

PRÍLOHA I

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Xromi 100 mg/ml perorálny roztok

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Jeden ml roztoku obsahuje 100 mg hydroxikarbamidu.

Pomocné látky so známym účinkom

Jeden ml roztoku obsahuje 0,5 mg metylhydroxybenzoátu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Perorálny roztok.

Číra, bezfarebná až svetložltá viskózna tekutina.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Xromi je indikovaný na prevenciu vazookluzívnych komplikácií pri kosáčikovitej anémii u pacientov vo veku od 9 mesiacov.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Na liečbu hydroxykarbamidom má dohliadať lekár alebo iný zdravotnícky pracovník so skúsenosťami s liečbou pacientov s kosáčikovitou anémiou.

Dávkovanie

Dávkovanie sa má vypočítať na základe telesnej hmotnosti pacienta (kg).

Obvyklá začiatková dávka hydroxykarbamidu je 15 mg/kg/deň a obvyklá udržiavacia dávka sa pohybuje medzi 20 – 25 mg/kg/deň. Maximálna dávka je 35 mg/kg/deň. V priebehu prvých 2 mesiacov po začatí liečby sa má jedenkrát mesačne vykonať kompletne vyšetrenie krvného obrazu s diferenciálnym počtom bielych krviniek a počtom retikulocytov.

Cieľom je dosiahnuť absolútny počet neutrofilov v rozsahu 1 500 – 4 000/ μ L, a to pri zachovaní počtu krvných doštičiek > 80 000/ μ L. V prípade výskytu neutropénie alebo trombocytopenie sa má podávanie dávok hydroxikarbamidu dočasne prerušiť a každý týždeň sa má vykonať kompletne vyšetrenie krvného obrazu s diferenciálnym počtom bielych krviniek. Po obnovení počtu krviniek sa má dávkovanie hydroxikarbamidu obnoviť v dávke o 5 mg/kg/deň nižšej ako bola dávka podávaná pred nástupom cytopénie.

Ak je na základe klinických a laboratórnych výsledkov stupňovanie dávky opodstatnené, majú sa podniknúť tieto kroky:

- Dávka sa má zvýšiť vždy o 5 mg/kg/deň každých 8 týždňov.
- Zvyšovanie dávky má pokračovať až do dosiahnutia miernej myelosupresie (absolútneho počtu neutrofilov od 1 500/ μ L do 4 000/ μ L), až do maximálnej dávky 35 mg/kg/deň.
- Pri úprave dávok sa má najmenej každé 4 týždne vykonať kompletne vyšetrenie krvného obrazu s diferenciálnym počtom bielych krviniek a počtom retikulocytov.

Po stanovení maximálnej tolerovanej dávky má laboratórne monitorovanie bezpečnosti uskutočnené každé 2 – 3 mesiace zahŕňať vykonanie kompletného vyšetrenia krvného obrazu s diferenciálnym počtom bielych krviniek, počtom retikulocytov a počtom krvných doštičiek.

Majú sa sledovať hladiny červených krviniek (RBC), stredný objem erytrocytov (MCV) a fetálneho hemoglobínu (HbF), aby sa získal dôkaz o konzistentnej alebo progresívnej laboratórnej odpovedi. Ak sa však hladiny červených krviniek alebo fetálneho hemoglobínu, prípadne obidvoch, nezvýšia, nie je to indikáciou pre prerušenie liečby, ak pacient reaguje klinicky (napr. znížený výskyt bolesti alebo hospitalizácie).

Klinická odpoveď na liečbu hydroxykarbamidom môže trvať 3 – 6 mesiacov, a preto sa pred tým, ako sa zväží prerušenie liečby z dôvodu jej zlyhania (či už v dôsledku nedostatočného dodržiavania liečby, alebo chýbajúcej reakcie na terapiu) vyžaduje vykonanie 6-mesačnej skúšky s podávaním maximálnej tolerovanej dávky.

Osobitné populácie

Starší pacienti

Starší pacienti môžu citlivejšie reagovať na myelosupresívne účinky hydroxykarbamidu a možno bude potrebné dávku znížiť.

Porucha funkcie obličiek

Keďže je exkrécia obličkami hlavnou cestou eliminácie, u pacientov s poruchou funkcie obličiek sa má zväžiť zníženie dávky hydroxykarbamidu. U pacientov s hodnotou klírensu kreatinínu (CrCl) ≤ 60 ml/min sa má začiatočná dávka hydroxykarbamidu znížiť o 50 %. U týchto pacientov sa odporúča starostlivo sledovať krvné parametre (pozri časť 4.4).

Hydroxykarbamid sa nesmie podávať pacientom so závažnou poruchou funkcie obličiek ($\text{CrCl} < 30$ ml/min) (pozri časti 4.3, 4.4 a 5.2).

Porucha funkcie pečene

U pacientov s poruchami funkcie pečene nie sú k dispozícii žiadne údaje, ktoré by podporovali špecifickú úpravu dávok. U týchto pacientov sa odporúča pozorné monitorovanie krvných parametrov. Z dôvodu bezpečnosti je hydroxykarbamid kontraindikovaný u pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene (pozri časti 4.3 a 4.4).

Deti mladšie ako 9 mesiacov

Bezpečnosť a účinnosť hydroxykarbamidu u detí vo veku od 0 do 9 mesiacov neboli doteraz stanovené.

Spôsob podávania

Liek Xromi je určený na perorálne použitie.

Na presné odmeranie predpísanej dávky perorálneho roztoku slúžia dve dávkovacie striekačky (3 ml a 10 ml). Odporúča sa, aby zdravotnícky pracovník informoval pacienta alebo ošetrovateľa, ktorú striekačku má použiť, aby sa zabezpečilo podanie správneho objemu.

Menšia striekačka s objemom 3 ml so stupnicou od 0,5 ml do 3 ml je určená na meranie dávok nižších ako 3 ml alebo rovnajúcich sa 3 ml. Táto striekačka sa má odporučiť pre dávky nižšie ako 3 ml alebo rovnajúce sa 3 ml (každý dielik stupnice zodpovedajúci 0,1 ml obsahuje 10 mg hydroxykarbamidu).

Väčšia 10 ml striekačka so stupnicou od 1 ml do 10 ml je určená na meranie dávok vyšších ako 3 ml. Táto striekačka sa odporúča pre dávky vyššie ako 3 ml (každý dielik stupnice zodpovedajúci 0,5 ml obsahuje 50 mg hydroxykarbamidu).

U dospelých, ktorí nemajú ťažkosti s prehĺtaním, môžu byť tuhé perorálne liekové formy vhodnejšie a praktickejšie.

Liek Xromi sa môže užívať spolu s jedlom alebo po jedle kedykoľvek počas dňa, ale pacienti by si mali zjednotiť spôsob podávania a čas, kedy sa bude liek počas dňa podávať.

Aby sa do žalúdka dostala vždy presná a konzistentná dávka, každá dávka lieku Xromi sa má zapíť vodou.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

Závažná porucha funkcie pečene (Child-Pugh klasifikácia C).

Závažná porucha funkcie obličiek (CrCl < 30 ml/min).

Toxická hladina myelosupresie, ako sa uvádza v časti 4.2.

Dojčenie (pozri časť 4.6).

Gravidita (pozri časť 4.6).

Súbežné užívanie antiretrovirov pri liečbe ochorenia HIV (pozri časti 4.4 a 4.5).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Supresia kostnej drene

Pred liečbou a opakovane počas liečby sa má určiť celkový stav krvi vrátane vyšetrenia kostnej drene, ak je indikované, ako aj funkcia obličiek a funkcia pečene. V prípade potlačenia funkcie kostnej drene sa nemá liečba hydroxykarbamidom začínať.

Pravidelne sa má vykonať kompletne vyšetrenie krvného obrazu s diferenciálnym počtom bielych krviniek, počtom retikulocytov a počtom krvných doštičiek (pozri časť 4.2).

Hydroxykarbamid môže spôsobiť supresiu kostnej drene, ktorej prvým a najbežnejším príznakom je vo všeobecnosti leukopénia. Menej často sa vyskytuje trombocytopénia a anémia a len zriedka sú pozorované bez predchádzajúceho výskytu leukopénie. Výskyt supresie kostnej drene je pravdepodobnejší u pacientov, ktorí predtým absolvovali rádioterapiu alebo užívali cytotoxické chemoterapeutické lieky proti rakovine. U týchto pacientov sa má hydroxykarbamid používať opatrne. Zotavenie z myelosupresie je rýchle, pokiaľ je liečba hydroxykarbamidom prerušená. Liečbu hydroxykarbamidom možno potom znovu začať použitím nižšej dávky (pozri časť 4.2).

Pred začatím liečby hydroxykarbamidom je potrebné závažnú anémiu upraviť celkovou výmenou krvi. Ak dôjde k anémii počas liečby, upravte ju bez prerušenia liečby hydroxykarbamidom.

Na začiatku liečby hydroxykarbamidom sa často pozorujú abnormality erytrocytov: megaloblastickú erytropoézu, ktorá spontánne vymizne. Morfológická zmena pripomína pernicióznú anémiu, ale nie je spojená s nedostatkom vitamínu B₁₂ alebo kyseliny listovej. Makrocytóza môže zakrývať incidentálny rozvoj nedostatku kyseliny listovej, odporúča sa pravidelné stanovenie hladiny kyseliny listovej v sére. Hydroxykarbamid môže viesť aj k spomaleniu plazmatického klirensu železa a znížiť rýchlosť využitia železa erytrocytmi, ale nezdá sa, že by menil čas prežitia červených krviniek.

Iné

U pacientov, ktorí boli v minulosti liečení ožarovaním, sa môže pri podávaní hydroxykarbamidu zhoršiť postradiačný erytém.

Porucha funkcie obličiek a pečene

U pacientov s poruchou funkcie obličiek sa má hydroxykarbamid používať obozretne.

Hydroxykarbamid môže spôsobiť hepatotoxicitu a počas liečby sa má monitorovať funkcia pečene. Pozorne sa majú sledovať krvné parametre týkajúce sa poruchy funkcie obličiek a pečene a v prípade potreby sa má užívanie hydroxykarbamidu prerušiť. Ak je to vhodné, hydroxykarbamid sa má znovu začať používať v nižšej dávke.

Pacienti s HIV

Hydroxykarbamid sa nesmie užívať v kombinácii s antiretrovirotikami na liečbu ochorenia HIV a u pacientov s HIV môže spôsobiť zlyhanie liečby a intoxikáciu (v niektorých prípadoch smrteľnú) (pozri časti 4.3 a 4.5).

