 luni de testare a dozei maxime tolerate înainte de a lua în considerare oprirea tratamentului datorită lipsei rezultatelor (fie lipsa aderenței la tratament, fie lipsa de răspuns la tratament).

Grupe speciale de pacienți

Vârstnici

Pacienții vârstnici pot fi mai sensibili la efectele mielosupresive ale hidroxicarbamidei, și poate fi necesară o schemă de tratament cu doze mai mici.

Insuficiență renală

Deoarece excreția renală este o cale de eliminare, luați în considerare reducerea dozei de hidroxicarbamidă la pacienții cu insuficiență renală. La pacienții cu un clearance al creatininei (ClCr) ≤ 60 ml/minut doza inițială de hidroxicarbamidă trebuie scăzută cu 50 %. La acești pacienți se recomandă monitorizarea atentă a parametrilor sângelui (vezi pct. 4.4).

Hidroxicarbamida nu trebuie administrată la pacienți cu insuficiență renală severă ($\text{ClCr} < 30$ ml/minut) (vezi pct. 4.3, 4.4 și 5.2).

Insuficiență hepatică

Nu există date care să susțină ajustarea specifică a dozelor la pacienții cu insuficiență hepatică. La acești pacienți se recomandă monitorizarea strictă a parametrilor sângelui. Din motive de siguranță, hidroxicarbamidă este contraindicată la pacienți cu insuficiență hepatică severă (vezi pct. 4.3 și 4.4).

Copii cu vârsta sub 9 luni

Siguranța și eficacitatea hidroxicarbamidei la copii cu vârsta cuprinsă între 0 și 9 luni nu au fost încă stabilite.

Mod de administrare

Xromi este pentru administrare orală.

Două seringi pentru dozare (a câte 3 ml și a câte 10 ml) sunt furnizate pentru a măsura cu precizie doza de soluție orală. Se recomandă ca profesioniștii din domeniul sănătății să recomande pacientului sau îngrijitorului acestuia care seringă trebuie folosită pentru a asigura administrarea volumului corect.

Seringa mai mică cu măsura de 3 ml, marcată între 0,5 ml și 3 ml, este pentru dozele mai mici sau egale cu 3 ml. Această seringă trebuie recomandată pentru doze mai mici sau egale cu 3 ml (fiecare unitate gradată de 0,1 ml conține 10 mg de hidroxicarbamidă).

Seringa mai mare cu măsura de 10 ml, marcată între 1 ml și 10 ml, este pentru dozele care depășesc 3 ml. Această seringă trebuie recomandată pentru doze mai mari de 3 ml (fiecare unitate gradată de 0,5 ml conține 50 mg de hidroxicarbamidă).

La adulți fără dificultăți de înghițire, formele farmaceutice orale solide pot fi mai adecvate și mai convenabile.

Xromi poate fi administrat cu alimente sau după mese în orice moment al zilei, însă pacienții trebuie să stabilească modul de administrare și ora din zi la care iau tratamentul.

Pentru a ajuta la administrarea de fiecare dată a întregii doze la nivelul stomacului, trebuie băută apă după fiecare doză de Xromi.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.
Insuficiență hepatică severă (clasa C conform clasificării Child-Pugh).
Insuficiență renală severă (ClCr < 30 ml/minut).
Mielosupresie asociată cu toxicitate conform descrierii de la pct. 4.2.
Alăptare (vezi pct. 4.6).
Sarcină (vezi pct. 4.6)
Tratament concomitent cu medicamente antiretrovirale pentru boala HIV (vezi pct. 4.4 și 4.5)

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Mielosupresie

Hemoleucograma completă, care include medulograma, dacă este indicată, precum și testele funcției renale și hepatice, trebuie determinate înainte de inițierea tratamentului și repetate pe durata acestuia. Dacă funcția medulară este scăzută, tratamentul cu hidroxicarbamidă nu trebuie inițiat. Hemoleucograma completă cu formulă leucocitară, numărul de reticulocite și trombocite trebuie monitorizate regulat (vezi pct. 4.2). Hidroxicarbamida poate induce mielosupresie; leucopenia este în general prima și cea mai frecventă manifestare. Trombocitopenia și anemia apar mai puțin frecvent și sunt adesea observate în absența leucopeniei prealabile. Supresia medulară este mai probabilă la pacienți tratați anterior cu radioterapie sau chimioterapie citotoxică; la acești pacienți, hidroxicarbamida trebuie utilizată cu precauție. Refacerea medulară după mielosupresie este rapidă când terapia cu hidroxicarbamidă este întreruptă. Tratamentul cu hidroxicarbamidă poate fi reluat ulterior cu o doză mai mică (vezi pct. 4.2).

Anemia severă trebuie corectată cu transfuzie de sânge integral înainte de inițierea terapiei cu hidroxicarbamidă. Dacă apare anemie în timpul tratamentului, aceasta se corectează fără întreruperea tratamentului cu hidroxicarbamidă. Anomalii eritrocitare; eritropoieza megaloblastică autolimitantă este adeseori observată precoce în timpul tratamentului cu hidroxicarbamidă. Aspectul morfologic modificat este asemănător cu cel din anemia pernicioasă dar nu este legat de deficitul de vitamina B₁₂ sau acid folic. Macrocitoza poate masca instalarea deficitului de acid folic; se recomandă determinări periodice ale acidului folic seric. Hidroxicarbamida poate de asemenea să întârzie clearance-ul plasmatic al fierului și să reducă rata de utilizare a fierului de către eritrocite, dar pare să lase nemodificată durata de viață a eritrocitelor.

Altele

Este posibil ca pacienții tratați anterior cu radioterapie să prezinte o exacerbare a eritemului postiradiere la administrarea tratamentului cu hidroxicarbamidă.

Insuficiență renală sau hepatică

Hidroxicarbamida trebuie utilizată cu precauție la pacienți cu insuficiență renală avansată. Hidroxicarbamida poate cauza toxicitate hepatică, iar testele de evaluare a funcției hepatice trebuie monitorizate pe durata tratamentului. Parametrii sângelui pentru insuficiență renală și hepatică trebuie monitorizați atent, iar dacă este necesar se oprește administrarea de hidroxicarbamidă. Dacă este cazul, administrarea de hidroxicarbamidă se reia cu o doză mai mică.

Pacienți cu infecție HIV

Hidroxicarbamida nu trebuie utilizată în combinație cu medicamente antiretrovirale pentru tratamentul bolii HIV și poate duce la eșecul tratamentului și toxicități (în unele cazuri letale) la pacienți cu HIV (vezi pct. 4.3 și 4.5).

Leucemie și carcinom cutanat secundar

La pacienții care primesc tratament cronic cu hidroxycarbamidă pentru afecțiuni mieloproliferative, cum ar fi policitemie, s-a raportat leucemie secundară. Nu se cunoaște dacă acest efect leucemogen este secundar hidroxycarbamidei sau asociat cu boala subiacentă a pacientului. La pacienții tratați pe termen lung cu hidroxycarbamidă s-a raportat carcinom cutanat. Pacienții trebuie sfătuiți să protejeze pielea de expunerea la soare. În plus, pacienții trebuie să-și examineze singuri pielea pe durata tratamentului cu hidroxycarbamidă și după oprirea acestuia, iar în cadrul consultațiilor de monitorizare de rutină vor fi examinați pentru depistarea malignităților secundare.

Toxicități vasculitice cutanate

Toxicitățile vasculitice cutanate care includ gangrenă și ulcerații vasculitice au apărut la pacienți cu tulburări mieloproliferative în timpul tratamentului cu hidroxycarbamidă. Riscul de toxicități vasculitice este crescut la pacienți tratați anterior sau concomitent cu interferon. Distribuția la nivelul degetelor a acestor ulcerații și evoluția clinică continuă a insuficienței vasculitice progresive care determină infarcte sau gangrenă a degetelor a fost semnificativ diferită de ulcerațiile cutanate tipice descrise în general la utilizarea de hidroxycarbamidă. Datorită evoluțiilor clinice cu potențial sever în cazul ulcerațiilor vasculitice cutanate raportate la pacienți cu boală mieloproliferativă, tratamentul cu hidroxycarbamidă trebuie întrerupt dacă sunt prezente ulcerații cutanate de tip vasculită.

Vaccinările

Utilizarea concomitentă a hidroxycarbamidei cu un vaccin cu virus viu inactivat să potențeze replicarea virusului vaccinal și/sau poate să accentueze unele din reacțiile adverse ale virusului vaccinal deoarece mecanismele normale de apărare pot fi suprasate de hidroxycarbamidă. Vaccinarea cu un vaccin cu virus viu inactivat la un pacient tratat cu hidroxycarbamidă poate determina apariția unei infecții severe. Răspunsul umoral al pacientului la vaccinare poate fi diminuat. Utilizarea vaccinurilor vii inactivate trebuie evitată în timpul tratamentului și cel puțin șase luni după încheierea acestuia, și trebuie cerut sfatul unui specialist în această situație particulară (vezi pct. 4.5).

Ulcere ale piciorului

Hidroxycarbamida se utilizează cu precauție la pacienții cu ulcere ale piciorului. Ulcerele piciorului reprezintă o complicație frecventă a siclemiei, însă au fost raportate și la pacienții tratați cu hidroxycarbamidă.

Carcinogenitate

Hidroxycarbamida este dovedit genotoxică în multiple sisteme de testare. Hidroxycarbamida este considerată un carcinogen transspecii (vezi pct. 5.3).

Deficiență de celule stem limbice

În timpul tratamentului cu hidroxycarbamidă au fost raportate cazuri de deficiență de celule stem limbice. În unele cazuri, deficiența de celule stem limbice s-a ameliorat după întreruperea tratamentului. Pacienții care prezintă semne și simptome relevante (vedere redusă/afectată, fotofobie, roșeață și durere) trebuie trimiși la oftalmolog. Dacă se confirmă deficiența de celule stem limbice, trebuie avută în vedere întreruperea tratamentului.

Manipularea în condiții de siguranță a soluției

Părinții și îngrijitorii trebuie să evite contactul hidroxycarbamidei cu pielea sau mucoasele. În cazul contactului dintre soluție și piele sau mucoase, zona trebuie spălată imediat și atent cu săpun și apă (vezi pct. 6.6).

Excipienți

Acest medicament conține parahidroxibenzoat de metil (E218) care poate cauza reacții alergice (posibil de tip întârziat).

