

**PRILOG I.**

**SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA**

## 1. NAZIV LIJEKA

Xromi 100 mg/ml oralna otopina

## 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedan ml otopine sadrži 100 mg hidroksikarbamida.

### Pomoćne tvari s poznatim učinkom

Jedan ml otopine sadrži 0,5 mg metilhidroksibenzoata.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

## 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Oralna otopina.

Bistra, bezbojna do blijedožuta viskozna tekućina.

## 4. KLINIČKI PODACI

### 4.1 Terapijske indikacije

Xromi je indiciran za prevenciju vazookluzivnih komplikacija bolesti srpastih stanica u bolesnika starijih od 9 mjeseci.

### 4.2 Doziranje i način primjene

Liječenje hidroksikarbamidom treba nadzirati liječnik ili drugi zdravstveni radnici s iskustvom u liječenju bolesnika s bolešću srpastih stanica.

#### Doziranje

Doziranje se treba temeljiti na tjelesnoj težini bolesnika (kg).

Uobičajena početna doza hidroksikarbamida je 15 mg/kg/dan, a uobičajena doza održavanja je od 20 do 25 mg/kg/dan. Maksimalna doza iznosi 35 mg/kg/dan. Potrebno je napraviti kompletnu krvnu sliku s diferencijalnom bijelom krvnom slikom i brojem retikulocita jedanput mjesečno tijekom prva dva mjeseca nakon početka liječenja.

Trebalo bi postići ciljni apsolutni broj neutrofila 1500 – 4000/ $\mu$ l uz održavanje broja trombocita > 80 000/ $\mu$ l. Ako se pojavi neutropenija ili trombocitopenija, doziranje hidroksikarbamida treba privremeno prekinuti te jednom tjedno napraviti kompletnu krvnu sliku s diferencijalnom bijelom krvnom slikom. Nakon što se krvna slika oporavi treba ponovno započeti liječenje hidroksikarbamidom u dozi koja je za 5 mg/kg/dan niža od doze koja se primjenjivala prije pojave citopenija.

Ako je povećanje doze opravdano na temelju kliničkih i laboratorijskih nalaza, treba poduzeti sljedeće korake:

- svakih osam tjedana treba povećati dozu za 5 mg/kg/dan.
- treba nastaviti s povećavanjem doze sve dok se ne postigne blaga mijelosupresija (apsolutni broj neutrofila od 1500/ $\mu$ l do 4000/ $\mu$ l), do najveće doze od 35 mg/kg/dan.
- kod prilagodbe doze treba pratiti kompletnu krvnu sliku s diferencijalnom bijelom krvnom slikom i brojem retikulocita najmanje svaka četiri tjedna.

Nakon što se utvrdi najviša podnošljiva doza, laboratorijsko praćenje sigurnosti treba uključivati izradu kompletne krvne slike s diferencijalnom bijelom krvnom slikom, brojem retikulocita i brojem trombocita svaka dva do tri mjeseca.

Treba pratiti razinu crvenih krvnih stanica, srednji stanični volumen (engl. *mean cell volume*, MCV) i vrijednost fetalnog hemoglobina (HbF) kako bi se utvrdilo postojanje konzistentnog ili progresivnog laboratorijskog odgovora. Međutim, izostanak povećanja vrijednosti MCV, HbF ili obiju vrijednosti nije indikacija za prekid liječenja ako je u bolesnika uočen klinički odgovor (npr. manja učestalost pojave boli ili hospitalizacija).

Za postizanje kliničkog odgovora na liječenje hidroksikarbamidom može trebati tri do šest mjeseci te stoga treba ispitivati najvišu podnošljivu dozu tijekom šest mjeseci prije no što se razmotri prekid zbog neuspjeha liječenja (bilo zbog nepridržavanja ili zbog izostanka odgovora na liječenje).

### Posebne populacije

#### *Starije osobe*

Stariji bolesnici mogu biti osjetljiviji na mijelosupresivne učinke hidroksikarbamida te im može trebati smanjenje režima doziranja.

#### *Oštećenje funkcije bubrega*

Budući da je bubrežno izlučivanje put eliminacije, u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega treba razmotriti smanjenje doze hidroksikarbamida. U bolesnika s klirensom kreatinina (engl. *creatinine clearance*, CrCl)  $\leq 60$  ml/min, početnu dozu hidroksikarbamida treba smanjiti za 50 %. Preporučuje se pomno praćenje krvnih parametara u tih bolesnika (vidjeti dio 4.4).

Hidroksikarbamid se ne smije primjenjivati u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega (CrCl < 30 ml/min) (vidjeti dijelove 4.3, 4.4 i 5.2).

#### *Oštećenje funkcije jetre*

Nema podataka koji podupiru posebne prilagodbe doza u bolesnika s oštećenjem funkcije jetre. Preporučuje se pomno praćenje krvnih parametara u tih bolesnika. Zbog sigurnosnih razloga hidroksikarbamid je kontraindiciran u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre (vidjeti dijelove 4.3 i 4.4).

#### *Djeca mlađa od devet mjeseci*

Sigurnost i djelotvornost hidroksikarbamida u djece u dobi od rođenja do devet mjeseci nisu još ustanovljene.

### Način primjene

Xromi je namijenjen za peroralnu primjenu.

Za točno mjerenje propisane doze oralne otopine predviđene su dvije štrcaljke za doziranje (3 ml i 10 ml). Kako bi se osiguralo davanje ispravnog volumena, preporučuje se da zdravstveni radnik savjetuje bolesniku ili njegovatelju koju štrcaljku treba koristiti.

Manja štrcaljka od 3 ml, označena od 0,5 ml do 3 ml, namijenjena je za mjerenje doza koje su manje ili jednake količini od 3 ml. Ovu štrcaljku treba preporučiti za doze koje su manje ili jednake količini od 3 ml (svaka gradacija od 0,1 ml sadrži 10 mg hidroksikarbamida).

Veća štrcaljka od 10 ml, označena od 1 ml do 10 ml, namijenjena je za mjerenje doza koje su veće od 3 ml. Ovu štrcaljku treba preporučiti za doze koje su veće od 3 ml (svaka gradacija od 0,5 ml sadrži 50 mg hidroksikarbamida).

U odraslih osoba koje nemaju poteškoća s gutanjem, čvrste oralne formulacije mogu biti primjerenije i praktičnije.

Lijek Xromi može se uzimati uz obrok ili nakon njega u bilo koje doba dana, ali bolesnici trebaju ujednačiti način i vrijeme primjene.

Kako bi se osigurala točna i dosljedna isporuka doze u želudac, nakon svake doze lijeka Xromi treba popiti vodu.

### **4.3 Kontraindikacije**

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

Teško oštećenje funkcije jetre (Child-Pugh stadij C).

Teško oštećenje funkcije bubrega (CrCl < 30 ml/min).

Toksična mijelosupresija sukladno vrijednostima navedenima u dijelu 4.2.

Dojenje (vidjeti dio 4.6).

Trudnoća (vidjeti dio 4.6).

Istodobna primjena antiretrovirusnih lijekova za liječenje HIV-a (vidjeti dijelove 4.4 i 4.5).

### **4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi**

#### Supresija koštane srži

Potrebno je napraviti kompletnu krvnu sliku, uključujući pregled koštane srži ako je indicirano, te ocijeniti funkciju bubrega i funkciju jetre prije liječenja te više puta tijekom liječenja. Liječenje hidroksikarbamidom ne smije se započeti ako je funkcija koštane srži smanjena.

Potrebno je redovito raditi kompletnu krvnu sliku s diferencijalnom bijelom krvnom slikom, brojem retikulocita i brojem trombocita (vidjeti dio 4.2).