Sekundárna leukémia a rakovina kože

U pacientov dlhodobo liečených hydroxykarbamidom v prípade myeloproliferatívnych porúch, ako je polycytémia, bol nahlásený výskyt sekundárnej leukémie. Nie je známe, či je tento leukemogenický účinok následkom užívania hydroxykarbamidu alebo či súvisí so základným ochorením pacienta. U pacientov, ktorí dlhodobo užívajú hydroxykarbamid, bola hlásená rakovina kože. Pacienti majú byť poučení o tom, že je potrebné chrániť kožu pred vystavením slnku. Okrem toho pacienti si majú počas liečby a po prerušení liečby hydroxykarbamidom sami kontrolovať pokožku a počas rutinných kontrolných návštev majú byť vyšetrení s ohľadom na sekundárne malignity.

Kožné vaskulitické toxicity

U pacientov s myeloproliferatívnymi poruchami sa počas liečby hydroxykarbamidom objavili kožné vaskulitické toxicity vrátane vaskulitickýchchulcerácií a gangrény. Riziko týchto vaskulitických toxicít je vyššie u pacientov liečených v minulosti interferénom alebo pacientov súbežne liečených interferénom. Digitálna distribúcia týchto vaskulitickýchchulcerácií a progresívne klinické správanie periférnej vaskulitickej nedostatočnosti vedúce k digitálnemu infarktu alebo gangréne boli značne odlišné od typických kožných vredov, ktoré sa vo všeobecnosti opisujú pri užívaní hydroxykarbamidu. Vzhľadom na to, že kožné vaskulitické vedy hlásené u pacientov s myeloproliferatívnymi ochoreniami môžu mať potenciálne závažné klinické následky, užívanie hydroxykarbamidu sa má v prípade vzniku kožných vaskulitickýchchulcerácií prerušiť.

Vakcinácie

Súbežné použitie hydroxykarbamidu so živými vírusovými vakcínami môže zosilniť replikáciu vírusu vo vakcíne a/alebo môže zvýšiť výskyt niektorých nežiaducich reakcií vírusu vakcíny, pretože liečba hydroxykarbamidom môže potláčať normálne obranné mechanizmy. Vakcinácia živou vakcínou môže u pacienta užívajúceho hydroxykarbamid spôsobiť závažnú infekciu. Odpoveď protilátok pacienta na vakcínu sa môže znížiť. Počas liečby a najmenej šesť mesiacov po skončení liečby sa treba vyhýbať použitiu živých vakcín a má sa vyhľadať individuálne odborné poradenstvo (pozri časť 4.5).

Vredy predkolenia

U pacientov s vredmi predkolenia sa má hydroxykarbamid užívať obozretne. Vredy predkolenia sú bežnou komplikáciou kosáčikovitej anémie, ale boli hlásené aj u pacientov liečených hydroxykarbamidom.

Karcinogenita

Hydroxykarbamid je jednoznačne genotoxický v širokom spektre testovaných systémov. Predpokladá sa, že hydroxykarbamid je karcinogénny pre mnohé biologické druhy (pozri časť 5.3).

Bezpečné zaobchádzanie s roztokom

Rodičia a ošetrovatelia majú zabrániť kontaktu hydroxykarbamidu s kožou alebo sliznicou. Ak sa roztok dostane do kontaktu s kožou alebo sliznicou, zasiahnuté miesto treba okamžite dôkladne umyť mydlom a vodou (pozri časť 6.6).

Pomocné látky

Tento liek obsahuje metylparahydroxybenzoát (E218), ktorý môže spôsobiť alergické reakcie (s možným oneskorením).

4.5 Liekové a iné interakcie

Myelosupresívnu aktivitu môže vystupňovať predchádzajúca alebo súbežná rádioterapia alebo cytotoxická terapia.

Súbežné používanie hydroxykarbamidu a iných myelosupresívnych liekov alebo rádioterapie môže zvýšiť výskyt supresie kostnej drene, gastrointestinálnych porúch alebo mukozitídy.

Hydroxykarbamid môže zhoršovať erytém vyvolaný rádioterapiou.

Pacienti nesmú byť súbežne liečení hydroxykarbamidom a antiretrovirotikami (pozri časti 4.3 a 4.4). U pacientov infikovaných vírusom HIV došlo počas liečby hydroxykarbamidom a didanozínom, a to buď so stavudínom alebo bez neho, k fatálnej a nefatálnej pankreatitíde.

V rámci dohľadu po uvedení na trh sa u pacientov infikovaných vírusom HIV, ktorí boli liečení hydroxykarbamidom a ďalším antiretrovirálnym liekom, vyskytla hepatotoxicita a zlyhanie funkcie pečene vedúce k úmrtiu. Fatálne hepatické udalosti boli najčastejšie hlásené u pacientov liečených kombináciou hydroxykarbamidu, didanozínu a stavudínu.

U pacientov infikovaných HIV, ktorí užívali hydroxykarbamid v kombinácii s antiretrovirotikami vrátane didanozínu, so stavudínom alebo bez neho, bola hlásená periférna neuropatia, v niektorých prípadoch závažná (pozri časť 4.4.).

U pacientov liečených hydroxykarbamidom v kombinácii s didanozínom, stavudínom a indinavirom sa preukázal mediánový pokles v počte CD4 buniek približne o 100/mm³.

V štúdiách sa preukázalo, že existuje analytická interferencia hydroxykarbamidu s enzýmami (ureázou, urikázou a laktickoudehydrogenázou), ktoré sa používajú pri stanovení hladiny močoviny, kyseliny močovej a kyseliny mliečnej, čo viedlo k falošne zvýšeným výsledkom týchto hodnôt u pacientov liečených hydroxykarbamidom.

Vakcinácie

Pri súbežnom podávaní živých vakcín existuje zvýšené riziko závažných alebo fatálnych infekcií. U imunosuprimovaných pacientov sa neodporúča podávanie živých vakcín.

Súbežné podávanie hydroxykarbamidu so živými vírusovými vakcínami môže potenciovat' replikáciu vírusu vakcíny a/alebo môže zvyšovať výskyt nežiaducich reakcií na vírus vakcíny, pretože liečba hydroxykarbamidom môže bežné obranné mechanizmy potláčať. Vakcinácia živou vakcínou môže u pacienta užívajúceho hydroxykarbamid spôsobiť závažné infekcie. Vo všeobecnosti sa protilátková odpoveď pacienta na vakcínu môže znížiť. Liečba hydroxykarbamidom a súbežná imunizácia živými vírusovými vakcínami sa má uskutočniť len vtedy, ak prínosy sú jednoznačne väčšie než potenciálne riziká (pozri časť 4.4).

U pacientov s myeloproliferatívnymi poruchami sa počas liečby hydroxykarbamidom vyskytli kožné vaskulitické toxicity vrátane vaskulitických ulcerácií a gangrény. Tieto vaskulitické toxicity boli hlásené najčastejšie u pacientov, ktorí sa v minulosti liečili alebo sa v súčasnosti liečia interferónom (pozri časť 4.4).

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Ženy v plodnom veku/antikoncepcia u mužov a žien

Liečivá, ktoré majú vplyv na syntézu DNA, ako je hydroxykarbamid, môžu mať potentné mutagénne účinky. Táto možnosť sa má starostlivo zvážiť pred podaním tohto liečiva pacientom alebo pacientkám, ktorí môžu uvažovať o počatí.

Pacienti a pacientky sa majú poučiť o tom, aby pred liečbou hydroxykarbamidom a počas nej používali antikoncepčné metódy.

Tehotenstvo

V štúdiách na zvieratách sa preukázala reprodukčná toxicita (pozri časť 5.3). Pacienti, ktorí užívajú hydroxykarbamid, majú byť informovaní o rizikách pre plod.

K dispozícii je iba obmedzené množstvo údajov o použití hydroxykarbamidu u gravidných žien.

Ak sa podáva tehotným ženám, hydroxykarbamid môže poškodiť plod. Nesmie sa preto podávať tehotným pacientkam.

Pacientky, ktoré užívajú hydroxykarbamid, a želajú si počať dieťa, majú liečbu ukončiť 3 až 6 mesiacov pred otehotnením.

Pacientka má byť poučená o tom, aby sa v prípade podozrenia na graviditu okamžite obrátila na svojho lekára.

Dojčenie

Hydroxykarbamid sa vylučuje do ľudského materského mlieka. Vzhľadom na potenciálne závažné nežiaduce reakcie u dojčiat sa dojčenie musí počas užívania hydroxykarbamidu prerušiť.

Fertilita

Liečba môže ovplyvniť plodnosť mužov. U mužov boli pozorované veľmi časté prípady reverzibilnej oligospermie a azospermie, aj keď tieto poruchy tiež súvisia so základným ochorením. U samcov potkana sa pozorovali poruchy plodnosti (pozri časť 5.3).

Zdravotnícki pracovníci majú pred začiatkom liečby informovať mužských pacientov o možnej konzervácii spermií (kryoprezervácii).

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Hydroxykarbamid má malý vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Pacienti majú byť poučení o tom, aby neriadili vozidlá ani neobsluhovali stroje, ak pri užívaní hydroxykarbamidu pociťujú závrat.

4.8 Nežiaduce účinky

Bezpečnostný profil hydroxykarbamidu pri syndróme kosáčikovej anémie bol stanovený z klinických skúšok a potvrdený dlhodobými kohortovými štúdiami zahŕňajúcimi až 1 935 dospelých a detí vo veku viac ako 9 mesiacov.

Súhrn bezpečnostného profilu

Hlavným nežiaducim účinkom hydroxykarbamidu je supresia kostnej drene a súvisí s dávkovaním. Pri nižších dávkach sú u pacientov s kosáčikovitou anémiou bežne hlásené mierne, prechodné a reverzibilné cytopénie, čo sa na základe farmakológie hydroxykarbamidu očakáva.

Hydroxykarbamid ovplyvňuje spermatogézu, a preto sú často hlásené prípady oligospermie a azospermie.

Medzi ďalšie často hlásené nežiaduce účinky patria aj nevoľnosť, zápcha, bolesť hlavy a závrat.

Po niekoľkých rokoch dlhodobej každodennej udržiavacej terapie sa môžu objaviť nežiaduce reakcie na pokožke a podkožných tkanivách, ako je tmavnutie pokožky pod nechtami, suchá pokožka, kožné vredy a alopecia. Zriedkavo sa môžu vyskytnúť vredy predkolenia a veľmi zriedkavo systematický lupus erythematosus.

Existuje aj závažné riziko vzniku leukémie a u starších pacientov rakoviny kože, aj keď frekvencia nie je známa.