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Activitatea mielosupresivă poate fi potențată de radioterapia anterioară sau concomitentă sau de terapia citotoxică.

Utilizarea concomitentă a hidroxicarbamidei și a altor medicamente cu acțiune mielosupresivă sau a radioterapiei poate accentua depresia medulară, tulburările gastrointestinale sau mucozita. Un eritem provocat de radioterapie se poate agrava sub tratament cu hidroxicarbamidă.

Pacienții nu trebuie să primească terapie concomitentă cu hidroxicarbamidă și medicamente antiretrovirale (vezi pct. 4.3 și 4.4).

Pancreatită și pancreatită cu evoluție letală au apărut la pacienți cu infecție HIV în timpul tratamentului cu hidroxicarbamidă și didanozină, utilizat în asociere cu sau fără stavudină.

Toxicitate hepatică și insuficiența hepatică cu deces au fost raportate în timpul supravegherii după punerea pe piață la pacienți cu infecție HIV tratați cu hidroxicarbamidă și alte medicamente antiretrovirale. Evenimente hepatice letale au fost raportate mai frecvent la pacienți tratați cu asocierea hidroxicarbamidă, didanozină și stavudină.

Neuropatia periferică, severă în unele cazuri, a fost raportată la pacienți cu infecție HIV tratați cu hidroxicarbamidă în asociere cu medicamente antiretrovirale, care includ didanozină, cu sau fără stavudină (vezi pct. 4.4).

Pacienții tratați cu hidroxicarbamidă în asociere cu didanozină, stavudină și indinavir au prezentat o scădere mediană a numărului de celule CD4 cu aproximativ 100/ mm³.

Studiile au arătat existența unei interferențe analitice între hidroxicarbamidă și enzimele (urează, uricază și lacticdehidrogenază) utilizate în determinarea de uree, acid uric și acid lactic, cu valori fals crescute ale acestora la pacienți tratați cu hidroxicarbamidă.

Vaccinările

Există un risc crescut de apariție a infecțiilor severe sau letale în condițiile utilizării concomitente a vaccinurilor cu virusuri vii inactivate. Nu se recomandă utilizarea de vaccinuri cu virusuri vii inactivate la pacienți cu imunosupresie.

Utilizarea concomitentă a hidroxicarbamidei cu un vaccin cu virus viu inactivat poate potența replicarea virusului vaccinal și/sau poate accentua reacțiile adverse asociate virusului vaccinal, deoarece mecanismele normale de apărare pot fi suprasate de hidroxicarbamidă. Vaccinarea cu un vaccin cu virus viu inactivat la un pacient tratat cu hidroxicarbamidă poate determina infecții severe. În general, răspunsul umoral al pacientului la vaccinare poate fi scăzut. Tratamentul cu hidroxicarbamidă și imunizarea concomitent cu vaccinuri cu virus viu inactivat trebuie utilizate numai dacă beneficiile depășesc evident potențiale riscuri (vezi pct. 4.4).

Toxicități vasculitice cutanate, care includ ulceratii vasculitice și gangrenă au apărut la pacienți cu tulburări mieloproliferative în timpul tratamentului cu hidroxicarbamidă. Aceste toxicități vasculitice au fost raportate cel mai frecvent la pacienții, cu istoric de sau în tratament concomitent cu, interferon (vezi pct. 4.4).

Interferența cu sistemele de monitorizare continuă a glicemiei

Hidroxicarbamidă poate determina rezultate fals crescute ale glicemiei la utilizarea de sisteme de monitorizare continuă a glicemiei (MCG), și poate determina hipoglicemie dacă senzorul pentru glicemie folosește aceste rezultate pentru a stabili doza de insulină.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Femei cu potențial fertil/contracepția la bărbați și femei

Medicamentele care modifică sinteza de ADN, cum ar fi hidroxicarbamidă, pot fi substanțe cu acțiune intens mutagenă. Această posibilitate trebuie atent evaluată înainte de a administra acest medicament la pacienți femei sau bărbați care doresc să aibă copii.

Pacienții femei sau bărbați trebuie sfătuiți să utilizeze măsuri contraceptive înainte, în timpul și după tratament cu hidroxicarbamidă. Durata recomandată a contracepției la pacienții bărbați și femei după încheierea tratamentului cu hidroxicarbamidă trebuie să fie de 3 luni și respectiv de 6 luni.

Sarcina

Studiile la animale au evidențiat efecte toxice asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3). Pacienții tratați cu hidroxicarbamidă trebuie informați cu privire la riscurile pentru făt.

Datele provenite din utilizarea hidroxicarbamidei la femeile gravide sunt limitate.

Hidroxicarbamida poate avea efecte nocive asupra fătului dacă se administrează la femeile gravide. Prin urmare, nu trebuie administrat la paciente gravide.

Pacienții tratați cu hidroxicarbamidă care intenționează să conceapă un copil trebuie să oprească tratamentul cu 3 până la 6 luni înainte de apariția sarcinii, dacă este posibil.

Pacienții trebuie instruiți să ceară imediat sfatul unui medic dacă suspectează apariția unei sarcini.

Alăptarea

Hidroxicarbamida se excretă în laptele uman. Din cauza posibilității de apariție a reacțiilor adverse grave la sugarii alăptați, alăptarea trebuie întreruptă în timpul tratamentului cu hidroxicarbamidă.

Fertilitatea

Tratamentul poate afecta fertilitatea în cazul bărbaților. Foarte frecvent, la bărbați s-au observat oligo- și azoospermie reversibile, cu toate că aceste tulburări sunt asociate de asemenea și cu boala subiacentă. La masculi de șobolan s-a observat afectarea fertilității (vezi pct. 5.3).

Pacienții bărbați trebuie informați de către personalul medical care îi îngrijește cu privire la posibilitatea conservării spermei (crioprezervare) înainte de începerea tratamentului.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Hidroxicarbamida are influență minoră asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. Pacienții trebuie sfătuiți să nu conducă vehicule și să folosească utilaje în timpul tratamentului cu hidroxicarbamidă.

4.8 Reacții adverse

Profilul de siguranță al hidroxicarbamidei în cazul siclemiei a fost stabilit prin studii clinice și confirmat prin studii de cohortă pe termen lung la care au participat 1935 de adulți și copii cu vârsta peste 9 luni.

Rezumatul profilului de siguranță

Mielosupresia este efectul toxic major al hidroxicarbamidei, corelat cu doza. La doze mai mici, la pacienții cu siclemie sunt raportate frecvent citopenii ușoare, tranzitorii și reversibile, cum este de așteptat, pe baza farmacologiei hidroxicarbamidei.

Hidroxicarbamida afectează spermatogeneza, și prin urmare oligospermia și azoospermia sunt raportate foarte frecvent.

Alte reacții adverse raportate frecvent includ de asemenea greață, constipație, cefalee și amețeală.

Reacțiile adverse la nivelul pielii și țesutului subcutanat precum închiderea la culoare a patului unghial, uscăciunea pielii, ulceratii cutanate și alopecie au tendință de apariție după câțiva ani, după utilizarea pe termen lung a terapiei de întreținere. S-au raportat cazuri rare de ulcere ale piciorului și foarte rare de lupus eritematos sistemic.

Există de asemenea un risc grav de apariție a leucemiei, și a carcinomului cutanat la vârstnici, cu toate că frecvența nu este cunoscută.

Lista reacțiilor adverse sub formă de tabel

Lista este prezentată pe aparate, sisteme și organe în funcție de termenul preferat MedDRA, iar frecvența pe baza următoarelor categorii: foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1\ 000$ și $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$ și $< 1/1\ 000$), foarte rare ($< 1/10\ 000$) și cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

Tabelul 1: Reacții adverse

Aparate, sisteme și organe	Frecvență	Reacție adversă
Tumori benigne, maligne și nespecificate (inclusiv chisturi și polipi)	Cu frecvență necunoscută	Leucemie, carcinom cutanat (la pacienți vârstnici)
Tulburări hematologice și limfatice	Foarte frecvente	Supresie medulară, include neutropenie ($< 1500/\mu\text{l}$), reticulocitopenie ($< 80000/\mu\text{l}$), macrocitoză
	Frecvente	Trombocitopenie ($< 80000/\mu\text{l}$), anemie (hemoglobină $< 4,5 \text{ g/dl}$)
Tulburări metabolice și de nutriție	Cu frecvență necunoscută	Creștere în greutate, deficit de vitamina D
Tulburări ale sistemului nervos	Frecvente	Cefalee, amețelă
Tulburări oculare	Cu frecvență necunoscută	Deficiență de celule stem limbice
Tulburări vasculare	Cu frecvență necunoscută	Sângerare
Tulburări gastrointestinale	Frecvente	Greață, constipație
	Mai puțin frecvente	Stomatită, diaree, vărsături
	Cu frecvență necunoscută	Tulburări gastrointestinale, ulcer gastroduodenal, hipomagneziemie severă
Tulburări hepatobiliare	Mai puțin frecvente	Valori mari ale enzimelor hepatice, hepatotoxicitate
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Frecvente	Ulcer cutanat, hiperpigmentare orală, unghială și cutanată, uscăciune a pielii, alopecie
	Mai puțin frecvente	Erupție cutanată tranzitorie
	Rare	Ulcere ale piciorului
	Foarte rare	Lupus eritematos sistemic și cutanat
Tulburări ale aparatului genital și ale sânului	Foarte frecvente	Oligospermie, azoospermie
	Cu frecvență necunoscută	Amenoree
Tulburări generale și la locul de administrare:	Cu frecvență necunoscută	Febră

Descrierea reacțiilor adverse selectate

În cazul în care survine mielosupresia, parametrii hematologici de obicei se refac la două săptămâni de la întreruperea tratamentului cu hidroxycarbamidă. Se recomandă creșterea în trepte a dozei pentru a evita mielosupresia mai severă (vezi pct. 4.2).

Macrocitoza cauzată de hidroxycarbamidă nu este dependentă de vitamina B₁₂ sau acidul folic. Anemia observată în mod frecvent se datorează în principal unei infecții cu Parvovirusuri, crizei de sechestrare splenică sau hepatică, insuficienței renale.

Creșterea în greutate observată în timpul tratamentului cu hidroxicarbamidă poate fi un efect al stării generale ameliorate.