Primjena hidroksikarbamida može dovesti do supresije koštane srži, a leukopenija je uglavnom njezin prvi i najčešći znak. Rjeđe dolazi do trombocitopenije i anemije, a uglavnom im prethodi leukopenija. Depresija koštane srži vjerojatnija je u bolesnika koji su prethodno liječeni radioterapijom ili citotoksičnim kemoterapijskim lijekovima za liječenje raka. U takvih bolesnika potreban je oprez pri primjeni hidroksikarbamida. Nakon što se liječenje hidroksikarbamidom prekine, oporavak od mijelosupresije je brz.

Potom se ponovno može započeti liječenje nižom dozom hidroksikarbamida (vidjeti dio 4.2).

Teška anemija mora se korigirati transfuzijom pune krvi prije no što se započne liječenje hidroksikarbamidom. Ako tijekom terapije nastupi anemija, potrebno ju je korigirati bez prekidanja liječenja hidroksikarbamidom. Abnormalnosti eritrocita; u ranoj fazi liječenja hidroksikarbamidom česta je megaloblastična eritropoeza, koja je samoograničavajuća. Morfološka promjena nalikuje pernicioznoj anemiji, ali nije povezana s nedostatkom vitamina B12 ili folne kiseline. Makrocitoza može prikriti usputni razvoj nedostatka folne kiseline; preporučuje se redovito utvrđivanje razine folne kiseline u serumu. Primjena hidroksikarbamida također može odgoditi klirens željeza iz plazme i smanjiti brzinu iskorištavanja željeza u eritrocitima, no čini se da ne mijenja vrijeme preživljavanja crvenih krvnih stanica.

#### Drugo

Pri primjeni hidroksikarbamida u bolesnika koji su prethodno liječeni zračenjem moguće je pogoršanje eritema izazvanog zračenjem.

#### Oštećenje funkcije bubrega i jetre

Savjetuje se oprez pri primjeni hidroksikarbamida u bolesnika sa značajnim poremećajem funkcije bubrega.

Hidroksikarbamid može uzrokovati hepatotoksičnost te je tijekom liječenja potrebno provoditi pretrage funkcije jetre.

Potrebno je pomno praćenje krvnih parametara radi utvrđivanja oštećenja funkcije bubrega i jetre, a liječenje hidroksikarbamidom treba prekinuti ako je to potrebno. Prema potrebi, liječenje treba ponovno započeti nižom dozom hidroksikarbamida.

### Bolesnici s HIV-om

Hidroksikarbamid se ne smije primjenjivati u kombinaciji s antiretrovirusnim lijekovima za liječenje HIV-a. Primjena hidroksikarbamida u bolesnika s HIV-om (vidjeti dijelove 4.3 i 4.5) može uzrokovati neuspjeh liječenja i toksičnost (u nekim slučajevima sa smrtnim ishodom).

### Sekundarna leukemija i rak kože

U bolesnika koji primaju dugotrajnu terapiju hidroksikarbamidom radi mijeloproliferativnih poremećaja, kao što je policitemija, prijavljen je razvoj sekundarne leukemije. Nije poznato je li taj leukemogeni učinak sekundarni učinak hidroksikarbamida ili je povezan s osnovnom bolešću bolesnika. U bolesnika koji primaju dugotrajnu terapiju hidroksikarbamidom zabilježena je pojava raka kože. Bolesnike je potrebno savjetovati da zaštite kožu od izloženosti suncu. Dodatno, bolesnici bi trebali samostalno pregledavati kožu za vrijeme liječenja i nakon prekida terapije hidroksikarbamidom, a tijekom redovitih kontrolnih posjeta treba napraviti pretrage na sekundarne zloćudne bolesti.

### Kožna vaskulitična toksičnost

Kožna vaskulitična toksičnost, uključujući i vaskulitične ulceracije i gangrenu, pojavila se u bolesnika s mijeloproliferativnim poremećajima tijekom terapije hidroksikarbamidom. Rizik od vaskulitične toksičnosti povećan je u bolesnika koji su prethodno primali ili istodobno primaju terapiju interferonom. Distribucija tih vaskulitičnih ulceracija na prstima ruku i nogu te progresivno kliničko ponašanje periferne vaskulitične insuficijencije koje je dovelo do nekroze prstiju ili gangrene bili su izrazito različiti od tipičnih kožnih ulkusa koji su uglavnom opisani pri primjeni hidroksikarbamida. Zbog potencijalno teških kliničkih ishoda kožnih vaskulitičnih ulkusa prijavljenih u bolesnika s mijeloproliferativnim bolestima, liječenje hidroksikarbamidom treba prekinuti ako se razviju kožne vaskulitične ulceracije.

### Cijepljenja

Istodobna primjena hidroksikarbamida i cjepiva sa živim virusima može potencirati replikaciju virusa iz cjepiva i/ili pojačati neke od nuspojava na virus cjepiva jer normalni obrambeni mehanizmi mogu biti potisnuti zbog terapije hidroksikarbamidom. Cijepljenje živim cjepivom u bolesnika koji prima hidroksikarbamid može za posljedicu imati teške infekcije. Reakcija protutijela bolesnika na cjepivo može biti umanjena. Primjenu živih cjepiva treba izbjegavati tijekom liječenja i najmanje šest mjeseci nakon završetka liječenja te zatražiti savjet liječnika specijalista (vidjeti dio 4.5).

### Ulkusi nogu

Savjetuje se oprez pri primjeni hidroksikarbamida u bolesnika s ulkusima nogu. Ulkusi nogu česta su komplikacija kod bolesti srpastih stanica, ali zabilježeni su i u bolesnika liječenih hidroksikarbamidom.

### Kancerogenost

Hidroksikarbamid se u mnogim sustavima za ispitivanje nedvojbeno pokazao genotoksičnim. Hidroksikarbamid se smatra kancerogenim za različite vrste (vidjeti dio 5.3).

### Sigurno rukovanje otopinom

Roditelji i njegovatelji trebaju izbjegavati kontakt hidroksikarbamida s kožom ili sluznicom. Ako otopina dođe u kontakt s kožom ili sluznicom, treba je odmah temeljito oprati vodom i sapunom (vidjeti dio 6.6).

### Pomoćne tvari

Ovaj lijek sadrži metilparahidroksibenzoat (E218) koji može uzrokovati alergijske reakcije (moguće i odgođene).

## **4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija**

Mijelosupresivno djelovanje može biti pojačano prethodnom ili istodobnom radioterapijom ili citotoksičnom terapijom.

Istodobna primjena hidroksikarbamida i drugih mijelosupresivnih lijekova ili terapije zračenjem može povećati stupanj depresije koštane srži, pogoršati gastrointestinalne poremećaje ili mukozitis. Eritem izazvan terapijom zračenjem može se pogoršati zbog djelovanja hidroksikarbamida.

Bolesnici se ne smiju istodobno liječiti hidroksikarbamidom i antiretrovirusnim lijekovima (vidjeti dijelove 4.3 i 4.4).

Pankreatitis sa smrtnim ishodom ili bez smrtnog ishoda pojavio se u bolesnika zaraženih HIV-om tijekom terapije hidroksikarbamidom u kombinaciji s didanozinom, sa stavudinom ili bez njega. Tijekom nadzora nakon stavljanja lijeka u promet zabilježeni su slučajevi hepatotoksičnosti i zatajenja jetre sa smrtnim ishodom u bolesnika zaraženih HIV-om liječenih hidroksikarbamidom i drugim antiretrovirusnim lijekovima. Hepatički događaji sa smrtnim ishodom najčešće su zabilježeni u bolesnika liječenih kombinacijom hidroksikarbamida, didanozina i stavudina.

Periferna neuropatija, koja je u nekim slučajevima bila teška, zabilježena je u bolesnika zaraženih HIV-om koji su primali hidroksikarbamid u kombinaciji s antiretrovirusnim lijekovima, uključujući didanozin u kombinaciji sa stavudinom ili bez njega (vidjeti dio 4.4).