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Zoznam nežiaducich reakcií je usporiadaný podľa triedy orgánových systémov, preferovaných termínov MedDRA a podľa frekvencie: veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$), veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$) a neznáme (nemožno ich odhadnúť z dostupných údajov).

Tabuľka 1: Nežiaduce reakcie

Trieda orgánových systémov	Frekvencia	Nežiaduca reakcia
Benígne a malígne nádory vrátane nešpecifikovaných novotvarov (cysty a polypy)	Neznáme	Leukémia, rakovina kože (u starších pacientov)
Poruchy krvi a lymfatického systému	Veľmi časté	Depresia kostnej drene vrátane neutropénie (< 1 500/ μ l), retikulocytopenie (< 80 000/ μ l), makrocytózy
	Časté	Trombocytopenia (< 80 000/ μ l), anémia (hemoglobín < 4,5 g/dl)
Poruchy metabolizmu a výživy	Neznáme	Zvýšenie telesnej hmotnosti, nedostatok vitamínu D
Poruchy nervového systému	Časté	Bolesť hlavy, závrat
Poruchy ciev	Neznáme	Krvácanie
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Časté	Nauzea, zápcha
	Menej časté	Stomatitída, hnačka, dávenie
	Neznáme	Gastrointestinálne poruchy, gastrointestinálny vred, závažná hypomagneziémia
Poruchy pečene a žlčových ciest	Menej časté	Zvýšené hladiny pečeňových enzýmov, hepatotoxicita
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Časté	Kožný vred, hyperpigmentácia úst, nechtov a kože, suchá pokožka, alopecia
	Menej časté	Vyrážka
	Zriedkavé	Vredy predkolenia
	Veľmi zriedkavé	Systémový a kožný lupus erythematosus
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov	Veľmi časté	Oligospermia, azospermia
	Neznáme	Amenorea
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania:	Neznáme	Horúčka

Opis vybraných nežiaducich reakcií

V prípade supresie kostnej drene sa návrat k normálnym hematologickým hodnotám zvyčajne dostaví do dvoch týždňov po vysadení hydroxykarbamidu. Na zabránenie vážnejším prípadom supresie kostnej drene (pozri časť 4.2) sa odporúča postupná titrácia dávky.

Makrocytóza spôsobená hydroxykarbamidom nezávisí od vitamínu B₁₂ ani kyseliny listovej. K anémii, ktorá sa často pozorovala, dochádzalo hlavne v dôsledku infekcie parvovírusom, sekvestrácie sleziny alebo pečene alebo poruchy funkcie obličiek.

Zvýšenie telesnej hmotnosti pozorované počas liečby hydroxykarbamidom môže byť prejavom zlepšeného celkového stavu.

Oligospermia a azospermia spôsobené hydroxykarbamidom sú spravidla reverzibilné, ale musia sa vziať do úvahy v prípade, že muž plánuje splodiť dieťa (pozri časť 5.3). Tieto poruchy súvisia tiež so základným ochorením.

Pediatrická populácia

Očakáva sa, že frekvencia, typ a závažnosť nežiaducich reakcií u detí sú podobné ako u dospelých. Údaje z observačnej štúdie hydroxykarbamidu (ESCORT HU) na veľkom súbore pacientov (n = 1 906) s kosáčikovitou anémiou ukázali, že pacienti vo veku od 2 do 10 rokov mali vyššie riziko neutropénie a nižšie riziko suchej kože, alopecie, bolesti hlavy a anémie. Pacienti vo veku od 10 do 18 rokov mali v porovnaní s dospelými nižšie riziko suchej kože, kožných vredov, alopecie, prírastku hmotnosti a anémie.

Údaje o bezpečnosti u detí mladších ako 2 roky sú obmedzené. V skúšaní BABY HUG, dvojito zaslepenej, multicentrickej, randomizovanej, kontrolovanej štúdiu fázy III u dojčiat vo veku 9 – 18 mesiacov, sa porovnávala fixná stredná dávka hydroxykarbamidu v dávke 20 mg/kg/deň s placebom (Wang et al. 2011). Mierna až stredne závažná neutropénia (absolútny počet neutrofilov [ANC] 500 – 1 249/ μ l) sa vyskytovala častejšie v skupine s hydroxykarbamidom, 107-krát u 45 účastníkov vs. 34-krát u 18 účastníkov v skupine s placebom. Opakovaná alebo pretrvávajúca neutropénia viedla k deviatim dlhodobým zníženiam dávky (na 17,5 mg/kg denne) v skupine s hydroxykarbamidom a piatim v skupine s placebom (p = 0,20). Dojčatá liečené hydroxykarbamidom nemali významné rozdiely oproti dojčatám liečeným placebom v miere výskytu závažnej neutropénie (ANC < 500/ μ l), trombocytopénie (počet trombocytov < 80 000/ μ l), anémie (hemoglobín < 7 g/dl), retikulocytopénie (absolútny počet retikulocytov < 80 000/ μ l) alebo abnormálnych testov funkcie pečene (alanínaminotransferáza > 150 jednotiek/l alebo bilirubín > 10 mg/dl).

Bezpečnosť lieku Xromi sa hodnotila u 32 detí vo veku 9 mesiacov až 18 rokov s kosáčikovitou anémiou v jednoramennej, otvorenej, prospektívnej, multicentrickej farmakokinetickej štúdiu bezpečnosti a účinnosti (štúdia HUPK). Celkový počet nežiaducich udalostí súvisiacich s hydroxykarbamidom bol 28 (8,3 %) u 9 (28 %) pacientov. Dominantná bola hematologická toxicita s 21 hláseniami (75 %) cytopénií, nasledovali poruchy kože a podkožného tkaniva (5 hlásení, 18 %). Vo vekovej skupine od 9 mesiacov do 2 rokov sa vyskytlo 19 súvisiacich udalostí (29,2 %), čo je vyšší podiel v porovnaní so skupinou od 2 do 6 rokov (5 udalostí, 3,4 %) a skupinou od 6 do 16 rokov (4 udalosti, 3,2 %). Hlásené cytopénie boli zvyčajne izolované, prechodné a benígne.

Dlhodobá bezpečnosť hydroxykarbamidu podávaného deťom mladším ako 2 roky nie je v súčasnej dobe známa.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v [Prílohe V](#).

4.9 Predávkovanie

Príznaky

U pacientov, ktorí užívali hydroxykarbamid v dávkach niekoľkokrát vyšších ako je odporúčané, bola hlásená akútna mukokutánna toxicita. Pozorovali sa bolestivosť, fialové erytémy, opuch dlaní a chodidiel nasledovaný šupinatou rúk a nôh, závažná generalizovaná hyperpigmentácia kože a závažná akútna stomatitída.

U pacientov so syndrómom kosáčikovitej anémie bolo v izolovaných prípadoch predávkovania hydroxykarbamidom pri 2- až 10-krát vyššej dávke, ako je predpísaná dávka (až 8,57-násobok maximálnej odporúčanej dávky 35 mg/kg/deň), hlásené závažné potlačenie funkcie kostnej drene. Odporúča sa, aby bol po predávkovaní niekoľko týždňov monitorovaný krvný obraz, keďže zotavenie môže byť oneskorené.

Liečba

Okamžitá liečba spočíva vo výplachu žalúdka, po ktorom v prípade potreby nasleduje podporná liečba kardiorespiračných systémov. U pacientov sa najmenej počas 3 týždňov majú monitorovať životné funkcie, chemické zloženie krvi a moču, funkcie obličiek a pečene a celkový počet krviniek. Môže sa vyžadovať monitorovanie počas dlhšieho obdobia. V prípade potreby sa má vykonať transfúzia krvi.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Cytostatiká, iné cytostatiká, ATC kód: L01XX05.

Mechanizmus účinku

Hydroxykarbamid je perorálne cytostatikum.

Aj keď mechanizmus účinku nebol ešte jasne stanovený, zdá sa, že hydroxykarbamid pôsobí tak, že interferuje so syntézou DNA tým, že pôsobí ako inhibítor ribonukleotidreduktázy bez toho, aby zasahoval do syntézy kyseliny ribonukleovej alebo proteínu.

Jedným z mechanizmov, ktorým hydroxykarbamid pôsobí, je zvýšenie koncentrácií HbF (fetálneho hemoglobínu) u pacientov so syndrómom kosáčikovitej anémie. HbF interferuje s procesom polymerizácie HbS (kosáčikového hemoglobínu), a tým bráni sformovaniu červenej krvinky do kosáčikovitého tvaru. Vo všetkých klinických štúdiách sa v porovnaní s východiskovou hladinou pozorovalo výrazné zvýšenie HbF u pacientov užívajúcich hydroxykarbamid.

Nedávno sa ukázalo, že hydroxykarbamid je spojený s tvorbou oxidu dusnatého, čo naznačuje, že oxid dusnatý stimuluje tvorbu cyklickej guanozínmonofosfatázy (cGMP), ktorá následne aktivuje proteínkinázu a zvyšuje produkciu HbF. Iné známe farmakologické účinky hydroxykarbamidu, ktoré môžu prispievať k jeho pozitívnym účinkom pri kosáčikovitej anémii, zahŕňajú zníženie počtu neutrofilov, zlepšenie deformovateľnosti kosáčikovitých buniek a zmenenú adhéziu červených krviniek k endotelu.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Dôkazy o účinnosti hydroxykarbamidu pri zmiernení vazookluzívnych komplikácií v prípade kosáčikovitej anémie u detí starších ako 9 mesiacov pochádzajú z piatich randomizovaných kontrolovaných skúšok (Charache *et al.*, 1995 [MSH Study]; Jain *et al.*, 2012, Fersteret al., 1996; Ware *et al.*, 2015 [TWiTCH], Wang *et al.* 2011 [BABY HUG]). Zistenia z týchto kľúčových štúdií sú navyše podporené pozorovacími štúdiami vrátane určitého dlhodobého sledovania.

Multicentrická štúdia hydroxykarbamidu pri kosáčikovitej anémii (Multi-centre study of hydroxycarbamide in Sick Cell Anaemia, MSH)

MSH štúdia bola multicentrická, randomizovaná a dvojito zaslepená štúdia, v ktorej sa porovnávali účinky hydroxykarbamidu s placebom u dospelých osôb s kosáčikovitou anémiou (len genotyp HbSS) s cieľom znížiť frekvenciu bolestivých kríz. Celkovo bolo randomizovaných 299 účastníkov, z ktorých 152 dostávalo hydroxykarbamid a 147 placebo. Podávanie hydroxykarbamidu sa začalo nízkou dávkou (15 mg/kg denne), ktorá sa zvyšovala v 12-týždňových intervaloch o 5 mg/kg denne až do dosiahnutia miernej depresie kostnej drene, ktorá sa posudzovala buď na základe neutropénie alebo trombocytopenie. Po obnovení počtu krviniek sa liečba znova začala v dennej dávke, ktorá bola o 2,5 mg/kg nižšia, ako bola toxická dávka.