Oligospermia și azoospermia provocate de administrarea de hidroxicarbamidă sunt în general reversibile, însă trebuie avute în vedere atunci când pacientul intenționează să devină tată (vezi pct. 5.3). Aceste tulburări sunt de asemenea asociate cu boala subiacentă.

Copii și adolescenți

Este de așteptat ca frecvența, tipul și severitatea reacțiilor adverse la copii să fie asemănătoare cu cele observate la adulți.

Datele dintr-un studiu observațional (ESCORT-HU) cu hidroxicarbamidă, efectuat pe un grup mare de pacienți (n = 1906) cu siclemie au arătat că pacienții cu vârste cuprinse între 2 și 10 ani aveau un risc crescut de neutropenie și un risc mai scăzut de piele uscată, alopecie, cefalee și anemie. Pacienții cu vârste cuprinse între 10 și 18 ani aveau un risc mai scăzut de piele uscată, ulceratii cutanate, alopecie, creștere în greutate și anemie comparativ cu adulții.

Datele privind siguranța la copii cu vârsta sub 2 ani sunt limitate. Studiul BABY HUG, un studiu de fază III, dublu-orb, multicentric, randomizat, controlat, desfășurat la sugari cu vârste cuprinse între 9 și 18 luni, a comparat o doză fixă moderată de hidroxicarbamidă de 20 mg/kg/zi cu placebo (Wang et al. 2011). Forme ușoare până la moderate de neutropenie [număr absolut de neutrofile (NAN) 500 – 1249/ μ l] au apărut mai frecvent în grupul cu hidroxicarbamidă: de 107 ori la 45 de participanți în comparație cu 34 de ori la 18 participanți din grupul cu placebo. Neutropenia recurentă sau persistentă a condus la nouă reduceri ale dozei pe termen lung (la 17,5 mg/kg pe zi) în grupul cu hidroxicarbamidă și la cinci în grupul cu placebo (p = 0,20). Sugarii tratați cu hidroxicarbamidă nu au prezentat diferențe semnificative față de cei tratați cu placebo în ceea ce privește ratele de neutropenie severă (NAN < 500/ μ L), trombocitopenie (număr de trombocite < 80000/ μ l), anemie (hemoglobină < 7 g/dl), reticulocitopenie (număr absolut de reticulocite < 80000/ μ l) sau rezultatele anormale la testele funcției hepatice (alanin aminotransferază > 150 unități/l sau bilirubină > 10 mg/dl).

Siguranța Xromi a fost evaluată la 32 de copii cu vârste cuprinse între 9 luni și 18 ani cu siclemie în cadrul unui studiu cu o singură ramură, în regim deschis, prospectiv, multicentric, privind farmacocinetica, siguranța și eficacitatea (studiul HUPK). Numărul total de evenimente adverse asociate cu hidroxicarbamida a fost de 28 (8,3 %) la 9 (28 %) pacienți. Toxicitatea hematologică a fost dominantă, cu 21 de cazuri raportate (75 %) de citopenie, urmată de afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat (5 cazuri raportate: 18 %). Grupa de vârstă cuprinsă între 9 luni și 2 ani a prezentat 19 evenimente asociate (29,2 %), o proporție mai mare comparativ cu grupa de vârstă cuprinsă între 2 și 6 ani (5 evenimente: 3,4 %) și grupa de vârstă cuprinsă între 6 și 16 ani (4 evenimente: 3,2 %). Cazurile de citopenie raportate au fost de regulă izolate, tranzitorii și benigne.

Siguranța pe termen lung a tratamentului cu hidroxicarbamidă inițiat la copii cu vârsta sub 2 ani urmează să fie stabilită.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Este importantă raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, astfel cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

Simptome

S-au raportat cazuri de toxicitate acută la nivelul mucoaselor și pielii la pacienți care au primit doze de hidroxicarbamidă de câteva ori mai mari decât doza recomandată. Au fost prezente senzație de durere, eritem violaceu, edem al palmelor și tălpilor urmat de apariția de scuame la nivelul mâinilor și picioarelor, hiperpigmentare cutanată generalizată intensă și stomatită acută severă.

La pacienții cu siclemie, depresia medulară severă a fost raportată în cazuri izolate de supradozaj cu hidroxycarbamidă cu doze mai mari de 2 până la 10 ori decât doza prescrisă (de până la 8,57 de ori doza maximă recomandată de 35 mg/kg/zi). Se recomandă monitorizarea hemoleucogramei cu formulă timp de câteva săptămâni după supradozaj pentru că recuperarea poate avea loc cu întârziere.

Tratament

Tratamentul imediat este reprezentat de lavaj gastric, urmat de terapie de susținere a funcției cardiorespiratorii, dacă este cazul. Pacientul este monitorizat pentru semne vitale, biochimie a sângelui și urinii, funcție renală și hepatică, și hemoleucograma completă cu formulă cel puțin 3 săptămâni. Pot fi necesare perioade de monitorizare mai lungi. La nevoie se pot administra transfuzii de sânge.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Medicamente antineoplazice, alte medicamente antineoplazice, codul ATC: L01XX05.

Mecanism de acțiune

Hidroxycarbamida este un medicament antineoplazic cu administrare orală.

Deși mecanismul de acțiune nu este încă complet explicat, se pare că hidroxycarbamida interferează în procesul de sinteză al ADN prin ca inhibitor al ribonucleotidreductazei, fără a interfera cu sinteza de acid ribonucleic sau proteine.

Unul din mecanismele prin care hidroxycarbamida acționează este creșterea concentrațiilor HbF la pacienții cu siclemie. HbF intervine în polimerizarea HbS (hemoglobina din siclemie) și blochează ciclizarea eritrocitelor. În toate studiile clinice, după utilizarea hidroxycarbamidă a existat o creștere semnificativă a HbF față de momentul inițial.

Recent, hidroxycarbamida a evidențiat o asociere cu generarea de oxid nitric, sugerând că oxidul nitric stimulează sinteza de guanozinmonofosfată ciclică (cGMP), care ulterior activează o proteinkinază și crește producția de HbF. Alte efecte farmacologice cunoscute ale hidroxycarbamidei care pot contribui la efectele sale benefice în siclemie includ scăderea numărului de neutrofile, creșterea elasticității eritrocitelor falciforme și modificarea adeziunii eritrocitare la endoteliu.

Eficacitatea și siguranța clinică

Dovezile privind eficacitatea hidroxycarbamidei în reducerea complicațiilor vasoocluzive asociate siclemiei la copii cu vârsta peste 9 luni provin din cinci studii randomizate controlate (Charache *et al* 1995 [MSH Study]; Jain *et al* 2012, Ferster *et al* 1996; Ware *et al* 2015 [TWiTCH], Wang *et al* 2011 [BABY HUG]). În plus, rezultatele acestor studii pivot sunt susținute de studii observaționale care includ și monitorizare pe termen lung.

Studiu multicentric efectuat cu hidroxycarbamidă în siclemie (MSH)

Studiul MSH a fost un studiu multicentric, randomizat, dublu-orb, care a comparat hidroxycarbamida cu placebo la pacienți adulți cu siclemie (numai genotipul HbSS) având drept obiectiv reducerea frecvenței crizelor dureroase. În total, au fost randomizați 299 de participanți: 152 la hidroxycarbamidă și 147 la placebo similar. Tratamentul cu hidroxycarbamidă a fost inițiat în doză redusă (15 mg/kg/zi) care a fost mărită la interval de 12 săptămâni cu 5 mg/kg/zi până la obținerea unui nivel ușor de hipoplazie medulară, apreciat prin prezența neutropeniei sau trombocitopeniei.

După normalizarea parametrilor hematologici, tratamentul a fost reinițiat în doză cu 2,5 mg/kg/zi mai mică decât doza toxică.

A existat o diferență semnificativă statistic între grupul de tratament cu hidroxycarbamidă și grupul cu placebo în rata medie anuală a crizelor (toate crizele), diferența medie -2,80 (ÎI 95 %, între -4,74 și -0,86) ($p = 0,005$), iar pentru crizele care au impus spitalizare, diferența medie -1,50 (ÎI 95 %, între -2,58 și -0,42) ($p = 0,007$).

De asemenea, studiul a demonstrat o creștere a intervalului median dintre inițierea tratamentului și până la apariția primei crize dureroase (2,76 luni în grupul de tratament cu hidroxicarbamidă față de 1,35 luni în cel placebo ($p = 0,014$), a celei de-a doua crize dureroase (6,58 luni cu hidroxicarbamidă față de 4,13 luni cu placebo ($p < 0,0024$) și a celei de-a treia crize dureroase (11,9 luni cu hidroxicarbamidă față de 7,04 luni cu placebo ($p = 0,0002$).

De asemenea ratele sindromului toracic acut au fost reduse la pacienții tratați cu hidroxicarbamidă față de cei tratați cu placebo; RR 0,44 (Î 95 %, între 0,28 și 0,68) ($p < 0,001$). S-au observat reduceri asemănătoare ale ratelor de transfuzii de sânge, un surogat pentru o boală amenințătoare de viață. Hidroxicarbamida nu a determinat reducerea incidenței crizei de sechestrare hepatică sau splenică comparativ cu placebo.

În concordanță cu mecanismul de acțiune al hidroxicarbamidei, studiul MSH a demonstrat și o creștere semnificativă din punct de vedere statistic a nivelurilor de HbF (diferență medie 3,9 % [Î 95 %, între 2,69 și 5,11 ($p < 0,0001$)] și hemoglobină (diferență medie 0,6 g/dl (Î 95 %, între 0,28 și 0,92, $p < 0,0014$) și o scădere a nivelurilor parametrilor specifici hemolizei în grupurile tratate cu hidroxicarbamidă. Studiul MSH a demonstrat potențarea toxicității hematologice, care a determinat reducerea dozei în grupul de tratament cu hidroxicarbamidă față de grupul cu placebo, însă nu s-au înregistrat infecții corelate cu neutropenia sau episoade hemoragice secundare trombocitopeniei.