U bolesnika liječenih hidroksikarbamidom u kombinaciji s didanozinom, stavudinom i indinavirom primijećen je medijan smanjenja broja CD4 stanica od oko  $100/\text{mm}^3$ .

Ispitivanja su pokazala da postoji analitička interferencija hidroksikarbamida s enzimima (ureaza, urikaza i laktat dehidrogenaza) koji se koriste za određivanje vrijednosti uree, mokraćne kiseline i mliječne kiseline, što uzrokuje lažno povišene rezultate u bolesnika liječenih hidroksikarbamidom.

#### Cijepljenja

Postoji povećan rizik od teških ili smrtonosnih infekcija kod istodobne primjene živih cjepiva. Ne preporučuje se primjena živih cjepiva u imunosuprimiranih bolesnika.

Istodobna primjena hidroksikarbamida i cjepiva sa živim virusima može potencirati replikaciju virusa iz cjepiva i/ili pojačati nuspojavu na virus cjepiva jer normalni obrambeni mehanizmi mogu biti potisnuti zbog terapije hidroksikarbamidom. Cijepljenje živim cjepivom u bolesnika koji prima hidroksikarbamid može za posljedicu imati teške infekcije. Općenito, reakcija protutijela bolesnika na cjepivo može biti umanjena. Liječenje hidroksikarbamidom uz istodobnu imunizaciju cjepivima sa živim virusima trebalo bi provoditi samo ako prednosti značajno nadmašuju potencijalne rizike (vidjeti dio 4.4).

Kožna vaskulitična toksičnost, uključujući i vaskulitične ulceracije i gangrenu, pojavila se u bolesnika s mijeloproliferativnim poremećajima tijekom terapije hidroksikarbamidom. Takvi oblici vaskulitične toksičnosti najčešće su zabilježeni u bolesnika koji su u prošlosti primali ili trenutačno primaju terapiju interferonom (vidjeti dio 4.4).

## **4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje**

#### Žene reproduktivne dobi / kontracepcija u muškaraca i žena

Lijekovi koji utječu na sintezu DNA, kao što je hidroksikarbamid, mogu biti djelatne tvari snažnog mutagenog djelovanja. Tu je mogućnost potrebno pažljivo razmotriti prije primjene ovog lijeka u bolesnika ili bolesnica koji mogu razmišljati o začeću.

Bolesnicima i bolesnicama treba savjetovati da prije i tijekom liječenja hidroksikarbamidom primjenjuju kontracepcijske mjere.

#### Trudnoća

Ispitivanja provedena na životinjama pokazala su reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3). Bolesnici koji primaju hidroksikarbamid moraju biti upoznati s rizicima za fetus.

Podaci o primjeni hidroksikarbamida u trudnoći su ograničeni.

Primjena hidroksikarbamida u trudnica može uzrokovati oštećenje fetusa. Stoga se hidroksikarbamid ne smije primjenjivati u trudnica.

Bolesnici i bolesnice koji uzimaju hidroksikarbamid, a žele začeti dijete, terapiju moraju prekinuti tri do šest mjeseci prije trudnoće ako je to moguće.

Bolesnicu treba uputiti da u slučaju sumnje na trudnoću odmah obavijesti liječnika.

#### Dojenje

Hidroksikarbamid se izlučuje u majčino mlijeko. Zbog potencijalnih ozbiljnih nuspojava u dojenčadi, dojenje se tijekom uzimanja hidroksikarbamida mora prekinuti.

#### Plodnost

Terapija može utjecati na plodnost muškaraca. Vrlo često su u muškaraca primijećene reverzibilna oligospermija i azospermija, iako se ti poremećaji mogu povezati i s već postojećom bolešću.

Poremećaj plodnosti primijećen je u mužjaka štakora (vidjeti dio 5.3).

Zdravstveni radnici trebali bi prije početka terapije obavijestiti muške bolesnike o mogućnosti očuvanja sperme (krioprezervacija).

### **4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima**

Hidroksikarbamid malo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Bolesnike je potrebno savjetovati da ne upravljaju vozilima i ne rade na strojevima ako osjete omaglicu dok uzimaju hidroksikarbamid.

### **4.8 Nuspojave**

Sigurnosni profil hidroksikarbamida kod bolesti srpastih stanica utvrđen je u kliničkim ispitivanjima i potvrđen u dugotrajnim kohortnim ispitivanjima koja su uključivala do 1935 odraslih osoba i djece starije od devet mjeseci.

#### Sažetak sigurnosnog profila

Supresija koštane srži predstavlja jak toksični učinak hidroksikarbamida koji je povezan s dozom. Često su prijavljene blage, prolazne i reverzibilne citopenije pri primjeni nižih doza u bolesnika s bolešću srpastih stanica, što se očekuje na temelju farmakologije hidroksikarbamida.

Hidroksikarbamid utječe na spermatogenezu, stoga se vrlo često prijavljuju oligospermija i azospermija.

Ostale često prijavljene nuspojave uključuju mučninu, zatvor, glavobolju i omaglicu.

Nuspojave koje utječu na kožu i potkožno tkivo, kao što su zatamnjenje kože na ležištu nokta, suha koža, kožni ulkusi i alopecija obično se javljaju nakon nekoliko godina dugotrajne svakodnevne terapije održavanja. Rijetko su prijavljeni ulkusi nogu i vrlo rijetko sistemski eritemski lupus.

Također postoji ozbiljan rizik od leukemije te od raka kože u starijih osoba, iako učestalost nije poznata.

#### Tablični popis nuspojava

Popis je prikazan prema klasifikaciji organskih sustava, MedDRA preporučenim pojmovima i učestalosti prema sljedećim kategorijama učestalosti: vrlo često ( $\geq 1/10$ ); često ( $\geq 1/100$  i  $< 1/10$ ), manje često ( $\geq 1/1000$  i  $< 1/100$ ); rijetko ( $\geq 1/10\ 000$  i  $< 1/1000$ ); vrlo rijetko ( $< 1/10\ 000$ ) i nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Tablica 1.: Nuspojave

Klasifikacija organskih sustava	Učestalost	Nuspojava
Dobročudne, zloćudne i nespecificirane novotvorine (uključujući ciste i polipe)	Nepoznato	Leukemija, rak kože (u starijih bolesnika)
Poremećaji krvi i limfnog sustava	Vrlo često	Depresija koštane srži uključujući neutropeniju (< 1500/ $\mu$ l), retikulocitopeniju (< 80 000/ $\mu$ l), makrocitozu
	Često	Trombocitopenija (< 80 000/ $\mu$ l), anemija (hemoglobin < 4,5 g/dl)
Poremećaji metabolizma i prehrane	Nepoznato	Povećanje težine, nedostatak vitamina D
Poremećaji živčanog sustava	Često	Glavobolja, omaglica
Krvožilni poremećaji	Nepoznato	Krvarenje
Poremećaji probavnog sustava	Često	Mučnina, zatvor
	Manje često	Stomatitis, proljev, povraćanje
	Nepoznato	Gastrointestinalne smetnje, gastrointestinalni ulkus, teška hipomagnezija
Poremećaji jetre i žuči	Manje često	Povišene vrijednosti enzima jetre, hepatotoksičnost
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Često	Kožni ulkus, hiperpigmentacija usne šupljine, noktiju i kože, suha koža, alopecija
	Manje često	Osip
	Rijetko	Ulkusi nogu
	Vrlo rijetko	Sistemska i kožna eritematska lupus
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki	Vrlo često	Oligospermija, azospermija
	Nepoznato	Amenoreja
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	Nepoznato	Vrućica

#### Opis odabranih nuspojava

U slučaju supresije koštane srži krvna se slika obično oporavlja unutar dva tjedna nakon prestanka uzimanja hidroksikarbamida. Preporučuje se postupna titracija doze kako bi se izbjegle teže supresije koštane srži (vidjeti dio 4.2).