Medzi skupinou, ktorá užívala hydroxykarbamid, a skupinou, ktorá užívala placebo existoval štatisticky významný rozdiel v priemernej ročnej miere výskytu kríz (všetky krízy) s priemerným rozdielom -2,80 (95 % CI -4,74 do -0,86) ($p = 0,005$), a kríz, ktoré si vyžadovali hospitalizáciu, s priemerným rozdielom -1,50 (95 % CI -2,58 do -0,42) ($p = 0,007$).

V štúdií sa takisto preukázalo aj zvýšenie mediánu času od začiatku liečby po prvú bolestivú krízu [2,76 mesiaca v skupine s hydroxykarbamidom v porovnaní s 1,35 mesiaca v skupine s placebom ($p = 0,014$)], druhú bolestivú krízu [6,58 mesiaca v skupine s hydroxykarbamidom v porovnaní s 4,13 mesiaca v skupine s placebom ($p < 0,0024$)] a tretiu bolestivú krízu [11,9 mesiaca v skupine s hydroxykarbamidom v porovnaní s 7,04 mesiaca v skupine s placebom ($p = 0,0002$)].

Znížila sa aj frekvencia výskytu akútneho vnútrohruďníkového syndrómu u pacientov, ktorí užívali hydroxykarbamid, v porovnaní s pacientmi, ktorí užívali placebo; RR 0,44 (95 % CI 0,28 do 0,68)

($p < 0,001$). Podobné poklesy sa prejavili aj v miere transfúzií krvi, náhrady pri ochoreniach ohrozujúcich život. V porovnaní s placebom hydroxykarbamid neznížil mieru výskytu sekvestrácie pečene alebo sleziny.

V súlade s mechanizmom účinku hydroxikarbamidu sa v štúdií MSH preukázalo aj štatisticky významné zvýšenie hladiny HbF [priemerný rozdiel 3,9 % (95 % CI 2,69 do 5,11 ($p < 0,0001$))] a hladín hemoglobínu [priemerný rozdiel 0,6 g/dl (95 % CI 0,28 do 0,92, $p < 0,0014$)] a zníženie hemolytických markerov v skupinách liečených hydroxykarbamidom. V štúdií MSH sa preukázal nárast hematologickej toxicity, čo viedlo k zníženiu dávok v skupine, ktorá užívala hydroxykarbamid, v porovnaní s placebom, ale nevyskytli sa žiadne infekcie spojené s neutropéniou alebo krvácaním v dôsledku trombocytopenie.

Pediatrická populácia

Krížové porovnanie s placebom (Ferster et al., 1996)

Randomizovaná krížová štúdia sa uskutočnila s 25 deťmi a dospelými (vekové rozpätie: 2 až 22 rokov) s homozygotnou kosáčikovitou anémiou a závažnými klinickými prejavmi (definovanými ako >3 vazookluzívne krízy v roku pred vstupom do štúdie a/alebo s predchádzajúcou anamnézou infarktu, akútneho vnútrohrudníkového syndrómu, opakujúcej sa krízy bez voľného intervalu alebo sekvestrácie sleziny). Primárnym cieľovým parametrom výsledku štúdie bol počet a dĺžka hospitalizácií. Pacienti boli náhodne rozdelení, aby užívali buď najprv hydroxykarbamid počas 6 mesiacov, a potom placebo počas 6 mesiacov, alebo najprv placebo, a potom hydroxykarbamid počas 6 mesiacov. Hydroxykarbamid sa podával v začiatkovej dávke 20 mg/kg/deň. Dávka sa zvyšovala na 25 mg/kg/deň, ak zmena HbF po 2 mesiacoch dosahovala < 2 %. V prípade toxicity kostnej drene sa dávka znížila o 50 %.

V rámci štúdie sa uviedlo, že v prípade 16 pacientov z 22 (73 %) nebola počas liečby hydroxykarbamidom potrebná žiadna hospitalizácia z dôvodu epizód bolesti v porovnaní s len 3 z 22 pacientov (14 %) dostávajúcich placebo. Okrem toho sa skrátila priemerná dĺžka hospitalizácie: 5,3 dňa v skupine s hydroxykarbamidom a 15,2 dňa v skupine s placebom. V rámci štúdie sa nezaznamenalo žiadne úmrtie. V skupine s hydroxykarbamidom bolo hlásené zvýšenie HbF a zníženie absolútneho počtu neutrofilov. Podobne sa po šiestich mesiacoch liečby výrazne zvýšila hladina hemoglobínu a MCV, zatiaľ čo počet krvných doštičiek a bielych krviniek sa v skupine užívajúcej hydroxykarbamid významne znížil. Výsledky tejto štúdie sú uvedené v tabuľkách 2 a 3 nižšie.

Tabuľka 2: Počet hospitalizácií a počet dní v nemocnici podľa liečby (kombinácia oboch období) (Ferster et al., 1996)

	Hydroxykarbamid (n = 22)	Placebo (n = 22)
Počet hospitalizácií		
0	16	3
1	2	13
2	3	2
3	0	3
4	1	0
5	0	1
Počet dní v nemocnici		
0	16	3
1 – 10	2	13
>10	4	6
Rozsah	0 – 19	0 – 104

Tabuľka 3: Priemerné hematologické hodnoty pred a po 6 mesiacoch liečby hydroxykarbamidom (Ferster et al., 1996)

	Pred liečbou hydroxykarbamidom (priemer ± ŠO)	Po liečbe hydroxykarbamidom (priemer ± ŠO)	p-hodnota
Hemoglobín (Hb) (g/dl)	8,1 ± 0,75	8,5 ± 0,83	bezvýznamná
MCV (fl)	85,2 ± 9,74	95,5 ± 11,57	< 0,001
Priemerná koncentrácia korpuskulárneho hemoglobínu (MCHC) (%)	33,0 ± 2,08	32,3 ± 1,12	bezvýznamná
Krvné doštičky (×10⁹/l)	443,2 ± 189,1	386,7 ± 144,6	bezvýznamná
WBC (×10⁹/l)	12,47 ± 4,58	8,9 ± 2,51	< 0,001
HbF (%)	4,65 ± 4,81	15,34 ± 11,3	< 0,001
Retikulocyty (%)	148,6 ± 53,8	102,7 ± 48,5	< 0,001

Nízka pevne stanovená dávka hydroxykarbamidu u detí s kosáčikovitou anémiou (Jain et al., 2012)

V randomizovanej, dvojito zaslepenej štúdií kontrolovanej placebom, ktorá sa uskutočnila v terciárnej nemocnici v Indii, bolo 60 detí (vo veku 5 – 18 rokov) s tromi alebo viacerými transfúziami krvi alebo vazookluzívnymi krízami, ktoré každý rok vyžadovali hospitalizáciu, randomizovaných do skupiny s pevne stanovenou dávkou hydroxykarbamidu 10 mg/kg za deň (n = 30) alebo skupiny dostávajúcej placebo (n = 30). Primárnym cieľovým parametrom bol pokles frekvencie vazookluzívnych kríz na pacienta ročne. K sekundárnym cieľovým parametrom patrilo pokles frekvencie transfúzií krvi a hospitalizácií, ako aj zvýšenie hladín HbF.

Po 18 mesiacoch liečby medzi skupinou liečenou hydroxykarbamidom a skupinou liečenou placebom existoval významný rozdiel v počte vazookluzívnych kríz, a to s priemerným rozdielom -9,60 (95 % CI -10,86 do -8,34) (p < 0,00001). Medzi skupinou liečenou hydroxykarbamidom a skupinou liečenou placebom existoval významný rozdiel aj pokiaľ ide o počet transfúzií krvi, a to s priemerným rozdielom -1,85 (95 % CI -2,18 do -1,52) (p < 0,00001), pokiaľ ide o počet hospitalizácií, a to s priemerným rozdielom -8,89 (95 % CI -10,04 do -7,74) (p < 0,00001), a pokiaľ ide o dĺžku hospitalizácie, a to s priemerným rozdielom -4,00 dní (95 % CI -4,87 do -3,13) (p < 0,00001). Výsledky sú uvedené tabuľke 4.

V štúdií sa takisto preukázal štatisticky významný nárast hladín HbF a Hb a pokles hemolytických markerov v skupinách, ktoré boli liečené hydroxykarbamidom.

Tabuľka 4: Porovnanie počtu klinických udalostí pred a po intervencii v skupinách liečených hydroxykarbamidom a placebom

Počet udalostí/pacient/rok	Hydroxykarbamid		Placebo		p-hodnota ¹	p-hodnota ²
	Pred	Po 18 mesiacoch	Pred	Po 18 mesiacoch		
Vazookluzívne krízy	12,13 ± 8,56	0,6 ± 1,37	11,46 ± 3,01	10,2 ± 3,24	0,10	< 0,001
Transfúzie krvi	2,43 ± 0,69	0,13 ± 0,43	2,13 ± 0,98	1,98 ± 0,82	0,25	< 0,001
Hospitalizácie	10,13 ± 6,56	0,70 ± 1,28	9,56 ± 2,91	9,59 ± 2,94		< 0,001

¹ P-hodnota umožňuje porovnanie skupín liečených hydroxykarbamidom a placebom pri východiskovej hodnote.

² P-hodnota umožňuje porovnanie skupín liečených hydroxykarbamidom a placebom po 18 mesiacoch.

Účinnosť a bezpečnosť u dojčiat (štúdia BABY HUG)

Štúdia BABY HUG bola dvojito zaslepená, multicentrická, randomizovaná, placebom kontrolovaná štúdia fázy III u dojčiat vo veku 9 – 18 mesiacov. Subjekty dostávali v priebehu dvoch rokov perorálny tekutý hydroxykarbamid v dávke 20 mg/kg/deň bez zvyšovania dávky, alebo placebo. Dojčatá boli spočiatku sledované každé 2 týždne z hľadiska nežiaducich udalostí a laboratórnych toxicít, kým sa nepotvrdila znášanlivosť dávky, následne boli sledované každé 4 týždne. Primárnymi parametrami štúdie boli funkcia sleziny (kvalitatívny záchyt na 99 mTc skenovaní sleziny) a funkcia obličiek (rýchlosť glomerulárnej filtrácie podľa klírensu 99 mTc-DTPA). Ďalšie hodnotenia zahŕňali krvný obraz, HbF, chemické profily, biomarkery funkcie sleziny, osmolalitu moču, neurologický vývoj, TCD ultrasonografiu, rast a mutagenitu. Deväťdesiatšesť subjektov dostávalo hydroxykarbamid a 97 placebo, štúdiu dokončili 86 % subjektov.