Copii și adolescenți

Comparație încrucișată cu placebo (Ferster et al 1996)

S-a efectuat un studiu încrucișat randomizat care a cuprins 25 de copii și adulți tineri (interval de vârstă: 2 - 22 de ani) cu siclemie homozigotă și manifestări clinice severe (definite ca > 3 crize vasoocluzive în anul anterior intrării în studiu și/sau cu antecedente de accident vascular cerebral, sindrom toracic acut, crize recurente fără interval liber de crize sau sechestrare la nivelul splinei). Obiectivul principal al studiului a fost numărul și durata spitalizărilor. Pacienții au fost randomizați pentru a primi fie mai întâi hidroxicarbamidă timp de 6 luni, urmată de placebo timp de 6 luni, sau mai întâi placebo, urmat de hidroxicarbamidă timp de 6 luni. Hidroxicarbamida a fost administrată în doză inițială de 20 mg/kg/zi. Doza a crescut la 25 mg/kg/zi în cazul în care modificarea HbF a fost < 2 % după 2 luni. Doza a scăzut cu 50 % în cazul toxicității medulare.

Studiul a raportat că un număr de 16 pacienți din 22 (73 %) nu au avut nevoie de spitalizare pentru episoade dureroase sub tratament cu hidroxicarbamidă, față de numai 3 din 22 pacienți (14 %) tratați cu placebo. În plus, s-a înregistrat o reducere a duratei medii de internare; 5,3 zile în grupul de tratament cu hidroxicarbamidă și 15,2 zile în cel cu placebo. În studiu nu s-au raportat decese. În grupul de tratament cu hidroxicarbamidă s-au raportat creșterea nivelului HbF și scăderea numărului absolut de neutrofile. În mod asemănător, după șase luni de tratament, s-a înregistrat o creștere semnificativă a nivelului de hemoglobină și VEM, concomitent cu o reducere semnificativă a numărului de trombocite și leucocite (WBC) în grupul de tratament cu hidroxicarbamidă. Rezultatele acestui studiu sunt prezentate în tabelele 2 și 3.

Tabelul 2: Numărul de spitalizări și numărul de zile de spitalizare în funcție de tratament (ambele perioade cumulate)(Ferster et al, 1996)

	Hidroxicarbamidă (n = 22)	Placebo (n = 22)
Număr de spitalizări		
0	16	3
1	2	13
2	3	2
3	0	3
4	1	0
5	0	1
Număr de zile de spitalizare		
0	16	3
1-10	2	13
> 10	4	6
Interval	0-19	0-104

Tabelul 3: Valori hematologice medii înainte și după 6 luni de tratament cu hidroxicarbamidă (Ferster et al, 1996)

	Înainte de tratamentul cu hidroxicarbamidă (medie ± DS)	După tratamentul cu hidroxicarbamidă (medie ± DS)	Valoarea p
Hemoglobină (Hb) (g/dl)	8,1 ± 0,75	8,5 ± 0,83	Nesemnificativ
VEM (fL)	85,2 ± 9,74	95,5 ± 11,57	< 0,001
Concentrație eritrocitară medie de hemoglobină (MCHC) (%)	33,0 ± 2,08	32,3 ± 1,12	Nesemnificativ
Trombocite (×10⁹/L)	443,2 ± 189,1	386,7 ± 144,6	Nesemnificativ
WBC (×10⁹/L)	12,47 ± 4,58	8,9 ± 2,51	< 0,001
HbF (%)	4,65 ± 4,81	15,34 ± 11,3	< 0,001
Reticulocite (%)	148,6 ± 53,8	102,7 ± 48,5	< 0,001

Hidroxicarbamidă în doză fixă redusă la copii cu siclemie (Jain et al 2012)

În cadrul unui studiu randomizat, dublu-orb, placebo-controlat efectuat într-un spital din rețeaua de îngrijire terțiară din India, 60 de copii (cu vârsta între 5 și 18 ani) cu trei sau mai multe transfuzii sau crize vasoocluzive care au impus spitalizarea pe an au fost randomizați pentru a primi o doză fixă de 10 mg/mg/zi de hidroxicarbamidă (n = 30) sau placebo similar (n = 30). Obiectivul principal a fost reducerea incidenței crizelor vasoocluzive/pacient/an. Obiectivele secundare au inclus reducerea frecvenței transfuziilor și a spitalizărilor și creșterea nivelurilor HbF.

După 18 luni de tratament, s-a înregistrat o diferență semnificativă între numărul de crize vasoocluzive între grupul de tratament cu hidroxicarbamidă și cel placebo, diferență medie -9,60 (Î 95 %, între -10,86 și -8,34) ($p < 0,00001$). De asemenea, s-a înregistrat o diferență semnificativă între grupul de tratament cu hidroxicarbamidă și cel placebo în ceea ce privește numărul de transfuzii, diferență medie -1,85 (Î 95 %, între -2,18 și -1,52) ($p < 0,00001$), în ceea ce privește numărul spitalizărilor, diferență medie -8,89 (Î 95 %, între -10,04 și -7,74) ($p < 0,00001$), și durata spitalizării, diferență medie -4,00 zile (Î 95 %, între -4,87 și -3,13) ($p < 0,00001$). Rezultatele sunt prezentate în *Tabelul 4*.

Studiul a demonstrat de asemenea o creștere semnificativă statistic a nivelurilor de HbF și Hb și o scădere a nivelurilor parametrilor specifici hemolizei în grupurile de tratament cu hidroxicarbamidă.

Tabelul 4: Comparație între numărul de evenimente clinice înainte și după intervenție în grupurile de tratament cu hidroxicarbamidă și placebo

Număr de evenimente / pacient/ an	Hidroxicarbamidă		Placebo		Valoarea p^1	Valoarea p^2
	Înainte	După 18 luni	Înainte	După 18 luni		
Crize vasoocluzive	12,13 $\pm$ 8,56	0,6 $\pm$ 1,37	11,46 $\pm$ 3,01	10,2 $\pm$ 3,24	0,10	< 0,001
Transfuzii	2,43 $\pm$ 0,69	0,13 $\pm$ 0,43	2,13 $\pm$ 0,98	1,98 $\pm$ 0,82	0,25	< 0,001
Spitalizări	10,13 $\pm$ 6,56	0,70 $\pm$ 1,28	9,56 $\pm$ 2,91	9,59 $\pm$ 2,94		< 0,001

¹. Valoarea p se referă la comparația dintre grupurile de tratament cu hidroxicarbamidă și cel cu placebo la momentul inițial

². Valoarea p se referă la comparația dintre grupurile de tratament cu hidroxicarbamidă și cel cu placebo la 18 luni

Eficacitatea și siguranța la sugari (studiul BABY HUG)

BABY HUG a fost un studiu de fază III, dublu-orb, multicentric, randomizat, controlat prin placebo, desfășurat la copii cu vârste cuprinse între 9 și 18 luni. Subiecții au primit hidroxicarbamidă sub formă de lichid pe cale orală în doză de 20 mg/kg/zi fără creștere a dozei sau placebo timp de doi ani. Sugarii au fost inițial monitorizați la fiecare 2 săptămâni pentru depistarea eventualelor evenimente adverse și toxicități în cadrul analizelor de laborator până la confirmarea tolerabilității dozei, iar ulterior la fiecare 4 săptămâni. Criteriile principale de evaluare ale studiului au fost funcția splenică (absorbție calitativă la scanarea splinei cu ^{99m}Tc) și funcția renală (rata de filtrare glomerulară pe baza clearance-ului ^{99m}Tc -DTPA). Evaluările suplimentare au inclus hemoleucograme cu formule, HbF, profiluri biochimice, markeri biologici ai funcției splinei, osmolalitate urinară, dezvoltare nervoasă, ultrasonografie TCD, creștere și mutagenitate. Nouăzeci și șase de subiecți au primit hidroxicarbamidă și 97 placebo; 86 % au finalizat studiul.

În ceea ce privește criteriile principale de evaluare, 19 din 70 pacienți au prezentat o funcție diminuată a splinei la ieșirea din studiu în cadrul grupului cu hidroxicarbamidă față de 28 din 74 de pacienți în cadrul grupului cu placebo și o diferență în ceea ce privește creșterea medie a ratei de filtrare glomerulară DTPA în grupul cu hidroxicarbamidă față de grupul cu placebo, respectiv, de 2 ml/minut per $1,73 \text{ m}^2$. În ceea ce privește criteriile secundare de evaluare, au fost observate următoarele: 177 de evenimente asociate durerii la 62 de pacienți din grupul cu hidroxicarbamidă față de 375 de evenimente la 75 de pacienți din grupul cu placebo și 24 de evenimente de dactilită la 14 pacienți din grupul cu hidroxicarbamidă față de 123 de evenimente la 42 de pacienți din grupul cu placebo. Valorile hemoglobinei și hemoglobinei fetale au crescut în cadrul grupului cu hidroxicarbamidă față de grupul cu placebo, în timp ce numărul de leucocite a scăzut. Diferențele dintre grupuri în ceea ce privește criteriile de evaluare nu au fost statistic semnificative. Toxicitatea a inclus forme ușoare până la moderate de neutropenie.

Prevenția primară a accidentului vascular cerebral (studiul TWiTCH)

Studiul TWiTCH (Transcranial Doppler [TCD] with Transfusions Changing to Hydroxycarbamide) a fost un studiu clinic de fază III, multicentric, randomizat, finanțat de NHLBI, care a comparat 24 de luni de tratament standard (transfuzii lunare) cu tratamentul alternativ (hidroxycarbamidă) la 121 de copii cu vârsta între 4 și 16 ani cu siclemie și anomalii de viteză depistate la investigație Doppler transcranian (DTC) (≥ 200 cm/sec), care au primit transfuzii timp de cel puțin 12 luni, care nu au prezentat vasculopatii severe, accident vascular cerebral constituit clinic sau accident ischemic tranzitoriu. Obiectivul principal al acestui studiu a fost de a investiga dacă hidroxycarbamida poate menține la fel de eficient valorile vitezei conform DTC după o perioadă inițială de transfuzii, față de utilizarea cronică a transfuziilor.