Makrocitoza uzrokovana hidroksikarbamidom ne ovisi o vitaminu B12 ili folnoj kiselini. Često uočena anemija uglavnom je bila posljedica infekcije parvovirusom, sekvestracije u slezeni ili jetri, oštećenja funkcije bubrega.

Povećanje težine uočen tijekom liječenja hidroksikarbamidom mogao bi biti posljedica oporavka općeg stanja organizma.

Oligospermija i azospermija uzrokovane primjenom hidroksikarbamida općenito su reverzibilne, ali ih je potrebno uzeti u obzir ako muškarac želi postati otac (vidjeti dio 5.3). Ovi se poremećaji povezuju i s osnovnom bolešću bolesnika.

#### Pedijatrijska populacija

Očekuje se da će učestalost, vrsta i težina nuspojava u djece biti slična kao u odraslih.

Podaci iz opservacijskog ispitivanja (ESCORT-HU) hidroksikarbamida provedenog na velikom skupu bolesnika (n = 1906) s bolešću srpastih stanica pokazali su da su bolesnici u dobi od 2 do 10 godina imali povećan rizik od neutropenije, a manji rizik od suhe kože, alopecije, glavobolje i anemije. Bolesnici u dobi od 10 do 18 godina imali su manji rizik od suhe kože, kožnog ulkusa, alopecije, povećanja težine i anemije u usporedbi s odraslim bolesnicima.

Podaci o sigurnosti primjene u djece mlađe od dvije godine su ograničeni. U dvostruko slijepom, multicentričnom, randomiziranom, placebom kontroliranom ispitivanju faze III pod nazivom BABY HUG uspoređivana je fiksna umjerena doza hidroksikarbamida od 20 mg/kg/dan s placebom (Wang *et al.* 2011.). Blaga do umjerena neutropenija (apsolutni broj neutrofila [engl. *absolute neutrophil count*, ANC] 500 – 1249/ $\mu$ l) bila je češća u skupini koja je primala hidroksikarbamid; javila se 107 puta u 45 sudionika u odnosu na 34 puta u 18 sudionika u skupini koja je primala placebo. Zbog rekurentne ili perzistirajuće neutropenije doza je dugoročno smanjena (na 17,5 mg/kg/dan) u devet slučajeva u skupini koja je primala hidroksikarbamid i u pet slučajeva u skupini koja je primala placebo (p = 0,20). Stopa pojave teške neutropenije (ANC < 500/ $\mu$ l), trombocitopenije (broj trombocita < 80 000/ $\mu$ l), anemije (hemoglobin < 7 g/dl), retikulocitopenije (apsolutni broj retikulocita < 80 000/ $\mu$ l) ili odstupanja u rezultatima laboratorijskih testova funkcije jetre (alanin aminotransferaza > 150 U/l ili bilirubin > 10 mg/dl) nije se značajno razlikovala u dojenčadi liječene hidroksikarbamidom u odnosu na dojenčad koja je primala placebo.

Sigurnost primjene lijeka Xromi procijenjena je u 32 djece s anemijom srpastih stanica u dobi od 9 mjeseci do 18 godina u otvorenom, prospektivnom, multicentričnom, farmakokinetičkom ispitivanju sigurnosti i djelotvornosti (ispitivanje HUPK) s jednom skupinom. Ukupno je zabilježeno 28 (8,3 %) štetnih događaja povezanih s hidroksikarbamidom u 9 (28 %) bolesnika. Prevladavala je hematološka toksičnost s 21 prijavljenim slučajem citopenije (75 %), a slijedili su poremećaji kože i potkožnog tkiva (5 prijava slučajeva; 18 %). Skupina sudionika u dobi od 9 mjeseci do 2 godine imala je 19 povezanih događaja (29,2 %), viši udio u usporedbi sa skupinom sudionika u dobi od 2 do 6 godina (5 događaja; 3,4 %) i skupinom u dobi od 6 do 16 godina (4 događaja; 3,2 %). Prijavljeni slučajevi citopenije bili su obično izolirani, prolazni i benigni.

Dugoročna sigurnost primjene hidroksikarbamida uvedenog u terapiju u djece mlađe od 2 godine još nije utvrđena.

#### Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojave: [navedenog u Dodatku V.](#)

## **4.9 Predoziranje**

### Simptomi

Akutna mukokutana toksičnost zabilježena je u bolesnika koji primaju hidroksikarbamid u dozama nekoliko puta većima od preporučene doze. Uočena je bolnost, ljubičasti eritem, edem dlanova i

tabana s ljuštenjem kože na šakama i stopalima, teška generalizirana hiperpigmentacija kože i teški akutni stomatitis.

U bolesnika s bolešću srpastih stanica teška depresija koštane srži zabilježena je u izoliranim slučajevima predoziranja hidroksikarbamidom dva do deset puta većom dozom od propisane (do 8,57 puta više od maksimalne preporučene doze od 35 mg/kg dnevno). Preporučuje se praćenje krvne slike nekoliko tjedana nakon predoziranja jer oporavak može biti odgođen.

### Liječenje

Hitno liječenje sastoji se od ispiranja želudca nakon čega slijedi potporna terapija za kardiorespiratorni sustav ako je potrebno. Bolesnici trebaju najmanje tri tjedna biti pod nadzorom radi praćenja vitalnih znakova, utvrđivanja kemijskog sastava krvi i urina, funkcije bubrega i jetre i kompletne krvne slike. Možda će biti potrebno duže razdoblje praćenja. Ako je to potrebno, treba napraviti transfuziju krvi.

## **5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA**

### **5.1 Farmakodinamička svojstva**

Farmakoterapijska skupina: Antineoplastici, ostali antineoplastici, ATK oznaka: L01XX05.

#### Mehanizam djelovanja

Hidroksikarbamid je oralno aktivni antineoplastični lijek.

Iako mehanizam djelovanja još nije jasno utvrđen, čini se da hidroksikarbamid djeluje tako da ometa sintezu DNA djelujući kao inhibitor ribonukleotid reduktaze, bez utjecaja na sintezu ribonukleinske kiseline ili proteina.

Jedan od mehanizama djelovanja hidroksikarbamida je povećanje koncentracije HbF u bolesnika s bolešću srpastih stanica. HbF interferira s polimerizacijom HbS (hemoglobin S) i na taj način sprečava deformacije eritrocita. U svim kliničkim ispitivanjima nakon primjene hidroksikarbamida nastupilo je značajno povećanje razine HbF u odnosu na početnu vrijednost.

Nedavno je primijećeno da je hidroksikarbamid povezan s nastankom dušikova oksida, što ukazuje na to da dušikov oksid stimulira stvaranje cikličke gvanozin monofosfataze (cGMP) koja zatim aktivira protein-kinazu i potiče stvaranje HbF. Ostali poznati farmakološki učinci hidroksikarbamida koji mogu pridonijeti njegovim pozitivnim učincima kod bolesti srpastih stanica uključuju smanjenje broja neutrofila, povećanje mogućnosti deformacije srpastih stanica i promjenu adhezije eritrocita na endotel.

#### Klinička djelotvornost i sigurnost

Djelotvornost hidroksikarbamida u smanjenju vazookluzivnih komplikacija bolesti srpastih stanica u djece starije od 9 mjeseci dokazana je u pet randomiziranih kontroliranih ispitivanja (Charache *et al* 1995. [MSH ispitivanje]; Jain *et al* 2012.; Ferster *et al* 1996.; Ware *et al* 2015. [TWITCH], Wang *et al* 2011. [BABY HUG]). Nadalje, nalazi iz ovih ključnih ispitivanja podržani su opservacijskim ispitivanjima, uključujući i dugoročno praćenje.