Pokiaľ ide o primárne parametre, 19 zo 70 pacientov malo pri výstupe zníženú funkciu sleziny v skupine s hydroxykarbamidom oproti 28 zo 74 pacientov v skupine s placebom a rozdiel v priemernom zvýšení rýchlosti glomerulárnej filtrácie DTPA v skupine s hydroxykarbamidom oproti skupine s placebom bol 2 ml/min na 1,73 m². Pokiaľ ide o sekundárne parametre, boli zistené tieto skutočnosti: v skupine s hydroxykarbamidom sa vyskytlo 177 prípadov bolesti u 62 pacientov oproti 375 prípadom u 75 pacientov v skupine s placebom a 24 prípadov daktylitídy u 14 pacientov v skupine s hydroxykarbamidom oproti 123 prípadom u 42 pacientov v skupine s placebom. Hemoglobín a fetálny hemoglobín sa zvýšili v skupine s hydroxykarbamidom v porovnaní so skupinou s placebom, zatiaľ čo počet bielych krviniek sa znížil. Rozdiel v parametroch medzi skupinami nebol štatisticky významný. Toxicita zahŕňala miernu až stredne závažnú neutropéniu.

Primárna prevencia mozgovej príhody (štúdia TWiTCH)

Transkraniálne dopplerovské vyšetrenie (Transcranial Doppler, TCD) v rámci prechodu z liečby transfúziami na liečbu hydroxykarbamidom (TWiTCH) bola multicentrická, randomizovaná klinická skúška fázy III financovaná NHLBI. Porovnávala sa v nej 24-mesačná štandardná liečba (mesačné transfúzie krvi) s alternatívnou liečbou (hydroxykarbamid) u 121 detí vo veku 4 až 16 rokov s kosáčikovitou anémiou a abnormálnou rýchlosťou TCD (≥ 200 cm/s), ktoré dostávali najmenej 12 mesiacov chronické transfúzie a nemali závažnú vaskulopatiu, dokumentovanú klinickú mozgovú príhodu ani prechodný ischemický záchvat. Primárnym cieľom tejto štúdie bolo preskúmať, či hydroxykarbamid môže po počiatočnom období transfúzií zachovať rýchlosť TCD tak účinne ako chronické transfúzie krvi.

Subjekty, ktoré boli pridelené na štandardnú liečbu ($n = 61$), naďalej mesačne dostávali transfúzie krvi pre zachovanie HbS na úrovni 30 % alebo nižšej, kým subjekty, ktoré boli pridelené na alternatívnu liečbu ($n = 60$), najprv dostávali transfúzie krvi v priemernej dĺžke 4,5 roka ($\pm 2,8$), a potom začali perorálne užívať hydroxykarbamid v dávke 20 mg/kg/deň, ktorá sa u každého účastníka zvyšovala na maximálnu tolerovanú dávku. Táto štúdia bola navrhnutá tak, aby ukazovala neinferioritu, s primárnym parametrom týkajúcim sa rýchlosti TCD po 24 mesiacoch, s kontrolou na východiskových (počiatočných) hodnôt. Rozpätie neinferiority bolo 15 cm/s. Pri prvej plánovanej dočasnej analýze sa preukázala neinferiorita a sponzor štúdiu ukončil. Konečné rýchlosti TCD na základe modelu boli 143 cm/s (95 % CI 140 – 146) u detí, ktoré dostávali štandardné transfúzie, a 138 cm/s (95 % CI 135 – 142) u detí, ktorým bol podávaný hydroxykarbamid, s rozdielom 4,54 cm/s (95 % CI 0,10 – 8,98). Dosiahla sa neinferiorita ($p = 8,82 \times 10^{-16}$) a post-hoc superiorita ($p = 0,023$). Pokiaľ ide o život ohrozujúce neurologické príhody, medzi liečenými skupinami neexistoval rozdiel. V skupine liečenej hydroxykarbamidom sa viac ako v skupine liečenej transfúziami zlepšila nadmerná záťaž železom, s väčšou priemernou zmenou ferritínu v sére ($-1\ 805$ oproti -38 ng/ml; $p < 0,0001$) a koncentráciou železa v pečeni (priemer = $-1,9$ mg/g oproti $+2,4$ mg/g suchej hmotnosti pečene; $p = 0,0011$).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Po perorálnom podaní sa hydroxykarbamid hneď absorbuje z gastrointestinálneho traktu. Maximálnu koncentráciu v plazme dosahuje v priebehu 2 hodín a po 24 hodinách sú koncentrácie v sére prakticky nulové. U pacientov s rakovinou je biologická dostupnosť úplná alebo takmer úplná.

Po perorálnom podaní perorálneho roztoku hydroxykarbamidu deťom s kosáčikovitou anémiou vo veku od 6 mesiacov do 18 rokov sa maximálne plazmatické koncentrácie dosiahnu za 0 až 2 hodiny. Priemerné maximálne plazmatické koncentrácie a AUC sa zvyšujú úmerne so zvyšovaním dávky.

V komparatívnej štúdiu biologickej dostupnosti u zdravých dospelých dobrovoľníkov (n = 28) sa preukázalo, že 500 mg perorálneho roztoku hydroxykarbamidu je biologicky rovnocenných s referenčnou 500 mg kapsulou, a to s ohľadom tak na maximálnu koncentráciu, ako aj plochu pod krivkou. Pri podaní perorálneho roztoku hydroxykarbamidu došlo v porovnaní s referenčnou 500 mg kapsulou ku štatisticky významnému zníženiu času dosiahnutia maximálnej koncentrácie (0,5 oproti 0,75 hodiny, p = 0,0467), čo poukazuje na rýchlejšiu mieru absorpcie.

V rámci štúdie na deťoch s kosáčikovitou anémiou mali tekutá a kapsulová lieková forma podobnú plochu pod krivkou, maximálnu koncentráciu i polčas rozpadu. Najväčším rozdielom vo farmakokinetickom profile existoval trend smerom ku skráteniu času dosiahnutia maximálnej koncentrácie po požití tekutiny v porovnaní s kapsulou, ale tento rozdiel nedosiahol štatistický význam (0,74 oproti 0,97 hodiny, p = 0,14).

Distribúcia

Hydroxykarbamid sa v ľudskom tele distribuuje rýchlo, preniká do mozgovomiechového moku, objavuje sa v peritoneálnej tekutine a ascitoch a koncentruje sa v leukocytoch a eryocytoch. Odhadovaný distribučný objem hydroxykarbamidu sa približne rovná celkovému objemu vody v tele. Distribučný objem po ústnom podaní hydroxykarbamidu sa rovná približne celkovému objemu vody v tele: u dospelých boli hlásené hodnoty 0,48 – 0,90 l/kg, kým u detí bol hlásený populačný odhad 0,7 l/kg. Rozsah väzby hydroxykarbamidu na proteíny nie je známy.

Biotransformácia

Zdá sa, že nitroxyl, zodpovedajúca karboxylová kyselina a oxid dusnatý sú metabolity: Preukázalo sa, že aj močovina je metabolitom hydroxykarbamidu. Hydroxykarbamid pri koncentráciách 30, 100 a 300 μ M nie je in vitro metabolizovaný cytochrómami P450 ľudských mikrozómov pečene. Pri koncentráciách od 10 do 300 μ M hydroxykarbamid nestimuluje aktivitu ATP-ázy rekombinantného ľudského glykoproteínu P (PGP) in vitro, čo naznačuje, že hydroxykarbamid nie je substrátom PGP. Preto sa v prípade súbežného podávania s látkami, ktoré substráty cytochrómu P450 alebo glykoproteínu P, sa neočakáva žiadna interakcia.

Eliminácia

U dospelých pacientov so syndrómom kosáčikovitej anémie predstavoval celkový telesný klírens hydroxykarbamidu 0,17 l/h/kg. Príslušná hodnota u detí bola podobná, 0,22 l/h/kg. Podstatná časť hydroxykarbamidu sa eliminuje inými ako obličkovými (najmä pečevnými) mechanizmami. U dospelých sa uvádza, že množstvo lieku v nezmenenej podobe vylúčené močom je približne 37 % perorálnej dávky, pokiaľ je funkcia obličiek normálna. U detí dosahoval podiel hydroxykarbamidu, ktorý bol vylúčený v nezmenenej podobe do moču, približne 50 %. U dospelých pacientov s rakovinou sa hydroxykarbamid eliminoval s polčasom rozpadu približne 2 – 3 hodiny. U detí s kosáčikovitou anémiou bol hlásený priemerný polčas rozpadu 3,9 hodiny.

Starší pacienti

Aj keď nie sú k dispozícii dôkazy o vplyve veku na vzťah farmakokinetických a farmakodynamických vlastností, starší pacienti môžu byť citlivejší na účinky hydroxykarbamidu, a preto by sa malo zvážiť podávanie nižšej začiatkovej dávky a obozretnejšie zvyšovanie dávky. Odporúča sa starostlivo monitorovať krvné parametre (pozri časť 4.2).

Porucha funkcie obličiek

Keďže vylučovanie obličkami je cestou eliminácie, u pacientov s poruchou funkcie obličiek sa má zvážiť zníženie dávky hydroxykarbamidu. V otvorenej štúdiu s jednou dávkou u dospelých pacientov s kosáčikovitou anémiou sa hodnotil vplyv funkcie obličiek na farmakokinetiku hydroxykarbamidu. Pacienti s normálnou funkciou obličiek (klírens kreatinínu CrCl > 90 ml/min), miernou (CrCl 60 – 89 ml/min), stredne závažným (CrCl 30 – 59 ml/min), závažnou (15 – 29 ml/min) poruchou funkcie obličiek alebo s ochorením obličiek v konečnom štádiu (CrCl < 15 ml/min) dostali jednu dávku

hydroxykarbamidu 15 mg/kg telesnej hmotnosti. U pacientov, ktorých CrCl bol nižší ako 60 ml/min, alebo u pacientov s ochorením obličiek v konečnom štádiu, bola priemerná expozícia hydroxykarbamidu približne o 64 % vyššia ako u pacientov s normálnou funkciou obličiek. U pacientov s CrCl < 60 ml/min sa odporúča zníženie začiatkovej dávky o 50 % (pozri časti 4.2 a 4.3). U týchto pacientov sa odporúča pozorné monitorovanie krvných parametrov.