Subiecții alocați pentru a primi tratament standard ($n = 61$) au continuat să primească lunar transfuzii pentru menținerea unui nivel al HbS ≤ 30 %, iar la cei alocați la tratament alternativ ($n = 60$), după ce au primit transfuzii pentru o durată medie de 4,5 ani ($\pm 2,8$), s-a inițiat tratament oral cu hidroxycarbamidă în doză de 20 mg/kg/zi, care a fost mărită, în fiecare caz în parte, până la doza maximă tolerată. Acest studiu a utilizat un design de non-inferioritate în care obiectivul principal a fost reprezentat de valoarea vitezei conform DTC la 24 de luni, cu control pentru valorile inițiale (de la înrolare). Marja de non-inferioritate a fost de 15 cm/sec. Prima analiză intermediară planificată a demonstrat non-inferioritatea, iar sponsorul a încheiat studiul. Valorile finale ale vitezei conform DTC pe baza modelului au fost de 143 cm/sec (Î 95 %, 140-146) la copiii care au primit transfuzii standard și 138 cm/sec (Î 95 %, 135-142) la cei care au primit hidroxycarbamidă, cu o diferență de 4,54 cm/sec (Î 95 %, 0,10-8,98). S-au îndeplinit criteriile pentru demonstrarea non-inferiorității ($p = 8,82 \times 10^{-16}$) și superiorității post-hoc ($p = 0,023$). Nu au existat diferențe între ceea ce privește evenimentele neurologice care să pună în pericol viața între grupurile de tratament. Supraîncărcarea cu fier a prezentat valori superioare în grupul de tratament cu hidroxycarbamidă față de cel în care s-au utilizat transfuzii, cu o variație medie mai mare în ceea ce privește concentrațiile serice de feritină (-1805 față de -38 ng/ml; $p < 0,0001$) și concentrația hepatică de fier (medie = $-1,9$ mg/g față de $+2,4$ mg/g masă uscată; $p = 0,0011$).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

Hidroxycarbamida este absorbită rapid din tractul digestiv după administrare orală. Concentrațiile plasmatice maxime sunt atinse în 2 ore, iar până la 24 de ore concentrațiile serice sunt aproape zero. La pacienții cu neoplazii, biodisponibilitatea este completă sau aproape completă.

În urma administrării soluției orale de hidroxycarbamidă la copii cu vârste cuprinse între 6 luni și 18 ani cu siclemie, sunt atinse concentrații plasmatice maxime în decurs de 0 până la 2 ore. Media concentrațiilor plasmatice maxime și ASC-urile cresc proporțional cu creșterea dozei.

Într-un studiu comparativ de evaluare a biodisponibilității la voluntari sănătoși adulți ($n = 28$), s-a demonstrat bioechivalența dintre 500 mg de soluție orală de hidroxycarbamidă și capsula de 500 mg de referință, în ceea ce privește concentrația maximă și aria de sub curba concentrației plasmatice în funcție de timp. S-a înregistrat o reducere semnificativă statistic a intervalului de timp până la atingerea concentrației maxime asociate soluției orale de hidroxycarbamidă față de capsula de referință de 500 mg (0,5 și 0,75 ore, $p = 0,0467$), indicând o viteză de absorbție mai mare.

Într-un studiu efectuat la copii cu siclemie, formele farmaceutice de tip soluție și capsule au determinat obținerea unor valori similare corespunzătoare ariei de sub curba concentrației plasmatice în funcție de timp, concentrației maxime și timpului de înjumătățire plasmatică. Cea mai importantă diferență asociată profilului farmacocinetic a fost reprezentată de o tendință de existență a unui interval de timp mai scurt până la obținerea concentrației maxime după administrarea soluției comparativ cu formularea de tip capsule, însă diferența respectivă nu a atins semnificație statistică (0,74 față de 0,97 ore, $p = 0,14$).

Distribuție

La om, hidroxycarbamida este distribuită rapid în organism, pătrunde în lichidul cefalorahidian, este prezentă în lichidul peritoneal și de ascită și prezintă acumulare la nivelul leucocitelor și eritrocitelor. Volumul estimat de distribuție a hidroxycarbamidei se apropie de volumul total de apă din organism. Volumul de distribuție după administrarea orală de hidroxycarbamidă este aproximativ egal cu volumul total de apă din organism: la adult, s-au raportat valori de 0,48 - 0,90 l/kg, iar la copii s-a raportat o estimare populațională de 0,7 l/kg. Nu se cunoaște gradul de legare de proteine a hidroxycarbamidei.

Metabolizare

Se pare că nitroxilul, acidul carboxilic corespunzător și oxidul nitric sunt metaboliți: S-a demonstrat că și ureea este un metabolit al hidroxycarbamidei. Hidroxycarbamida în doză de 30, 100 și 300 μ M nu este metabolizată *in vitro* pe calea sistemului citocromului P450 al microzomilor hepatici umani. La concentrații între 10 și 300 μ M, hidroxycarbamida nu stimulează activitatea *in vitro* de tip ATPază a glicoproteinei P (gp-P) recombinante umane, indicând faptul că hidroxycarbamida nu este un substrat al gp-P. Prin urmare, nu este de așteptat nicio interacțiune în cazul administrării concomitente cu substanțe care sunt substraturi ale citocromului P450 sau gp-P.

Eliminare

Valoarea totală a clearance-ului hidroxycarbamidei la pacienți adulți cu siclemie este de 0,17 l/oră/kg. Valoarea corespunzătoare la copii a fost similară, 0,22 l/oră/kg.

O fracție semnificativă de hidroxycarbamidă este eliminată prin alte mecanisme decât cel renal (în principal hepatic). La adulți, medicamentul nemodificat este recuperat în urină în proporție de aproximativ 37 % din doza administrată oral în condițiile unei funcții renale normale. La copii, fracția de hidroxycarbamidă eliminată nemodificată în urină a reprezentat aproximativ 50 %.

La pacienți adulți cu neoplazii, timpul de înjumătățire plasmatică a hidroxycarbamidei a fost de aproximativ 2-3 ore. La copii cu siclemie s-a raportat o valoare medie a timpului de înjumătățire plasmatică de 3,9 ore.

Vârstnici

Deși nu există dovezi privind efectul vârstei asupra corelației farmacocinetică-farmacodinamică, este posibil ca sensibilitatea la efectele hidroxycarbamidei să fie mai mare la pacienții vârstnici, de aceea se va acorda atenția necesară inițierii tratamentului cu o doză inițială mai mică și mărirea mai precaută a dozei. Se recomandă monitorizarea strictă a parametrilor sângelui (vezi pct. 4.2).

Insuficiență renală

Deoarece hidroxycarbamida este eliminată și pe cale renală, se va avea în vedere reducerea dozei la pacienți cu insuficiență renală. Efectul funcției renale asupra profilului farmacocinetic al hidroxycarbamidei a fost evaluat într-un studiu cu medicație cunoscută, cu doză unică, efectuat la pacienți adulți cu siclemie. Pacienți cu funcție renală normală (ClCr > 90 ml/minut), cu insuficiență renală ușoară (ClCr 60-89 ml/minut), moderată (ClCr 30-59 ml/minut), severă (ClCr 15-29 ml/minut) și cu boală renală în stadiu terminal (ClCr < 15 ml/minut) au primit o doză unică de hidroxycarbamidă de 15 mg/kg. La pacienți cu valori ale ClCr sub 60 ml/minut sau cu boală renală în stadiu terminal, expunerea medie la hidroxycarbamidă a fost cu aproximativ 64 % mai mare decât la cei cu funcție renală normală.

Se recomandă reducerea cu 50 % a dozei inițiale la pacienții cu ClCr < 60 ml/minut (vezi pct. 4.2 și 4.3).

La acești pacienți se recomandă monitorizarea strictă a parametrilor sanguini.

Insuficiență hepatică

Nu există date în sprijinul recomandărilor specifice de ajustare a dozei la pacienți cu insuficiență hepatică, dar din motive privind siguranța, hidroxycarbamida este contraindicată la pacienți cu insuficiență hepatică severă (vezi pct. 4.3). La pacienții cu insuficiență hepatică se recomandă monitorizarea strictă a parametrilor sângelui.

5.3 Date preclinice de siguranță

Studiile preclinice de evaluare a toxicității au demonstrat că, printre efectele observate cel mai frecvent, se numără depresia medulară la șobolani, câini și maimuțe. La unele specii au fost observate de asemenea efecte cardiovasculare și hematologice. Aspectele observate la maimuțe au demonstrat și atrofie limfoidă și modificări degenerative la nivelul intestinului subțire și gros. Studiile toxicologice au demonstrat, de asemenea, atrofie testiculară cu reducerea spermatogenezei și a numărului de spermatozoizi la șobolan și, respectiv, reducerea greutateii testiculare și a numărului de spermatozoizi la șoarece. La câine s-a observat oprirea reversibilă a spermatogenezei.

Hidroxycarbamida este evident genotoxică și chiar dacă nu au fost efectuate studii convenționale pe termen lung privind carcinogenitatea, se consideră că este un carcinogen transspecii care implică un risc carcinogen pentru om.

Hidroxycarbamida traversează bariera placentară, aspect demonstrat la femelele expuse la hidroxycarbamidă pe durata gestației. Toxicitatea asupra embrionilor manifestată ca reducerea viabilității fetale, dimensiuni reduse ale puilor vii și retard de dezvoltare au fost raportate la specii precum șoarece, hamster, pisică, câine și maimuță pentru doze comparabile cu dozele la om. Efectele teratogene s-au manifestat ca osificare parțială a oaselor craniului, absența foselor oftalmice, hidrocefalie, sternum bifidum și absența unor vertebre lombare.

Administrarea la șobolani masculi de hidroxycarbamidă în doză de 60 mg/kg/zi (aproximativ dublul dozei uzuale maxime recomandate la om) a provocat atrofie testiculară, reducerea spermatogenezei și reducerea semnificativă a capacității acestora de a fecunda femele.

Per ansamblu, expunerea la hidroxycarbamidă determină apariția unor anomalii la mai multe specii de animale experimentale și afectează funcția de reproducere la animale de ambele sexe.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Gumă xantan (E415)
Sucraloză (E955)
Aromă de căpșune
Parahidroxibenzoat de metil (E218)
Hidroxid de sodiu (E524)
Apă purificată

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

2 ani.
După prima deschidere: 12 săptămâni.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la frigider (2 °C-8 °C).

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Flacon din sticlă de tip III de culoare galben cenușiu cu mecanism de închidere securizat pentru copii (HDPE cu folie din polietilenă expandată) care conține 150 ml de soluție orală.

Fiecare cutie conține un flacon, un adaptor pentru flacon din LDPE și 2 două seringi dozatoare (o seringă gradată de 3 ml și o seringă gradată de 10 ml).