#### *Multicentrično ispitivanje hidroksikarbamida kod anemije srpastih stanica (MSH)*

MSH ispitivanje bilo je multicentrično, randomizirano i dvostruko slijepo ispitivanje u kojem je hidroksikarbamid uspoređen s placebom u odraslih osoba s anemijom srpastih stanica (samo genotip HbSS) s ciljem smanjenja učestalosti bolnih kriza. Randomizirano je ukupno 299 sudionika; 152 je primalo hidroksikarbamid, a 147 odgovarajući placebo. Liječenje je započelo s niskom dozom hidroksikarbamida (15 mg/kg na dan) koja se povećavala u intervalima od 12 tjedana za 5 mg/kg na dan do postizanja blage depresije koštane srži, što se ocjenjivalo na temelju neutropenije ili trombocitopenije. Nakon oporavka krvne slike ponovno je započeto liječenje primjenom doze koja je za 2,5 mg/kg na dan niža od toksične doze.

Zabilježena je statistički značajna razlika između skupine koja je primala hidroksikarbamid i skupine koja je primala placebo u srednjoj vrijednosti godišnje stope krize (sve krize), srednja vrijednost razlike -2,80 (95 % CI -4,74 do -0,86) ( $p = 0,005$ ), te u krizama koje zahtijevaju hospitalizaciju, srednja vrijednost razlike -1,50 (95 % CI -2,58 do -0,42) ( $p = 0,007$ ).

Ispitivanje je također pokazalo povećanje medijana vremena od početka liječenja do prve bolne krize (2,76 mjeseci u skupini koja je primala hidroksikarbamid, u usporedbi s 1,35 mjeseci u skupini koja je primala placebo ( $p = 0,014$ )), do druge bolne krize (6,58 mjeseci u skupini koja je primala hidroksikarbamid, u usporedbi s 4,13 mjeseci u skupini koja je primala placebo ( $p < 0,0024$ )) i do treće bolne krize (11,9 mjeseci u skupini koja je primala hidroksikarbamid u usporedbi sa 7,04 mjeseca u skupini koja je primala placebo ( $p = 0,0002$ )).

Također su se smanjile stope akutnog sindroma prsnog koša u osoba koje su uzimale hidroksikarbamid u usporedbi s osobama koje su uzimale placebo; RR 0,44 (95 % CI 0,28 do 0,68) ( $p < 0,001$ ). Slična smanjenja zabilježena su kod stopa transfuzije krvi, surogata za životno ugrožavajuću bolest. U usporedbi s placebo, primjenom hidroksikarbamida nije smanjena stopa sekvestracije u jetri ili u slezeni.

U skladu s mehanizmom djelovanja hidroksikarbamida, MSH ispitivanje također je pokazalo statistički značajno povećanje razine HbF (srednja vrijednost razlike 3,9 % (95 % CI 2,69 do 5,11 ( $p < 0,0001$ ))) i razine hemoglobina (srednja vrijednost razlike 0,6 g/dl (95 % CI 0,28 do 0,92,  $p < 0,0014$ ) te smanjenje markera hemolize u skupini liječenoj hidroksikarbamidom. MSH ispitivanje pokazalo je povećanu hematološku toksičnost koja je rezultirala smanjenjem doze u skupini koja je primala hidroksikarbamid u odnosu na placebo, ali nije bilo infekcija povezanih s neutropenijom ili epizoda krvarenja zbog trombocitopenije.

### Pedijatrijska populacija

#### *Unakrsna usporedba s placebo (Ferster et al 1996.)*

Provedeno je randomizirano unakrsno ispitivanje u 25-ero djece i mladih odraslih osoba (u dobi od 2 do 22 godine) s homozigotnom anemijom srpastih stanica i teškim kliničkim manifestacijama (definirane kao > 3 vazookluzivne krize u godini prije ulaska u ispitivanje ili s anamnezom moždanog udara, akutnog sindroma prsnog koša, rekurentnih kriza bez slobodnog intervala, ili sekvestracije u slezeni). Primarna mjera ishoda ispitivanja bila je broj i trajanje hospitalizacija. Nasumično su odabrani bolesnici koji su prvih šest mjeseci primali hidroksikarbamid, nakon čega su šest mjeseci primali placebo, ili su prvo primali placebo, a potom su šest mjeseci primali hidroksikarbamid. Hidroksikarbamid je primijenjen u početnoj dozi od 20 mg/kg/dan. Doza je povećana na 25 mg/kg/dan ako je promjena u razini HbF nakon dva mjeseca bila < 2 %. Doza je smanjena za 50 % zbog toksičnosti za koštanu srž.

U okviru ispitivanja zabilježeno je da u 16 od 22 bolesnika (73 %) liječenih hidroksikarbamidom nije bila potrebna hospitalizacija zbog bolnih epizoda, u usporedbi sa samo 3 od 22 bolesnika (14 %) liječenih placebo. Osim toga, zabilježeno je smanjenje srednje vrijednosti boravka u bolnici – 5,3 dana u skupini koja je primala hidroksikarbamid i 15,2 dana u skupini koja je primala placebo. U ispitivanju nisu zabilježeni smrtni slučajevi. U skupini koja je primala hidroksikarbamid zabilježen je porast u razini HbF i smanjenje apsolutnog broja neutrofila. Slično tome, u skupini koja je primala hidroksikarbamid nakon šest mjeseci liječenja zabilježeno je značajno povećanje vrijednosti hemoglobina i srednjeg staničnog volumena, dok je broj trombocita i bijelih krvnih stanica značajno smanjen. Rezultati tog ispitivanja prikazani su u tablicama 2. i 3. u nastavku.

*Tablica 2.: Broj hospitalizacija i broj dana u bolnici prema liječenju (kombinacija oba razdoblja) (Ferster et al, 1996.)*

	<b>Hidroksikarbamid (n = 22)</b>	<b>Placebo (n = 22)</b>
<b>Broj hospitalizacija</b>		
<b>0</b>	16	3
<b>1</b>	2	13
<b>2</b>	3	2
<b>3</b>	0	3
<b>4</b>	1	0

	5	0	1
<b>Broj dana u bolnici</b>			
	0	16	3
	1 – 10	2	13
	> 10	4	6
<b>Raspon:</b>		0 – 19	0 – 104

Tablica 3.: Srednje hematološke vrijednosti prije i nakon šest mjeseci liječenja hidroksikarbamidom (Ferster et al, 1996.)

	Prije terapije hidroksikarbamidom (srednja vrijednost ± SD)	Nakon terapije hidroksikarbamidom (srednja vrijednost ± SD)	p-vrijednost
<b>Hemoglobin (Hb) (g/dl)</b>	8,1 ± 0,75	8,5 ± 0,83	Nije statistički značajno
<b>MCV (fl)</b>	85,2 ± 9,74	95,5 ± 11,57	< 0,001
<b>Srednja vrijednost koncentracije hemoglobina u eritrocitima (MCHC) (%)</b>	33,0 ± 2,08	32,3 ± 1,12	Nije statistički značajno
<b>Trombociti (× 10<sup>9</sup>/l)</b>	443,2 ± 189,1	386,7 ± 144,6	Nije statistički značajno
<b>Bijele krvne stanice (× 10<sup>9</sup>/l)</b>	12,47 ± 4,58	8,9 ± 2,51	< 0,001
<b>HbF (%)</b>	4,65 ± 4,81	15,34 ± 11,3	< 0,001
<b>Retikulociti (%)</b>	148,6 ± 53,8	102,7 ± 48,5	< 0,001

*Niska fiksna doza hidroksikarbamida u djece s bolešću srpastih stanica (Jain et al 2012.)*

U randomiziranom, dvostruko slijepom, placebo kontroliranom ispitivanju provedenom u tercijarnoj bolnici u Indiji, 60 djece (u dobi od 5 do 18 godina) s tri ili više transfuzija krvi ili vazookluzivnih kriza godišnje zbog kojih je bila potrebna hospitalizacija randomizirano je u dvije skupine, od kojih je jedna primala fiksnu dozu od 10 mg/kg hidroksikarbamida dnevno (n = 30), a druga odgovarajući placebo (n = 30). Primarni ishod bilo je smanjenje učestalosti vazookluzivnih kriza po bolesniku godišnje. Sekundarni ishodi uključivali su smanjenje učestalosti transfuzija krvi i hospitalizacija te povećanje razine HbF.