Porucha funkcie pečene

Nie sú k dispozícii žiadne údaje, na základe ktorých by bolo možné poskytnúť osobitné usmernenie na úpravu dávok u pacientov s poruchou funkcie pečene, ale vzhľadom na bezpečnosť je hydroxykarbamid kontraindikovaný u pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene (pozri časť 4.3). U pacientov s poruchou funkcie pečene sa odporúča starostlivo monitorovať krvné parametre.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

V predklinických štúdiách toxicity sa preukázalo, že medzi najčastejšie pozorované účinky patrila supresia kostnej drene v prípade potkanov, psov a opíc. V prípade niektorých druhov sa vyskytli aj kardiovaskulárne a hematologické účinky. V rámci pozorovania opíc sa takisto preukázala lymfoidná atrofia a degenerácia tenkého a hrubého čreva. V toxikologických štúdiách sa preukázala aj testikulárna atrofia so zníženou spermatogenezou a počtom spermíí u potkanov a zníženou hmotnosťou semenníkov a zníženým počtom spermíí aj u myší. U psov sa pozorovalo reverzibilné zastavenie spermatogenézy.

Hydroxykarbamid je jednoznačne genotoxický, a aj keď sa neuskutočnili konvenčné dlhodobé štúdie karcinogenity, predpokladá sa, že hydroxykarbamid je karcinogénny pre viaceré druhy, čo znamená karcinogénne riziko pre ľudí.

Hydroxykarbamid preniká cez placentu, čo sa preukázalo u samíc vystavených hydroxykarbamidu v priebehu gravidity. U zvieracích druhov vrátane myší, škrečkov, mačiek, psov a opíc bola pri dávkach, ktoré sú porovnateľné s ľudskými dávkami, hlásená embryotoxicita prejavujúca sa zníženou životaschopnosťou plodu, menšou veľkosťou živého vrhu a oneskorením vývoja. Teratogénne účinky sa prejavili čiastočne osifikovanými lebečnými kosťami, chýbajúcimi očnými jamkami, hydrocefáliou, bipartite sternbrae a chýbajúcimi bedrovými stavcami.

Hydroxykarbamid podávaný samcom potkanov v dávke 60 mg/kg telesnej hmotnosti za deň (približne dvojnásobok odporúčanej obvyklej maximálnej dávky u ľudí) viedol k testikulárnej atrofii, zníženej spermatogenezou a výrazne znížil ich schopnosť oplodniť samice.

Vo všeobecnosti vystavenie hydroxykarbamidu spôsobuje abnormality v prípade niekoľkých experimentálnych živočíšnych druhov a má vplyv na reprodukčnú schopnosť samcov a samíc.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Xantánová guma (E415)
Sukralóza (E955)
Jahodová príchuť
Metylparahydroxybenzoát (E218)
Hydroxid sodný (E524)
Čistená voda

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

2 roky.

Po prvom otvorení: 12 týždňov.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajúte v chladničke (2 °C – 8 °C).

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Fľaška z jantárového skla typu III s detským bezpečnostným uzáverom s poistným krúžkom [z polyetylénu s vysokou hustotou (HDPE) s expandovanou polyetylénovou podložkou) obsahujúca 150 ml perorálneho roztoku.

Každé balenie obsahuje jednu fľašku, nadstavec fľašky z LDPE a 2 dávkovacie striekačky (striekačku so stupnicou do 3 ml a striekačku so stupnicou do 10 ml).

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Bezpečná manipulácia

Každá osoba manipulujúca s hydroxykarbamidom si má pred podaním dávky a po podaní dávky umyť ruky. Na zníženie rizika expozície majú rodičia a ošetrovatelia pri manipulácii s hydroxykarbamidom používať jednorazové rukavice. Aby sa minimalizoval vznik vzduchových bublín, fľaška sa pred podaním lieku nesmie pretrepávať.

Musí sa zabrániť kontaktu hydroxykarbamidu s kožou alebo so sliznicou. Ak sa hydroxykarbamid dostane do kontaktu s kožou alebo sliznicou, zasiahnuté miesto treba okamžite dôkladne umyť mydlom a vodou. Rozliaty liek sa musí ihneď utrieť.

Ženy, ktoré sú tehotné, ktoré plánujú otehotnieť alebo ktoré dojčia, nemajú s hydroxykarbamidom manipulovať.

Rodičov/ošetrovateľov a pacientov treba poučiť o tom, aby hydroxykarbamid uchovávali mimo dohľadu a dosahu detí. Náhodné požitie lieku môže byť pre deti smrteľné.

Fľašku uchovávajúte dôkladne uzatvorenú, aby liek ostal neporušený a minimalizovalo sa riziko náhodného rozliatia.

Striekačky sa majú pred ďalším použitím opláchnuť a umyť studenou alebo teplou vodou a úplne vysušiť. Striekačky uchovávajúte na čistom mieste spolu s liekom.

Likvidácia

Hydroxykarbamid je cytotoxický. Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/19/1366/001

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDLŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 01. júl 2019

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <http://www.ema.europa.eu>.

PRÍLOHA II

- A. VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOLENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

A. VÝROBCA (VÝROBCOVIA) ZODPOVEDNÝ (ZODPOVEDNÍ) ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcu (výrobcov) zodpovedného (zodpovedných) za uvoľnenie šarže

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

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis s obmedzením predpisovania (pozri Prílohu I: Súhrn charakteristických vlastností lieku, časť 4.2).

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

- **Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti (Periodic safety update reports, PSUR)**

Požiadavky na predloženie PSUR tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

- **Plán riadenia rizík (RMP)**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a vo všetkých ďalších odsúhlasených aktualizáciách RMP.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).

- **Dodatočné opatrenia na minimalizáciu rizika**

Pred uvedením lieku Xromi na trh v každom členskom štáte sa držiteľ rozhodnutia o registrácii (MAH) musí s príslušným vnútroštátnym orgánom dohodnúť na obsahu a formáte vzdelávacieho programu vrátane komunikačných prostriedkov, spôsobov distribúcie a všetkých ďalších aspektov programu.

Cieľom vzdelávacieho programu je zabezpečiť bezpečné a účinné používanie výrobku, minimalizovať riziká uvedené ďalej a znížiť zaťaženie nežiaducimi reakciami na liek Xromi.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii zabezpečí, aby v každom členskom štáte, v ktorom je liek Xromi uvedený na trh, všetci zdravotnícki pracovníci a pacienti/ošetrovatelia, ktorí budú pravdepodobne liek Xromi predpisovať a používať, mali prístup k týmto vzdelávacím materiálom alebo im boli tieto materiály poskytnuté prostredníctvom profesionálnych subjektov:

- vzdelávací materiál pre lekárov,
- informačný balíček pre pacientov.

Vzdelávací materiál pre lekárov má obsahovať:

- súhrn charakteristických vlastností lieku,
- sprievodcu pre zdravotníckych pracovníkov.

Sprievodca pre zdravotníckych pracovníkov bude obsahovať tieto kľúčové prvky:

- indikácie, dávkovanie a úpravu dávok,
- opis bezpečnej manipulácie s liekom Xromi vrátane rizika chyby pri medikácii v dôsledku použitia dvoch odlišných dávkovacích striekačiek,
- varovania o významných rizikách spojených s užívaním lieku Xromi:
 - prevedenie pacientov z kapsuly a tablety na tekutú liekovú formu;
 - potreba antikoncepcie;
 - rizikový vplyv na mužskú a ženskú fertilitu, potenciálne riziko pre plod a dojčenie;
 - manažment nežiaducich reakcií

Informačný balíček pre pacientov má obsahovať:

- písomnú informáciu pre používateľa,
- príručku k liečbe pre pacientov/ošetrovateľov.

Príručka pre lekárov/ošetrovateľov bude obsahovať tieto kľúčové prvky:

- indikácie,
- pokyny týkajúce sa riadneho a bezpečného používania lieku vrátane jasných pokynov k používaniu dvoch odlišných dávkovacích striekačiek s cieľom zabrániť riziku chyby pri medikácii,
- potreba antikoncepcie,
- rizikový vplyv na mužskú a ženskú fertilitu, potenciálne riziko pre plod a dojčenie

PRÍLOHA III

OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

A. OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

ŠKATUĽKA

1. NÁZOV LIEKU

Xromi 100 mg/ml perorálny roztok
Hydroxykarbamid

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Jeden ml roztoku obsahuje 100 mg hydroxykarbamidu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Obsahuje aj: metylparahydroxybenzoát (E218). Ďalšie informácie pozri v písomnej informácii pre používateľa.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Perorálny roztok.

Fľaška
Nadstavec na fľašku
Dávkovacie striekačky s objemom 3 ml a 10 ml.

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Perorálne použitie.
Užívajte podľa pokynov lekára pomocou priložených dávkovacích striekačiek.
Fľašku nepretrepávajte.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

Cytotoxické: s liekom manipulujte opatrne.

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP:
Zlikvidujte 12 týždňov po prvom otvorení.
Dátum otvorenia: _____

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajúce v chladničke.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUÝCH, AK JE TO VHODNÉ

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/19/1366/001

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot:

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Xromi

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC:
SN:
NN:

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VNÚTORNOM OBALE

OZNAČENIE FIAŠKY

1. NÁZOV LIEKU

Xromi 100 mg/ml perorálny roztok
Hydroxykarbamid

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Jeden ml roztoku obsahuje 100 mg hydroxikarbamidu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Obsahuje aj: metylparahydroxybenzoát (E218). Ďalšie informácie pozri v písomnej informácii pre používateľa.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Perorálny roztok.
150 ml.

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Perorálne použitie.
Užívajte podľa pokynov lekára pomocou priložených dávkovacích striekačiek.
Nepretrepávajte.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĀDU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

Cytotoxické: s liekom manipulujte opatrne.

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP:
Zlikvidujte 12 týždňov po prvom otvorení.
Dátum otvorenia: _____

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajúce v chladničke.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUÝCH, AK JE TO VHODNÉ

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

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

12. REGISTRÁČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/19/1366/001

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot:

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME****17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD****18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM**

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Písomná informácia pre používateľa: Informácie pre používateľa

Xromi 100 mg/ml perorálny roztok Hydroxykarbamid

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete užívať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii pre používateľa. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

1. Čo je Xromi a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Xromi
3. Ako užívať Xromi
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Xromi
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je Xromi a na čo sa používa

Xromi obsahuje hydroxykarbamid, liečivo, ktoré obmedzuje rast a množenie niektorých buniek v kostnej dreni. Tieto účinky vedú k zníženiu počtu cirkulujúcich červených krviniek, bielych krviniek a krvných doštičiek. Pri kosáčikovitej anémii hydroxykarbamid tiež pomáha zabrániť tomu, aby červené krvinky získavali abnormálny kosáčikovitý tvar.