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Manipularea în siguranță

Toate persoanele care manipulează hidroxicarbamida trebuie să spele pe mâini înainte și după administrarea unei doze. Pentru a reduce riscul de expunere, părinții și îngrijitorii trebuie să poarte mănuși de unică folosință atunci când manipulează hidroxicarbamida. În vederea evitării formării bulelor de aer, flaconul nu trebuie agitat înainte de administrarea dozei.

Trebuie să se evite contactul dintre hidroxicarbamidă și piele sau mucoase. În cazul contactului dintre hidroxicarbamidă și piele sau mucoase, zona trebuie spălată imediat și atent cu săpun și apă. Orice cantitate vărsată se va șterge imediat.

Femeile gravide, care intenționează să rămână gravide sau care alăptează nu trebuie să manipuleze hidroxicarbamidă.

Părinții/îngrijitorii și pacienții trebuie avertizați să nu lase hidroxicarbamida la vedere și îndemâna copiilor. Ingerarea accidentală poate fi letală la copii.

Păstrați flaconul bine închis pentru a proteja integritatea medicamentului și a minimiza riscul de vărsare accidentală.

Seringile trebuie clătite și spălate cu apă rece sau caldă și lăsate să se usuce complet înainte de următoarea utilizare. Seringile și medicamentul se păstrează împreună într-un loc curat.

Eliminarea

Hidroxicarbamida este citotoxică. Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Lipomed GmbH
Hegenheimer Strasse 2
79576 Weil am Rhein
Germania

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/19/1366/001

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 01 iulie 2019
Data ultimei reînnoiri a autorizației: 16 mai 2024

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <https://www.ema.europa.eu/>.

ANEXA II

- A. FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

A. FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei

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

Lipomed GmbH
Hegenheimer Strasse 2
79576 Weil am Rhein
Germania

Prospectul tipărit al medicamentului trebuie să menționeze numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei respective.

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală restrictivă (vezi anexa I: Rezumatul caracteristicilor produsului, pct. 4.2).

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

• Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS)

Cerințele pentru depunerea RPAS privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicate pe portalul web european privind medicamentele.

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

• Planul de management al riscului (PMR)

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR-ul aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR-ului.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă a raportului beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

- **Măsuri suplimentare de reducere la minimum a riscului**

Înainte de lansarea Xromi în fiecare stat membru, Deținătorul autorizației de punere pe piață trebuie să se pună de acord cu autoritatea națională competentă asupra conținutului și formatului programului educațional, inclusiv canale de comunicare, modalități de distribuție și orice alte aspecte ale programului.

Programul educațional are scopul de a asigura utilizarea sigură și eficientă a medicamentului, de a minimiza riscurile enumerate mai jos și de a reduce incidența reacțiilor adverse asociate Xromi.

Deținătorul autorizației de punere pe piață se va asigura că, în fiecare stat membru în care este comercializat Xromi, toți profesioniștii din domeniul sănătății și toți pacienții/îngrijitorii care urmează să prescrie și să utilizeze Xromi au acces la următorul pachet educațional sau că le este furnizat de organismele profesionale:

- pachetul educațional pentru medici;
- pachetul cu informații pentru pacienți.

Pachetul educațional pentru medici trebuie să conțină:

- rezumatul caracteristicilor produsului;
- ghidul pentru profesioniștii din domeniul sănătății.

Ghidul pentru profesioniștii din domeniul sănătății va cuprinde următoarele elemente cheie:

- indicații, doze și ajustarea dozei;
- descrierea manipulării în condiții de siguranță a Xromi, inclusiv riscul de eroare de medicație din cauza utilizării a două seringi diferite de dozare;
- avertismente referitoare la riscuri importante asociate cu utilizarea de Xromi:
 - o trecerea pacienților de la forme farmaceutice de tip capsule și comprimate la cea de tip soluție;
 - o necesitatea unor mijloace contraceptive;
 - o riscurile pentru fertilitate la bărbat și femeie, potențiale riscuri pentru făt și alăptare;
 - o abordarea terapeutică a reacțiilor adverse la medicament

Pachetul cu informații pentru pacienți trebuie să conțină:

- prospect cu informații pentru pacienți;
- ghidul pentru pacient/îngrijitor.

Ghidul pacientului/îngrijitorului trebuie să conțină următoarele elemente esențiale:

- indicație;
- instrucțiuni privind utilizarea adecvată și în condiții de siguranță a medicamentului, inclusiv instrucțiuni clare referitoare la utilizarea celor două seringi diferite de dozare pentru evitarea riscului de eroare de medicație;
- necesitatea unor mijloace contraceptive;
- riscurile pentru fertilitatea masculină și feminină, potențialele riscuri pentru făt și alăptare

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE DE CARTON****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Xromi soluție orală 100 mg/ml
hidroxicarbamidă

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Un ml de soluție conține hidroxicarbamidă 100 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține și: parahidroxibenzoat de metil (E218). Pentru informații suplimentare, vezi prospectul.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Soluție orală.

Flacon
Adaptor pentru flacon
Seringi de dozare de 3 ml și 10 ml.

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală.
A se administra conform instrucțiunilor medicului dumneavoastră folosind seringile de dozare furnizate.
A nu se agita flaconul.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

Citotoxic: A se manipula cu precauție.

8. DATA DE EXPIRARE

EXP:

A se arunca la 12 săptămâni după desigilare.

Data de deschidere: _____

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Lipomed GmbH
Hegenheimer Strasse 2
79576 Weil am Rhein
Germania

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/19/1366/001

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot:

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Xromi

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL PRIMAR**ETICHETA FLACONULUI****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Xromi soluție orală 100 mg/ml
hidroxicarbamidă

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Un ml de soluție conține hidroxicarbamidă 100 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține și: parahidroxibenzoat de metil (E218). Pentru informații suplimentare, vezi prospectul.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Soluție orală.

150 ml.

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Administrare orală.

A se administra conform instrucțiunilor medicului dumneavoastră folosind seringile de dozare furnizate.

A nu se agita flaconul.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

Citotoxic: A se manipula cu precauție.

8. DATA DE EXPIRARE

EXP:

A se arunca la 12 săptămâni după desigilare.

Data de deschidere: _____

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

Orice medicament neutilizat trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Lipomed GmbH
Hegenheimer Strasse 2
79576 Weil am Rhein
Germany

12. NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/19/1366/001

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot:

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE****17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL****18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru utilizator

Xromi soluție orală 100 mg/ml hidroxicarbamidă

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să luați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este Xromi și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să luați Xromi
3. Cum să luați Xromi
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Xromi
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Xromi și pentru ce se utilizează

Xromi conține hidroxicarbamidă, o substanță care reduce creșterea și înmulțirea unor celule din măduva osoasă. Aceste efecte determină reducerea în circulație a celulelor roșii, celulelor albe și a celulelor cu rol în coagularea sângelui. În boala numită siclemie, hidroxicarbamida ajută și deoarece împiedică celulele roșii din sânge să ia formă anormală de seceră.

Siclemia este o boală a sângelui moștenită care afectează celulele roșii din sânge cu formă de disc. Unele celule capătă un caracter anormal, rigid și iau o formă de semilună sau de seceră care duce la apariția anemiei.

De asemenea, celulele cu formă de seceră rămân blocate în vasele de sânge, împiedicând circulația sângelui. Aceasta poate provoca crize de durere acută și vătămare a organelor.

Xromi este utilizat pentru a împiedica apariția complicațiilor asociate blocării vaselor de sânge cauzate de siclemie la pacienți cu vârsta peste 9 luni. Xromi va scădea numărul de crize dureroase precum și nevoia de spitalizare din cauza bolii.

2. Ce trebuie să știți înainte să luați Xromi

Nu luați Xromi dacă

- sunteți alergic la hidroxicarbamidă sau la oricare dintre celelalte componente ale Xromi (enumerate la pct. 6);
- aveți o boală severă de ficat;
- aveți o boală severă de rinichi;
- aveți o producție redusă de celule roșii și albe, sau celule cu rol în coagularea sângelui („mielosupresie”), descrisă la pct. 3 „Cum să luați Xromi, Monitorizarea tratamentului”;
- sunteți gravidă sau dacă alăptați (vezi pct. „Sarcina, alăptarea și fertilitatea”);
- luați medicamente antiretrovirale pentru tratamentul infecției cu virusul imunodeficienței umane (HIV), virusul care provoacă SIDA.

Atenționări și precauții

Teste și verificări

Medicul dumneavoastră vă va efectua teste de sânge:

- pentru a verifica numărul de celule ale sângelui înainte și în timpul tratamentului cu Xromi;
- pentru a monitoriza ficatul dumneavoastră înainte și în timpul tratamentului cu Xromi;
- pentru a monitoriza rinichii dumneavoastră înainte și în timpul tratamentului cu Xromi.

Înainte să luați Xromi, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale dacă aveți:

- oboseală puternică, slăbiciune și dificultăți de respirație, care pot fi simptome ale lipsei de celule roșii în sânge (anemie);
- sângerare sau vă apar vânătăi cu ușurință, care pot fi simptome ale numărului mic de plachete în sânge numite trombocite;
- o boală de ficat (poate fi necesară monitorizare suplimentară);
- o boală de rinichi (doza poate fi ajustată);
- ulcere ale piciorului;
- o lipsă cunoscută de vitamina B12 sau folat;
- radioterapie sau chimioterapie în trecut, sau luați în prezent orice medicamente pentru tratamentul cancerului, în special terapie cu interferon.

Dacă nu sunteți sigur că una din situațiile de mai sus se aplică în cazul dumneavoastră, discutați cu medicul dumneavoastră sau farmacistul înainte de a lua Xromi.