Nakon 18 mjeseci liječenja zabilježena je značajna razlika u broju vazookluzivnih kriza između skupine koja je primala hidroksikarbamid i skupine koja je primala placebo, srednja vrijednost razlike -9,60 (95 % CI -10,86 do -8,34) (p < 0,00001). Također je između skupine koja je primala hidroksikarbamid i skupine koja je primala placebo zabilježena značajna razlika u broju transfuzija krvi, srednja vrijednost razlike -1.85 (95 % CI -2.18 do -1.52) (p < 0.00001), u broju hospitalizacija, srednja vrijednost razlike -8,89 (95 % CI -10,04 do -7,74) (p < 0,00001), te u trajanju hospitalizacije, srednja vrijednost razlike -4,00 dana (95 % CI -4,87 do -3,13) (p < 0,00001). Rezultati su prikazani u tablici 4.

Ispitivanje je također pokazalo statistički značajno povećanje u razinama HbF i Hb te smanjenje markera hemolize u skupini liječenoj hidroksikarbamidom.

*Tablica 4.: Usporedba broja kliničkih događaja prije i nakon intervencije u skupini koja je primala hidroksikarbamid i skupini koja je primala placebo*

Broj događaja / bolesnik / godina	Hidroksikarbamid		Placebo		p-vrijednost <sup>1</sup>	p-vrijednost <sup>2</sup>
	Prije	Nakon 18 mjeseci	Prije	Nakon 18 mjeseci		
<b>Vazookluzivne krize</b>	12,13 ± 8,56	0,6 ± 1,37	11,46 ± 3,01	10,2 ± 3,24	0,10	< 0,001
<b>Transfuzije krvi</b>	2,43 ± 0,69	0,13 ± 0,43	2,13 ± 0,98	1,98 ± 0,82	0,25	< 0,001
<b>Hospitalizacije</b>	10,13 ± 6,56	0,70 ± 1,28	9,56 ± 2,91	9,59 ± 2,94		< 0,001

<sup>1</sup>p-vrijednost služi za usporedbu između skupine koja je primala hidroksikarbamid i skupine koja je primala placebo na početku liječenja

<sup>2</sup>p-vrijednost služi za usporedbu između skupine koja je primala hidroksikarbamid i skupine koja je primala placebo nakon 18 mjeseci liječenja

#### *Djelotvornost i sigurnost primjene u dojenčadi (ispitivanje BABY HUG)*

Ispitivanje BABY HUG bilo je dvostruko slijepo, multicentrično, randomizirano, placebo kontrolirano ispitivanje faze III u dojenčadi u dobi od 9 do 18 mjeseci. Ispitanici su primali hidroksikarbamid u dozi od 20 mg/kg/dan u obliku peroralne tekućine bez povećanja doze ili placebo tijekom dvije godine. Dojenčad je u početku praćena svaka dva tjedna radi utvrđivanja štetnih događaja i laboratorijske toksičnosti do potvrde podnošljivosti doze, a potom svaka četiri tjedna. Mjere primarnog ishoda bile su funkcija slezene (kvalitativni unos mjereno scintigrafijom slezene s <sup>99m</sup>Tc) i funkcija bubrega (brzina glomerularne filtracije mjerena klirensom <sup>99m</sup>Tc-DTPA). Dodatne pretrage obuhvaćale su krvnu sliku, HbF, kemijske pretrage, biomarkere funkcije slezene, osmolalnost mokraće, procjenu neurorazvoja, transkranijalnu Doppler (TCD) ultrasonografiju, procjenu rasta i mutagenosti. Devedest šest (96) ispitanika primalo je hidroksikarbamid, a 97 placebo; osamdeset šest (86 %) ispitanika dovršilo je ispitivanje.

U pogledu mjera primarnog ishoda, 19 od 70 bolesnika iz skupine koja je primala hidroksikarbamid imalo je slabiju funkciju slezene na kraju ispitivanja u usporedbi s 28 od 74 bolesnika iz skupine koja je primala placebo. Razlika u srednjoj vrijednosti povećanja brzine glomerularne filtracije DTPA-a između skupine koja je primala hidroksikarbamid i skupine koja je primala placebo iznosila je 2 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. U pogledu mjera sekundarnog ishoda primijećeno je sljedeće: 177 događaja boli u 62 bolesnika u skupini koja je primala hidroksikarbamid u odnosu na 375 događaja boli u 75 bolesnika u skupini koja je primala placebo te 24 događaja daktilitisa u 14 bolesnika koji su primali hidroksikarbamid u odnosu na 123 događaja daktilitisa u 42 bolesnika koja su primala placebo. U skupini koja je primala hidroksikarbamid došlo je do povećanja vrijednosti hemoglobina i fetalnog hemoglobina u odnosu na skupinu koja je primala placebo, dok se broj leukocita smanjio. Razlika u mjerama ishoda između skupina nije bila statistički značajna. Toksičnost je uključivala blagu do umjerenu neutropeniju.

#### *Primarna prevencija moždanog udara (ispitivanje TWiTCH)*

Transkranijalni Doppler (TCD) kod prijelaza s liječenja transfuzijom na liječenje hidroksikarbamidom (engl. *Transcranial Doppler with Transfusions Changing to Hydroxycarbamide*, TWiTCH) bilo je multicentrično, randomizirano kliničko ispitivanje faze III koje je financirao Nacionalni institut za srce, pluća i krv (NHLBI), u kojem je uspoređeno 24 mjeseca standardnog liječenja (mjesečne transfuzije krvi) sa zamjenskim liječenjem (hidroksikarbamid) u 121 djeteta u dobi od 4 do 16 godina s bolešću srpastih stanica i abnormalnim brzinama strujanja krvi utvrđenima TCD pretragom (≥ 200 cm/s) liječenog kroničnim transfuzijama tijekom najmanje 12 mjeseci, bez teške vaskulopatije, potvrđenog kliničkog moždanog udara ili prolaznog ishemijskog napada u anamnezi. Primarni cilj ovog ispitivanja bio je ispitati mogu li se primjenom hidroksikarbamida održati brzine strujanja krvi utvrđene TCD pretragom nakon početnog razdoblja transfuzija jednako učinkovito kao i kroničnim transfuzijama krvi.

Ispitanici podvrgnuti standardnom liječenju (n = 61) nastavili su primati mjesečne transfuzije krvi kako bi se HbS održao na razini od 30 % ili nižoj, dok se u ispitanika koji su primali zamjensko liječenje (n = 60) nakon liječenja transfuzijama krvi u prosječnom trajanju od 4,5 godina (± 2,8) započelo s peroralnom primjenom hidroksikarbamida u dozi od 20 mg/kg/dan, koja je za svakog sudionika povećana do najviše podnošljive doze. U pogledu izvedbe, korišteno je ispitivanje

neinferiornosti, a mjera primarnog ishoda bila je brzina strujanja krvi utvrđena TCD pretragom nakon 24 mjeseca kojom se uzimaju u obzir početne vrijednosti (pristupanje ispitivanju). Granica neinferiornosti bila je 15 cm/s. Sponzor je prekinuo ispitivanje nakon što je u prvoj planiranoj interim analizi utvrđena neinferiornost. Konačne brzine strujanja krvi utvrđene TCD pretragom i utemeljene na modelima bile su 143 cm/s (95 % CI 140 – 146) u djece koja su primila standardne transfuzije i 138 cm/s (95 % CI 135 – 142) u djece koja su primila hidroksikarbamid, s razlikom od 4,54 cm/s (95 % CI 0,10 – 8,98). Ispunjeni su kriteriji neinferiornosti ( $p = 8,82 \times 10^{-16}$ ) i post hoc superiornosti ( $p = 0,023$ ). Između ispitnih skupina nije bilo razlike u po život opasnim neurološkim događajima. Preopterećenje željezom u većoj se mjeri poboljšalo u skupini koja je primala hidroksikarbamid nego u skupini koja je primala transfuzije, s većom prosječnom promjenom u koncentraciji feritina u serumu (-1805 naspram -38 ng/ml;  $p < 0,0001$ ) i u koncentraciji željeza u jetri (prosjeak = -1,9 mg/g naspram +2,4 mg/g suhe težine u jetri;  $p = 0,0011$ ).