Kosáčikovitá anémia je dedičná porucha krvi, ktorá postihuje diskovité červené krvinky.

U niektorých buniek dochádza k abnormalitám, stávajú sa tuhé a získavajú mesiačikovitý alebo kosáčikovitý tvar, čo vedie k anémii.

Kosáčikovité bunky sa zachytávajú v cievach a blokujú prietok krvi. To môže spôsobiť akútne bolestivé krízy alebo poškodenie orgánov.

Xromi je liek určený na prevenciu komplikácií súvisiacich so zablokovaním krvných ciev v dôsledku kosáčikovitej anémie u pacientov starších ako 9 mesiacov. Xromi zníži počet bolestivých kríz, ako aj potrebu hospitalizácie v dôsledku ochorenia.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete Xromi

Nepoužívajte Xromi

- ak ste alergický na hydroxykarbamid alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6);
- ak trpíte závažnou poruchou funkcie pečene,
- ak trpíte závažnou poruchou funkcie obličiek,
- ak máte zníženú tvorbu červených krviniek, bielych krviniek alebo krvných doštičiek („myelosupresiu“), ako sa uvádza v časti 3 „Ako užívať Xromi, Sledovanie počas liečby“,
- ak ste tehotná alebo dojčíte (pozri časť „Tehotenstvo, dojčenie a plodnosť“),
- ak užívate antiretrovirálne lieky na liečbu vírusu ľudskej imunitnej nedostatočnosti (HIV), ktorý spôsobuje AIDS.

Upozornenia a opatrenia

Testy a kontroly

Váš lekár bude vykonávať krvné testy:

- na kontrolu krvného obrazu pred liečbou liekom Xromi a počas nej,
- na monitorovanie funkcie vašej pečene pred liečbou liekom Xromi a počas nej,
- na monitorovanie funkcie vašich obličiek pred liečbou liekom Xromi a počas nej.

Predtým, ako začnete užívať Xromi, obráťte sa na svojho lekára

- ak pociťujete extrémnu únavu, slabosť a dýchavičnosť, ktoré môžu byť príznakom nedostatku červených krviniek (anémia),
- ak krvácate alebo sa vám ľahko vytvárajú podliatiny, čo môže byť príznakom nízkej hladiny buniek v krvi, známych ako krvné doštičky,
- ak máte ochorenie pečene (možno bude potrebné ďalšie sledovanie),
- ak máte ochorenie obličiek (možno bude potrebné dávku upraviť),
- ak máte vrede predkolenia,
- ak viete, že máte nedostatok vitamínu B₁₂ alebo kyseliny listovej.

Ak si nie ste istý, či sa vás niektorá z uvedených porúch týka, overte si to u svojho lekára alebo lekárnikovi predtým, ako začnete užívať Xromi.

U pacientov, ktorí dlhodobo užívajú hydroxykarbamid, bola hlásená rakovina kože. Počas liečby hydroxykarbamidom a po jej ukončení by ste si mali chrániť pokožku pred slnkom a pravidelne si ju sami kontrolovať. Lekár vám bude kontrolovať pokožku aj počas rutinných kontrolných návštev.

Deti

Nepodávajte tento liek deťom od 0 do 9 mesiacov, pretože pravdepodobne nie je bezpečný.

Iné lieky a Xromi

Ak teraz užívate alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

Povedzte svojmu lekárovi, zdravotnej sestre alebo lekárnikovi, najmä ak užívate niektorý z týchto liekov:

- iné myelosupresívne lieky (tie, ktoré znižujú tvorbu červených a bielych krviniek a krvných doštičiek),
- radiačnú terapiu alebo chemoterapiu,
- akékoľvek lieky na liečbu rakoviny, najmä interferónovú liečbu – pri užívaní spolu s liekom Xromi existuje väčšia pravdepodobnosť výskytu vedľajších účinkov, ako je anémia,
- antiretrovirálne lieky (také, ktoré inhibujú alebo ničia retrovírus, ako je HIV), napr. didanozín, stavudín a indinavir (môže dôjsť k poklesu počtu bielych krviniek),
- živé vakcíny, napr. na osýpky, mumps, rubeolu (MMR), ovčie kiahne.

Tehotenstvo, dojčenie a plodnosť

Neužívajte liek Xromi, ak plánujete počať dieťa, bez toho, aby ste sa predtým poradili so svojím lekárom. To platí pre mužov aj ženy. Liek Xromi môže poškodiť vaše spermie alebo vajíčka.

Liek Xromi sa nesmie používať počas tehotenstva. Ak je to možné, liek Xromi máte prestať užívať 3 až 6 mesiacov pred otehotnením.

Ak si myslíte, že ste tehotná, obráťte sa okamžite na svojho lekára.

Dôrazne sa odporúča, aby pacienti aj pacientky používali účinnú antikoncepciu.

Ak ste mužský pacient užívajúci liek Xromi a vaša partnerka otehotnie alebo plánuje otehotnieť, lekár s vami prediskutuje možné prínosy a riziká súvisiace s pokračovaním užívania lieku Xromi.

Hydroxykarbamid, liečivo lieku Xromi, prechádza do ľudského materského mlieka. Pri užívaní lieku Xromi nedojčíte. Poradíte sa so svojim lekárom alebo lekárnikom.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Liek Xromi môže spôsobovať ospalosť. Nevedzte vozidlo ani neobsluhujte žiadne stroje, pokiaľ sa nepreukáže, že liek na vás nemá vplyv, a pokiaľ sa neporadíte so svojim lekárom.

Liek Xromi obsahuje metylparahydroxybenzoát (E218)

Liek Xromi obsahuje metylparahydroxybenzoát (E218), ktorý môže spôsobiť alergické reakcie (prípadne aj oneskorené).

3. Ako užívať Xromi

Vždy užívajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár alebo lekárnik. Ak si nie ste ničím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika.

Liek Xromi vám má podávať len odborný lekár, ktorý má skúsenosti s liečbou krvných problémov.

- Keď užívate liek Xromi, váš lekár bude vykonávať pravidelné krvné testy. Skontroluje tak počet a typ buniek vo vašej krvi a vašu pečeň a obličky.
- V závislosti od dávky, ktorú užívate, sa tieto testy môžu vykonávať spočiatku jedenkrát mesačne a potom každé 2 – 3 mesiace.
- V závislosti od týchto výsledkov môže váš lekár dávku lieku Xromi zmeniť.

Ak si nie ste ničím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika. Obvyklá začiatková dávka pre dospelých, dospievajúcich a deti staršie ako 9 mesiacov je 15 mg/kg každý deň a obvyklá udržiavacia dávka je v rozpätí od 20 do 25 mg/kg. Váš lekár Vám predpíše správnu dávku lieku. Lekár môže niekedy dávku lieku Xromi zmeniť, napríklad na základe výsledku rôznych testov. Ak si nie ste istý, aké množstvo lieku máte užívať, overte si to u svojho lekára alebo zdravotnej sestry.

Liek Xromi a jedlo a nápoje

Tento liek môžete užívať počas jedla alebo po ňom kedykoľvek počas dňa. Metóda a čas podania majú však byť každý deň rovnaké.

Používanie u starších ľudí

Môžete byť citlivejší na účinky lieku Xromi a váš lekár vám možno bude musieť dávku znížiť.

Ak máte ochorenie obličiek

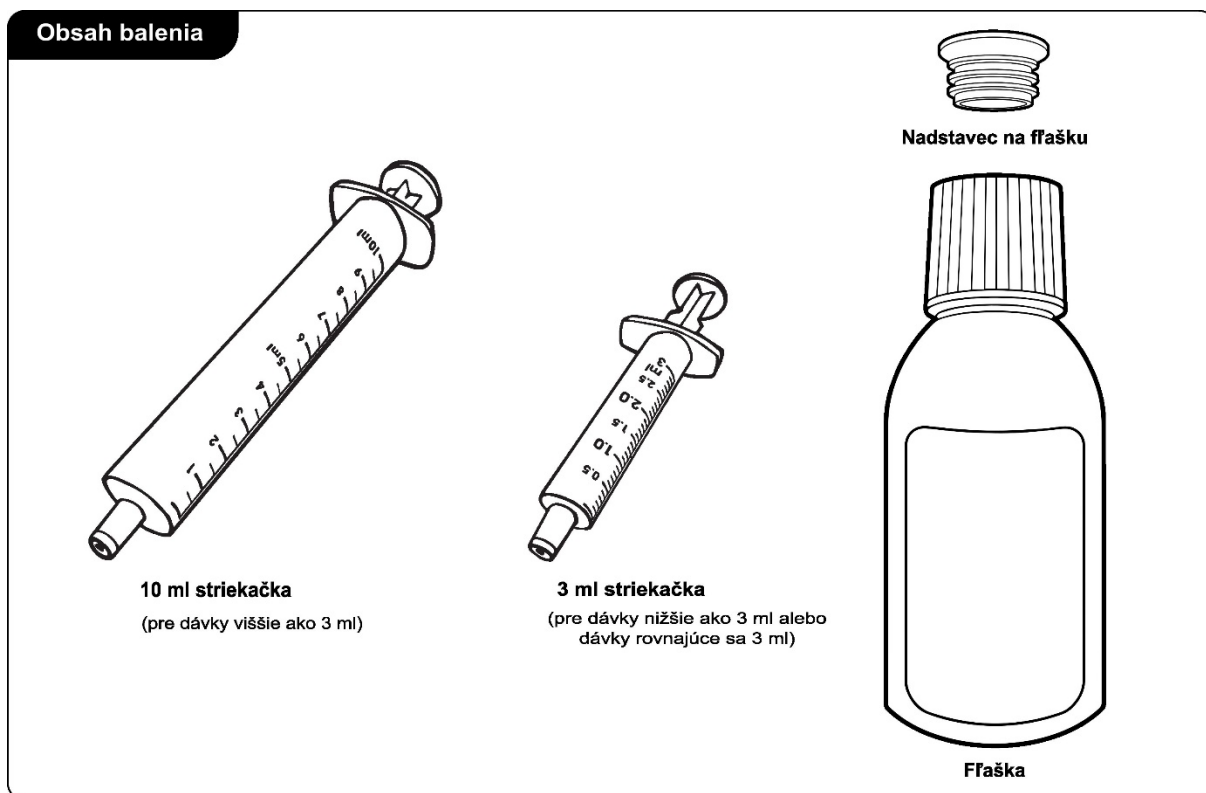
Váš lekár vám možno bude musieť dávku znížiť.