Discutați imediat cu medicul dumneavoastră în timp ce luați Xromi dacă aveți

- senzație de oboseală, respirație cu dificultate, vânătăi sau sângerare inexplicabilă, care pot fi simptome de leucemie secundară. Leucemia secundară a fost raportată la pacienți tratați pe termen lung cu hidroxycarbamidă pentru anumite tipuri de cancer de sânge (tulburări mieloproliferative, precum policitemie).
- ulceratii, care pot fi simptome de toxicitate de tip vasculită pe piele. Toxicitățile de tip vasculită pe piele sunt leziuni ale pielii raportate la pacienți cu anumite tipuri de cancer al sângelui (tulburări mieloproliferative) în timpul terapiei cu hidroxycarbamidă, cel mai frecvent la pacienți cu istoric sau în tratament cu interferon în prezent.
- modificări suspecte pe piele, precum pete nou apărute și modificări ale pistruiilor sau alunițelor existente, care pot fi simptome ale cancerului de piele. La pacienții tratați pe termen lung cu hidroxycarbamidă s-a raportat apariția cancerului de piele. Trebuie să vă protejați pielea de lumina soarelui și să vă inspectați singur pielea periodic în timpul tratamentului cu Xromi și după oprirea acestuia. Medicul dumneavoastră de asemenea vă va examina pielea în timpul consultațiilor de rutină de monitorizare.
- dacă aveți simptome oculare persistente cum ar fi roșeață și durere de ochi, sensibilitate la lumină și/sau vedere slăbită în timpul tratamentului cu hidroxycarbamidă, consultați imediat medicul deoarece acestea ar putea indica o boală oculară rară dar gravă numită deficiență de celule stem limbice. Vezi și pct. 4.

Copii

Nu utilizați acest medicament la copii nou-născuți și până la vârsta de 9 luni deoarece este puțin probabil să poată fi utilizat în condiții de siguranță.

Xromi împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente.

În mod special spuneți medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale dacă utilizați oricare dintre următoarele:

- alte medicamente mielosupresive (care scad producția de celule roșii și albe ale sângelui, sau plachete care coagulează sângele);
- radioterapie sau chimioterapie;
- orice medicamente pentru tratamentul cancerului, mai ales terapie cu interferon - dacă este utilizat împreună cu Xromi există o posibilitate crescută de apariție a reacțiilor adverse, precum anemia;
- medicamente antiretrovirale (care inhibă sau distrug un retrovirus precum HIV), de exemplu, didanozină, stavudină și indinavir (poate apărea scăderea numărului de celule albe în sânge);
- vaccinuri cu virus viu inactivat, de exemplu vaccinul împotriva rujeolei, oreionului și rubeolei (ROR), vaccinul împotriva varicelei;
- un sistem de monitorizare continuă a glicemiei (MCG) pentru testarea zahărului în sângele dumneavoastră (deoarece hidroxycarbamida poate afecta senzorul sistemului MCG, și poate determina rezultate fals crescute ale glicemiei, cu apariția hipoglicemiei dacă doza de insulină este stabilită pe baza valorilor glicemiei utilizând acest senzor).

Sarcina, alăptarea și fertilitatea

Nu luați Xromi dacă intenționați să aveți un copil fără a discuta mai întâi cu medicul dumneavoastră, pentru recomandări. Aceasta se aplică atât bărbaților cât și femeilor. Xromi poate fi dăunător pentru spermă sau ovule.

Xromi este contraindicat în timpul sarcinii. Tratamentul cu Xromi trebuie oprit cu 3 până la 6 luni înainte de a rămâne gravidă, dacă este posibil.

Adresați-vă imediat medicului dumneavoastră în cazul în care considerați că este posibil să fiți gravidă.

Dumneavoastră și partenerul dumneavoastră trebuie să utilizați metode contraceptive eficiente înainte, în timpul și după tratamentul cu Xromi. Utilizarea metodelor contraceptive eficiente trebuie să continue după finalizarea tratamentului cu Xromi cel puțin 6 luni în cazul femeilor și 3 luni în cazul bărbaților. În cazul bărbaților tratați cu Xromi, dacă partenera dumneavoastră rămâne gravidă sau intenționează să rămână gravidă, veți avea o discuție cu medicul dumneavoastră despre beneficiile și riscurile posibile ale continuării tratamentului cu Xromi.

Hidroxycarbamidă, substanța activă din Xromi, trece în laptele femeilor care alăptează. Nu alăptați în timp ce luați Xromi. Adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului pentru recomandări.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Xromi vă poate face să vă simțiți somnolent. Nu conduceți vehicule și nu folosiți utilaje decât atunci când medicamentul nu vă afectează și ați discutat cu medicul dumneavoastră despre acest lucru.

Xromi conține parahidroxibenzoat de metil (E218)

Xromi conține parahidroxibenzoat de metil (E218) care poate provoca reacții alergice (care pot apărea după mai mult timp).

3. Cum să luați Xromi

Luați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră sau farmacistul. Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur.

Xromi trebuie să vă fie recomandat de către un medic specialist cu experiență în tratamentul problemelor care afectează sângele.

- Când luați Xromi, medicul dumneavoastră vă va efectua periodic analize de sânge. Acestea au scopul de a verifica numărul și tipul de celule din sânge și modul de funcționare a ficatului și rinichilor.

- În funcție de doza pe care o luați, aceste analize se pot efectua mai întâi o dată pe lună și, ulterior, la interval de 2-3 luni.
- În funcție de aceste rezultate, medicul dumneavoastră vă poate modifica doza de Xromi.

Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur. Doza obișnuită pentru începerea tratamentului la adulți, adolescenți și copii cu vârsta peste 9 luni este de 15 mg/kg pe zi, iar doza obișnuită pentru continuarea tratamentului este între 20 și 25 mg/kg. Medicul dumneavoastră vă va prescrie doza potrivită. Uneori, medicul vă poate modifica doza de Xromi, de exemplu în urma rezultatelor obținute la anumite analize. Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu asistenta medicală dacă nu sunteți sigur ce cantitate de medicament să luați.

Xromi împreună cu alimente și băuturi

Puteți lua acest medicament cu alimente sau după o masă, în orice moment al zilei. Cu toate acestea, modul de administrare și momentul zilei trebuie să rămână aceleași în fiecare zi.

Utilizarea la vârstnici

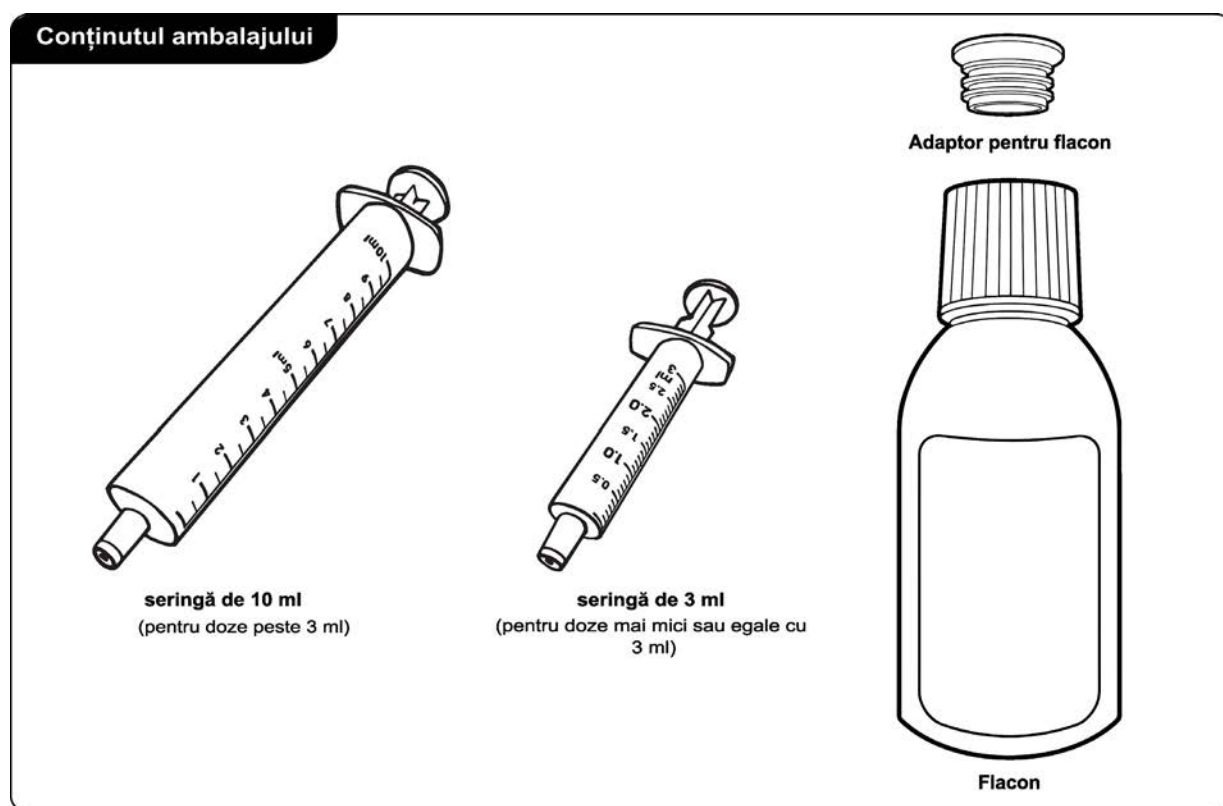
Este posibil să fiți mai sensibil la efectele Xromi și poate fi necesar ca medicul dumneavoastră să vă indice o doză mai mică.

Dacă aveți o boală de rinichi

Poate fi necesar ca medicul dumneavoastră să vă indice o doză mai mică. Nu trebuie să luați Xromi dacă aveți o boală gravă de rinichi.

Manipulare

Cutia de Xromi conține un flacon cu medicament, un capac, un adaptor pentru flacon și două seringi de dozare (o seringă de 3 ml și o de 10 ml). Folosiți întotdeauna seringile furnizate pentru a lua medicamentul.



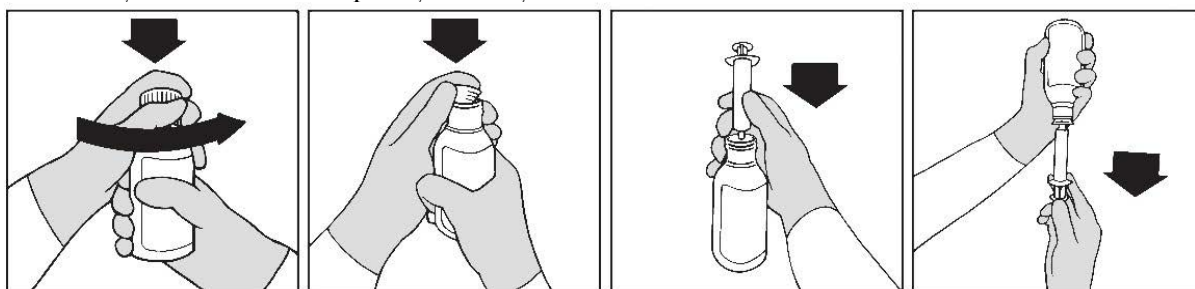
Este important să utilizați seringă de dozare potrivită pentru doza de medicament care v-a fost prescrisă. Medicul dumneavoastră sau farmacistul vă va recomanda ce seringă să utilizați în funcție de doza care v-a fost prescrisă.