## 5.2 Farmakokinetička svojstva

### Apsorpcija

Nakon peroralne primjene hidroksikarbamid se brzo apsorbira iz gastrointestinalnog sustava. Vršne koncentracije u plazmi dosežu se unutar dva sata, a do 24 sata koncentracije u serumu gotovo su jednake nuli. U bolesnika s rakom bioraspoloživost je potpuna ili gotovo potpuna.

Nakon peroralne primjene oralne otopine hidroksikarbamida u djece u dobi od 6 mjeseci do 18 godina s bolešću srpastih stanica, vršne koncentracije u plazmi dosežu se za 0 do 2 sata. Srednje vrijednosti vršnih koncentracija u plazmi i vrijednosti AUC-a povećavaju se proporcionalno povećanju doze.

U komparativnom ispitivanju bioraspoloživosti u zdravih odraslih dobrovoljaca ( $n = 28$ ) dokazano je da je 500 mg oralne otopine hidroksikarbamida bioekvivalentno referentnoj kapsuli od 500 mg s obzirom na vršnu koncentraciju i područje ispod krivulje. Došlo je do statistički značajnog smanjenja u vremenu postizanja vršne koncentracije pri primjeni oralne otopine hidroksikarbamida u odnosu na referentnu kapsulu od 500 mg (0,5 naspram 0,75 sati,  $p = 0,0467$ ), što ukazuje na bržu apsorpciju.

U ispitivanju djece s bolešću srpastih stanica, formulacije lijeka u obliku tekućine i kapsula rezultirale su sličnim područjem ispod krivulje, vršnom koncentracijom i poluvijekom. Najveća razlika u farmakokinetičkom profilu bila je tendencija smanjenja u vremenu postizanja vršne koncentracije nakon gutanja tekućine u usporedbi s kapsulom, ali ta razlika nije dosegla statističku značajnost (0,74 naspram 0,97 sati,  $p = 0,14$ ).

### Distribucija

Hidroksikarbamid se brzo distribuira po ljudskom tijelu, ulazi u cerebrospinalnu tekućinu, prisutan je u peritonealnoj tekućini i ascitesu te se koncentrira u leukocitima i eritrocitima. Procijenjeni volumen distribucije hidroksikarbamida približan je ukupnom volumenu tjelesne vode. Volumen distribucije nakon peroralne doze hidroksikarbamida približno je jednak ukupnom volumenu tjelesne vode: prijavljene su vrijednosti od 0,48 do 0,90 l/kg u odraslih, dok je u dječjoj populaciji prijavljena procjena od 0,7 l/kg. Opseg vezanja hidroksikarbamida za proteine nije poznat.

### Biotransformacija

Čini se da su nitroksil, odgovarajuća karboksilna kiselina i dušikov oksid metaboliti. Također se pokazalo da je urea metabolit hidroksikarbamida. U in vitro uvjetima citokromi P450 ljudskih mikrosoma jetre ne metaboliziraju hidroksikarbamid u koncentracijama od 30, 100 i 300  $\mu\text{M}$ . In vitro u koncentracijama u rasponu od 10 do 300  $\mu\text{M}$ , hidroksikarbamid ne stimulira aktivnost ATPaze rekombinantnog humanog P-glikoproteina (P-gp), što ukazuje na to da hidroksikarbamid nije supstrat P-glikoproteina. Stoga se ne očekuje interakcija u slučaju istodobne primjene tvari koje su supstrati citokroma P450 ili P-glikoproteina.

### Eliminacija

Ukupni tjelesni klirens hidroksikarbamida u odraslih bolesnika s bolešću srpastih stanica iznosi 0,17 l/h/kg. Odgovarajuća vrijednost u djece bila je slična, 0,22 l/h/kg.

Značajan dio hidroksikarbamida eliminira se nerenalnim (uglavnom jetrenim) mehanizmima.

Zabilježeno izlučivanje nepromijenjenog lijeka u urin u odraslih osoba iznosi otprilike 37 % oralne

doze kod normalne funkcije bubrega. U djece je udio hidroksikarbamida koji se izlučio nepromijenjen u urin iznosio otprilike 50 %.

U odraslih bolesnika s rakom, poluvijek eliminacije hidroksikarbamida iznosio je približno dva do tri sata. U djece s bolešću srpastih stanica zabilježena srednja vrijednost poluvijeka iznosila je 3,9 sati.

#### Starije osobe

Iako nema dokaza o utjecaju dobi na farmakokinetičko-farmakodinamički odnos, stariji bolesnici mogu biti osjetljiviji na učinke hidroksikarbamida te stoga treba razmotriti liječenje nižom početnom dozom i opreznijim povećanjem doze. Preporučuje se pomno praćenje krvnih parametara (vidjeti dio 4.2).

#### Oštećenje funkcije bubrega

Budući da je bubrežno izlučivanje put eliminacije, u bolesnika s oštećenom funkcijom bubrega treba razmotriti smanjenje doze hidroksikarbamida. U otvorenom ispitivanju jednokratnog doziranja na odraslim bolesnicima s bolešću srpastih stanica ocijenjen je utjecaj funkcije bubrega na farmakokinetiku hidroksikarbamida. Bolesnici s normalnom funkcijom bubrega ( $CrCl > 90$  ml/min), blagim ( $CrCl 60 - 89$  ml/min), umjerenim ( $CrCl 30 - 59$  ml/min) ili teškim oštećenjem funkcije bubrega ( $CrCl 15 - 29$  ml/min), te bolesnici u završnom stadiju bolesti bubrega ( $CrCl < 15$  ml/min) primili su hidroksikarbamid u jednokratnoj dozi od 15 mg/kg tjelesne težine. U bolesnika čiji je  $CrCl$  bio niži od 60 ml/min ili u bolesnika u završnom stadiju bolesti bubrega srednja vrijednost izloženosti hidroksikarbamidu bila je otprilike 64 % viša no u bolesnika s normalnom bubrežnom funkcijom. Preporučuje se smanjenje početne doze za 50 % u bolesnika u kojih je  $CrCl < 60$  ml/min (vidjeti dijelove 4.2 i 4.3).

Preporučuje se pomno praćenje krvnih parametara u tih bolesnika.

#### Oštećenje funkcije jetre

Nema podataka koji podupiru specifične smjernice za prilagođavanje doze u bolesnika s oštećenjem funkcije jetre, ali je hidroksikarbamid iz sigurnosnih razloga kontraindiciran u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre (vidjeti dio 4.3). Preporučuje se pomno praćenje krvnih parametara u bolesnika s oštećenjem funkcije jetre.

### **5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene**

Neklinička ispitivanja toksičnosti pokazala su da je najčešće uočen učinak depresija koštane srži u štakora, pasa i majmuna. Kod nekih vrsta također su uočeni kardiovaskularni i hematološki učinci. U promatranjima na majmunima također su zabilježene atrofija limfoidnog tkiva i degenerativne promjene tankog i debelog crijeva. Toksikološka ispitivanja također su pokazala atrofiju testisa sa smanjenjem spermatogeneze i broja spermija u štakora te smanjenje težine testisa i broja spermija u miševa, dok je u pasa zabilježen reverzibilan zastoj spermatogeneze.