Liek Xromi nemáte užívať, ak trpíte závažným ochorením pečene.

Manipulácia

Vaše balenie lieku Xromi obsahuje fľašku s liekom, uzáver, nadstavec na fľašku a dve dávkovacie striekačky (striekačku s objemom 3 ml a striekačku s objemom 10 ml). Pri užívaní lieku vždy používajte striekačky priložené k lieku.

Obsah balenia



Je dôležité, aby ste pre váš liek používali správnu dávkovaciu striekačku. Váš lekár alebo lekárnik vám na základe predpísanej dávky poradí, ktorú striekačku máte použiť.

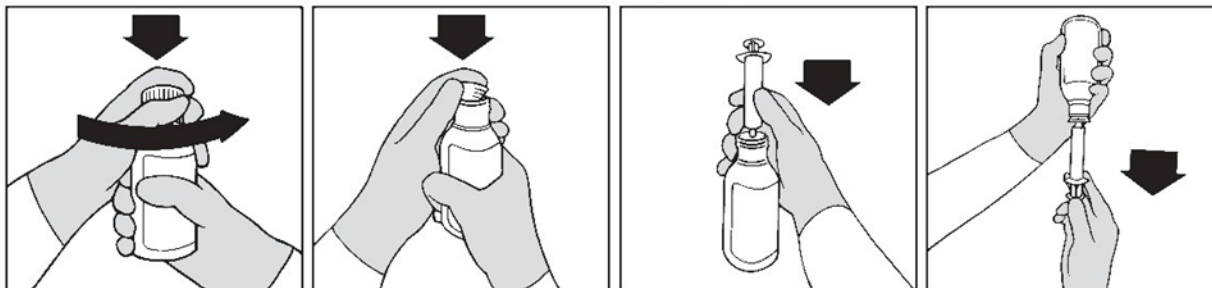
Menšia 3 ml striekačka so stupnicou od 0,5 ml do 3 ml je určená na meranie dávok menších alebo rovných 3 ml. Túto striekačku máte použiť vtedy, ak je celkové množstvo, ktoré máte užiť, menšie alebo rovné 3 ml (každý dielik 0,1 ml obsahuje 10 mg hydroxykarbamidu).

Väčšia 10 ml striekačka so stupnicou od 1 ml do 10 ml je určená na meranie dávok vyšších ako 3 ml. Túto striekačku máte použiť vtedy, ak je celkové množstvo, ktoré máte užiť, vyššie ako 3 ml (každý dielik 0,5 ml obsahuje 50 mg hydroxykarbamidu).

Ak ste rodič alebo ošetrovateľ podávajúci liek, pred podaním dávky a po jej podaní si umyte ruky. Rozliaty liek ihneď utrite. Na zníženie rizika vystaveniu treba pri manipulácii s liekom Xromi používať jednorazové rukavice. Aby sa minimalizoval vznik vzduchových bublín, fľaška sa pred podaním lieku nesmie pretrepávať.

Ak sa liek Xromi dostane do kontaktu s kožou alebo sliznicou, zasiahnuté miesto treba okamžite dôkladne umyť mydlom a vodou.

Pri používaní lieku dodržiavajte tieto pokyny:



1. Pred manipuláciou s liekom Xromi si nasadíte jednorazové rukavice.
2. Odstráňte uzáver fľašky (**obrázok 1**), nadstavec pevne zatlačte do vrchnej časti fľašky a ponechajte ho na mieste pre budúce dávky (**obrázok 2**).

3. Zasuňte hrot dávkovacej striekačky do otvoru v nadstavci (**obrázok 3**). **Váš lekár alebo lekárnik vám poradia, ktorú striekačku máte použiť, aby ste získali správnu dávku, a to buď 3 ml alebo 10 ml striekačku.**
4. Otočte fľašku hore dnom (**obrázok 4**).
5. Potiahnite piest striekačky späť, aby ste natiahli liek z fľašky do striekačky. Potiahnite piest striekačky ku dieliku na stupnici, ktorý zodpovedá predpísanej dávke (**obrázok 4**). Ak si nie ste istý, aké množstvo lieku máte užívať, overte si to vždy u svojho lekára alebo zdravotnej sestry.
6. Fľašku prevráťte naspäť dole dnom a opatrne vytiahnite striekačku z nadstavca, pričom striekačku držte za valec, a nie za piest.
7. Jemne vložte hrot striekačky do úst a nasmerujte ho do vnútornej strany líca.
8. Pomaly a jemne zatlačajte piest smerom dole a liek jemne vstreknite do oblasti vnútornej strany líca a prehltnite ho. **NEZATLÁČAJTE** piest veľkou silou ani liek **NEVSTREKUJTE** do zadnej časti úst alebo hrdla, lebo to môže spôsobiť dusenie.
9. Vyberte striekačku z úst.
10. Prehltnite dávku perorálneho roztoku a zapite ju vodou. Uistite sa, aby v ústach neostali zvyšky lieku.
11. Fľašku znova uzavrite a nadstavec ponechajte na mieste. Uistite sa, či je fľaška dôkladne uzavretá.
12. Umyte striekačku studenou alebo teplou vodou z vodovodu a dôkladne ju vypláchnite. Držte striekačku pod vodou a niekoľkokrát posuňte piest hore a dole, aby ste sa ubezpečili, že sa vnútorná časť striekačky vyčistila. Pred ďalším použitím nechajte striekačku úplne uschnúť. Striekačku spolu s liekom uchovávajte na čistom mieste.

Uvedený postup zopakujte pri každom podaní dávky podľa pokynov lekára alebo lekárnika.

Ak užijete viac lieku Xromi, ako máte

Ak užijete viac lieku Xromi, ako máte, okamžite to oznámte svojmu lekárovi alebo choďte do nemocnice. Vezmite so sebou škatuľku s liekmi a túto písomnú informáciu pre používateľa. Medzi najčastejšie príznaky predávkovania liekom Xromi patria:

- začervenanie pokožky,
- bolestivosť (dotyk vyvoláva bolesť) a opuch dlaní rúk a chodidiel na nohách s následným vytváraním šupín na rukách a chodidlách,
- na koži sa objavuje silná pigmentácia (lokálna zmena farby),
- bolestivosť alebo opuch v ústach.

Ak zabudnete užiť Xromi

Informujte svojho lekára. **Neužívajte dvojnásobnú dávku, aby ste nahradili vynechanú dávku.**

Ak prestanete užívať Xromi

Neprestávajúce užívať tento liek bez toho, aby ste sa poradili so svojím lekárom. Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára alebo lekárnika.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavujú u každého.

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek z ďalej uvedených vedľajších účinkov, okamžite sa obráťte na svojho lekára alebo choďte do nemocnice:

Veľmi časté: môžu postihnúť viac ako 1 osobu z 10

- Závažná infekcia
- Horúčka alebo zimnica
- Únava a/alebo bledosť

Časté: môžu postihnúť až 1 osobu z 10

- Nevysvetliteľné podliatiny (akumulácia krvi pod kožou) alebo krvácanie
- Bolesť (otvorená infekcia kože) na pokožke

Menej časté: môžu postihnúť až 1 osobu zo 100

- Akékoľvek žltnutie bielka očí alebo pokožky (žltáčka)

Zriedkavé: môžu postihnúť až 1 osobu z 1 000

- Vredy alebo rany na nohách

Veľmi zriedkavé: môžu postihnúť až 1 osobu z 10 000

- Zápal pokožky spôsobujúci červené šupiny, ktorý sa môže vyskytovať spolu s bolesťou kĺbov

Ďalšie vedľajšie účinky, ktoré nie sú uvedené vyššie, sú uvedené ďalej. Ak vás znepokojuje akýkoľvek ďalej uvedených vedľajších účinkov, obráťte sa na svojho lekára.

Veľmi časté: môžu postihnúť viac ako 1 osobu z 10

- Absencia alebo nízke množstvo spermií v semenníkoch (azoospermia alebo oligospermia)

Časté: môžu postihnúť až 1 osobu z 10

- Nevoľnosť
- Bolesť hlavy
- Závrat
- Zápcha
- Tmavnutie pokožky, nechtov a úst
- Suchá koža
- Vypadávanie vlasov

Menej časté: môžu postihnúť až 1 osobu zo 100

- Svrbivé vyrážky na pokožke (exantém)
- Hnačka
- Vracanie
- Zápal alebo vredy v ústach
- Zvýšenie hladiny pečeňových enzýmov

Iné vedľajšie účinky (frekvencia je neznáma)

- Izolované prípady malígneho ochorenia krviniek (leukémia)
- Rakovina kože u starších pacientov
- Bolesť žalúdka alebo pálenie záhy
- Gastrointestinálny vred
- Horúčka
- Absencia menštruačného cyklu (amenorea)
- Zvýšenie telesnej hmotnosti
- Nízka hladina vitamínu D pri krvných testoch
- Nízka hladina horčička pri krvných testoch
- Krvácanie

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii pre používateľa. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať Xromi

- Tento liek uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí. Náhodné požitie lieku môže byť pre deti smrteľné.
- Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na škatuľke a fľaštičke po EXP:. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.
- Nepoužitý obsah zlikvidujte 12 týždňov po prvom otvorení fľašky.
- Uchovávajte v chladničke (2 °C – 8 °C).
- Fľašku uchovávajte dôkladne uzatvorenú, aby nedošlo k znehodnoteniu lieku a minimalizovalo sa riziko náhodného rozliatia.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Xromi obsahuje

Liečivo je hydroxykarbamid. Jeden ml roztoku obsahuje 100 mg hydroxykarbamidu.

Ďalšie zložky sú xantánová guma, sukralóza (E955), jahodová príchuť, metylparahydroxybenzoát (E218), hydroxid sodný a čistená voda. Pozri časť 2 „Liek Xromi obsahuje metylparahydroxybenzoát“.

Ako vyzerá liek Xromi a obsah balenia

Liek Xromi je číry, bezfarebný až svetložltý perorálny roztok. Dodáva sa v sklenených fľaškách s objemom 150 ml s detským bezpečnostným uzáverom. Každé balenie obsahuje jednu fľašku, nadstavec na fľašku a 2 dávkovacie striekačky (striekačku so stupnicou do 3 ml a striekačku so stupnicou do 10 ml).

Váš lekár alebo lekárnik vám na základe predpísanej dávky poradí, ktorú striekačku máte používať.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

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

Výrobca

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

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <http://www.ema.europa.eu>.