Seringa mai mică, de 3 ml, gradată între 0,5 ml și 3 ml, este destinată măsurării dozelor de cel mult 3 ml. Veți utiliza această seringă în cazul în care cantitatea totală pe care trebuie să o luați este mai mică sau egală cu 3 ml (fiecare unitate gradată de 0,1 ml conține 10 mg de hidroxycarbamidă). Seringa mai mare, de 10 ml, gradată între 1 ml și 10 ml, este destinată măsurării dozelor mai mari de 3 ml. Veți utiliza această seringă în cazul în care cantitatea totală pe care trebuie să o luați este mai mare de 3 ml (fiecare unitate gradată de 0,5 ml conține 50 mg de hidroxycarbamidă).

Dacă sunteți părintele sau îngrijitorul care administrează medicamentul, spălați-vă pe mâini înainte și după administrarea unei doze. Ștergeți imediat cantitățile vărsate accidental. Pentru a reduce riscul de expunere, purtați mănuși de unică folosință atunci când manipulați Xromi. Pentru a reduce formarea bulelor de aer, nu agitați flaconul înainte de administrarea unei doze.

În cazul contactului dintre Xromi și piele, ochi sau nas, zona trebuie spălată imediat și cu atenție cu săpun și apă.

Când utilizați medicamentul respectați instrucțiunile următoare:



1. Puneți mănușile de unică folosință înainte de a manipula Xromi.
2. Scoateți capacul flaconului (**figura 1**), apăsați ferm adaptorul în partea superioară a flaconului și lăsați-l acolo pentru dozele ulterioare (**figura 2**).
3. Împingeți vârful seringii de dozare în orificiul adaptorului (**figura 3**). **Medicul dumneavoastră sau farmacistul vă va recomanda seringă pe care să o utilizați, fie cea de 3 ml fie cea de 10 ml în vederea administrării dozei corecte.**
4. Răsturnați flaconul (**figura 4**).
5. Trageți de pistonul seringii pentru a extrage medicament din flacon în seringă. Trageți de piston până la punctul de pe scala gradată care corespunde dozei prescrise (**figura 4**). Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu asistenta medicală pentru recomandări dacă nu sunteți sigur ce cantitate de medicament să extrageți în seringă.
6. Aduceți flaconul în poziție normală și scoateți cu grijă seringă din adaptor, ținând-o de corpul ei, nu de piston.
7. Introduceți ușor vârful seringii în gură, în partea interioară a obrazului.
8. Apăsați încet și atent pistonul pentru a împinge medicamentul în interiorul obrazului, apoi înghițiți medicamentul. NU împingeți cu forță pistonul și nu direcționați medicamentul spre partea posterioară a gurii sau în gât, deoarece vă puteți îneca.
9. Scoateți seringă din gură.
10. Înghițiți doza de soluție orală, apoi beți puțină apă, pentru a vă asigura că nu v-a rămas medicament în gură.
11. Puneți la loc capacul pe flacon fără a scoate adaptorul. Asigurați-vă că ați închis bine capacul.
12. Spălați seringă cu apă rece sau caldă de la robinet și clătiți bine. Țineți seringă sub apă și mișcați pistonul de sus în jos de câteva ori pentru a vă asigura că interiorul seringii este curat. Lăsați seringă să se usuce complet înainte de a o reutiliza pentru administrarea dozei. Păstrați seringă și medicamentul împreună în condiții igienice.

Repetăți etapele de mai sus pentru fiecare doză conform recomandărilor medicului dumneavoastră sau farmacistului.

Dacă luați mai mult Xromi decât trebuie

Dacă luați mai mult Xromi decât trebuie, spuneți medicului dumneavoastră sau mergeți imediat la un spital. Luați cu dumneavoastră cutia medicamentului și acest prospect. Cele mai frecvente simptome ale faptului că s-a administrat o doză prea mare de Xromi sunt:

- înroșirea pielii;
- durere (atingerea provoacă durere), umflare a palmelor și tălpilor urmată de exfolierea pielii mâinilor și picioarelor;
- închiderea la culoare a pielii (modificări de culoare la nivel local);
- senzație de durere sau umflare în interiorul gurii.

Dacă uitați să luați Xromi

Spuneți medicului dumneavoastră. **Nu luați o doză dublă pentru a compensa doza uitată.**

Dacă încetați să luați Xromi

Nu încetați să luați acest medicament decât la recomandarea medicului dumneavoastră. Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Dacă manifestați oricare dintre următoarele reacții adverse grave, adresați-vă medicului dumneavoastră sau mergeți imediat la spital:

Foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 persoană din 10):

- infecție severă
- febră sau frisoane
- oboseală și/sau paloare

Frecvente (pot afecta până la 1 persoană din 10):

- apariția de vânătăi (sânge sub piele) sau sângerări inexplicabile
- ulcerații (infecție deschisă) pe piele

Mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 persoană din 100):

- îngălbenirea albului ochilor sau pielii (icter)

Rare (pot afecta până la 1 persoană din 1000):

- ulcerații sau răni ale piciorului

Foarte rare (pot afecta până la 1 persoană din 10000):

- inflamație a pielii care provoacă apariția unor pete roșii și descuamare a pielii sub formă de scuame, însoțite de durere la nivelul articulațiilor.

Alte reacții adverse care nu sunt menționate anterior sunt prezentate în cele ce urmează.

Adresați-vă medicului dumneavoastră în cazul în care sunteți îngrijorat de vreuna dintre aceste reacții adverse:

Foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 persoană din 10):

- absența spermatozoidelor sau număr mic de spermatozoizi în spermă (azoospermie sau oligospermie)

Frecvente (pot afecta până la 1 persoană din 10):

- greață

- durere de cap
- amețeală
- constipație
- închiderea la culoare a pielii, unghiilor și a gurii
- uscăciune a pielii
- căderea părului

Mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 persoană din 100):

- erupție roșie pe piele și însoțită de mâncărimi (erupție cutanată tranzitorie)
- diaree
- vărsături
- inflamație sau ulceratie la nivelul gurii
- creșterea nivelului enzimelor ficatului

Alte reacții adverse (cu frecvență necunoscută):

- cazuri izolate de afecțiune malignă a celulelor din sânge (leucemie)
- cancer al pielii la pacienți vârstnici
- durere de stomac sau reflux gastric acid al stomacului
- ulcer gastroduodenal
- febră
- absența ciclului menstrual (amenoree)
- creștere în greutate
- valori mici de vitamina D la teste de sânge
- valori mici de magneziu la teste de sânge
- sângerări
- boală de ochi care cauzează roșeață și durere de ochi, sensibilitate la lumină și/sau vedere slăbită (deficiență de celule stem limbice). Vezi și pct. 2.

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#). Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Xromi

- Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor. Ingerarea accidentală poate fi letală la copii.
- Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie și pe flacon după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.
- La 12 săptămâni de la desigilarea flaconului, conținutul neutilizat se aruncă.
- Păstrați la frigider (2 °C - 8 °C)
- Țineți flaconul bine închis pentru a preveni deteriorarea medicamentului și a reduce riscul de vărsare accidentală.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Xromi

Substanța activă este hidroxycarbamida. Un ml de soluție conține hidroxycarbamidă 100 mg.

Celelalte componente sunt gumă xantan, sucraloză (E955), aromă de căpșune, parahidroxibenzoat de metil (E218), hidroxid de sodiu și apă purificată. Vezi pct. 2 „Xromi conține parahidroxibenzoat de metil”.

Cum arată Xromi și conținutul ambalajului

Xromi este o soluție orală limpede, incoloră până la galben deschis. Este ambalată în flacoane din sticlă de 150 ml cu capac cu protecție împotriva deschiderii de către copii. Fiecare cutie conține un flacon, un adaptor pentru flacon și două seringi de dozare (o seringă gradată până la 3 ml și o seringă gradată până la 10 ml).

Medicul dumneavoastră sau farmacistul vă va recomanda ce seringă să utilizați în funcție de doza care v-a fost prescrisă.

Deținătorul autorizației de punere pe piață și fabricantul

Lipomed GmbH
Hegenheimer Strasse 2
79576 Weil am Rhein
Germania

Fabricantul

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

Acest prospect a fost revizuit în

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <https://www.ema.europa.eu/>.

ANEXA IV

CONCLUZII ȘTIINȚIFICE ȘI MOTIVE PENTRU MODIFICAREA CONDIȚIILOR AUTORIZAȚIEI/AUTORIZAȚIILOR DE PUNERE PE PIAȚĂ

Concluzii științifice

Având în vedere raportul de evaluare al PRAC privind Raportul periodic actualizat/Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS) pentru hidroxicarbamidă (numai pentru medicamentul autorizat la nivel central), concluziile științifice ale PRAC sunt următoarele:

Având în vedere datele privind riscul de deficiență de celule stem limbice disponibile din literatura de specialitate, raportările spontane, inclusiv, în unele cazuri, o relație strânsă de cauzalitate temporală, un de-challenge pozitiv și/sau un re-challenge, și având în vedere un mecanism de acțiune plauzibil, PRAC consideră că o relație de cauzalitate între hidroxicarbamidă și deficiența de celule stem limbice reprezintă cel puțin o posibilitate rezonabilă. PRAC a concluzionat că informațiile referitoare la medicament ale medicamentelor care conțin hidroxicarbamidă trebuie modificate corespunzător.

În urma analizării recomandării PRAC, CHMP este de acord cu concluziile generale și cu motivele recomandării PRAC.

Motive pentru modificarea condițiilor autorizăției/autorizațiilor de punere pe piață

Pe baza concluziilor științifice pentru hidroxicarbamidă (numai pentru medicamentul autorizat la nivel central), CHMP consideră că raportul beneficiu-risc pentru medicamentul care conține/medicamentele care conțin hidroxicarbamidă (numai pentru medicamentul autorizat la nivel central) este neschimbat, sub rezerva modificărilor propuse pentru informațiile referitoare la medicament.

CHMP recomandă modificarea condițiilor autorizăției/autorizațiilor de punere pe piață.