Hidroksikarbamid se nedvojbeno pokazao genotoksičnim i iako nisu provedena konvencionalna dugoročna ispitivanja kancerogenosti, smatra se da je hidroksikarbamid kancerogen za različite vrste, što podrazumijeva rizik od kancerogenosti za ljude.

Hidroksikarbamid prolazi kroz placentu, što je dokazano na ženkama izloženima hidroksikarbamidu tijekom gravidnosti. Embriotoksičnost se očitovala u smanjenom preživljavanju fetusa, manjem broju živih mladunaca i zastojima u razvoju, a zabilježena je u više vrsta uključujući miševe, hrčke, mačke, pse i majmune u dozama koje su usporedive s dozama u ljudi. Uočeni teratogeni učinci uključivali su djelomično okoštavanje kostiju lubanje, odsustvo očnih duplji, hidrocefaliju, dvodijelne sternalne i nepostojeće slabinske kralješke.

Hidroksikarbamid koji se davao mužjacima štakora u dozi od 60 mg/kg tjelesne težine na dan (oko dvostruko više od preporučene maksimalne doze za ljude) izazvao je atrofiju testisa, smanjenje spermatogeneze i značajno smanjenje njihove sposobnosti da oplode ženke.

Općenito, izlaganje hidroksikarbamidu uzrokovalo je abnormalnosti u nekoliko ispitivanih životinjskih vrsta i utjecalo je na reproduktivnu sposobnost mužjaka i ženki.

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1 Popis pomoćnih tvari**

Ksantanska guma (E415)  
Sukraloza (E955)  
Aroma jagode  
Metilparahidroksibenzoat (E218)  
Natrijev hidroksid (E524)  
voda, pročišćena

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Nije primjenjivo.

### **6.3 Rok valjanosti**

2 godine  
Nakon prvog otvaranja: 12 tjedana

### **6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka**

Čuvati u hladnjaku (2 °C – 8 °C).

### **6.5 Vrsta i sadržaj spremnika**

Bočica od smeđeg stakla tipa III sa zatvaračem sigurnim za djecu s evidencijom otvaranja (polietilen visoke gustoće (HDPE) s proširenim polietilenskim obrubom) koja sadrži 150 ml oralne otopine.

Svako pakiranje sadrži jednu bočicu, LDPE nastavak za bočicu i dvije štrcaljke za doziranje (štrcaljka graduirana do 3 ml i štrcaljka graduirana do 10 ml).

### **6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom**

#### Sigurno rukovanje

Svaka osoba koja rukuje hidroksikarbamidom mora oprati ruke prije i poslije primjene doze. Kako bi se smanjio rizik od izloženosti, roditelji i njegovatelji trebaju nositi jednokratne rukavice pri rukovanju hidroksikarbamidom. Kako bi se mjehurići zraka sveli na najmanju moguću mjeru, bočicu se ne smije tresti prije doziranja.

Potrebno je izbjeći kontakt hidroksikarbamida s kožom ili sluznicom. Ako hidroksikarbamid dođe u kontakt s kožom ili sluznicom, to područje treba odmah temeljito oprati vodom i sapunom. Proliveni lijek mora se odmah obrisati.

Trudnice, žene koje planiraju zatrudnjeti ili dojilje ne smiju rukovati hidroksikarbamidom.

Roditelje/njegovatelje i bolesnike potrebno je savjetovati da hidroksikarbamid čuvaju izvan pogleda i dohvata djece. Nehotično gutanje može biti smrtonosno za djecu.

Držite bočicu čvrsto zatvorenu kako biste zaštitili cjelovitost lijeka i smanjili rizik od slučajnog izlijevanja.

Štrcaljke treba isprati i oprati hladnom ili toplom vodom i potpuno osušiti prije sljedeće uporabe. Štrcaljke čuvajte na čistom mjestu zajedno s lijekom.



### Zbrinjavanje

Hidroksikarbamid je citotoksičan lijek. Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

## **7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Nova Laboratories Ireland Limited  
3. kat  
Ulysses House  
Foley Street, Dublin 1  
D01 W2T2  
Irska

## **8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU/1/19/1366/001

## **9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA**

Datum prvog odobrenja: 1 srpnja 2019.

## **10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove <http://www.ema.europa.eu>.

**PRILOG II.**

- A. PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

## **A. PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**

Naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje serije lijeka u promet

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

## **B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Prilog I.: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2).

## **C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

- **Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)**

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

## **D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

- **Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2. Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).
- **Dodatne mjere minimizacije rizika**

Prije stavljanja u promet lijeka Xromi u svakoj državi članici nositelj odobrenja za stavljanje u promet (MAH) mora s nacionalnim regulatornim tijelom dogovoriti sadržaj i oblik programa obuke, uključujući sredstva komunikacije, načine distribucije i sve druge aspekte programa.

Program obuke ima za cilj osigurati sigurnu i učinkovitu uporabu lijeka, smanjiti rizike navedene u nastavku kao i nuspojave lijeka Xromi.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet osigurava da u svakoj državi članici gdje je Xromi u prometu svi zdravstveni radnici i bolesnici/njegovatelji od kojih se očekuje propisivanje i uporaba lijeka Xromi imaju pristup/dobiju materijale za obuku u nastavku koje treba distribuirati putem stručnih tijela:

- Materijali za obuku liječnika
- Informativni paket za bolesnika

**Materijali za obuku liječnika** trebaju sadržavati sljedeće:

- Sažetak opisa svojstava lijeka
- Vodič za zdravstvene radnike

**Vodič za zdravstvene radnike** mora sadržavati sljedeće ključne elemente:

- Indikacije, doziranje i prilagodba doze;
- Opis sigurnog rukovanja lijekom Xromi, uključujući rizik od medikacijskih pogrešaka zbog upotrebe dviju različitih štrcaljki za doziranje;
- Upozorenja o važnim rizicima povezanim s primjenom lijeka Xromi;
  - Prelazak s kapsula i tableta na liječenje bolesnika tekućom formulacijom;
  - Potrebu za kontracepcijom;
  - Rizik za plodnost žena i muškaraca, potencijalni rizik za plod i dojenje;
  - Postupanje u slučaju

**Informativni paket za bolesnika** treba sadržavati sljedeće:

- Uputu o lijeku
- Vodič za liječenje za bolesnika/njegovatelja

**Vodič za liječenje za bolesnika/njegovatelja** mora sadržavati sljedeće ključne elemente:

- Indikacije;
- Upute za pravilnu i sigurnu primjenu lijeka, uključujući jasne upute o upotrebi dviju različitih štrcaljki za doziranje kako bi se izbjegao rizik od medikacijskih pogrešaka;
  - Potrebu za kontracepcijom;
  - Rizik za plodnost žena i muškaraca, potencijalni rizik za plod i dojenje

**PRILOG III.**  
**OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU**

## **A. OZNAČIVANJE**

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**

**KUTIJA**

**1. NAZIV LIJEKA**

Xromi 100 mg/ml oralna otopina  
hidroksikarbamid

**2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI**

Jedan ml otopine sadrži 100 mg hidroksikarbamida.

**3. POPIS POMOĆNIH TVARI**

Također sadrži: metilparahidroksibenzoat (E218). Dodatne informacije potražite u uputi o lijeku.

**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

Oralna otopina.

Bočica  
Nastavak za bočicu  
Štrcaljke za doziranje od 3 ml i 10 ml.

**5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.  
Primjena kroz usta.  
Uzimajte prema uputi liječnika i upotrijebite priložene štrcaljke za doziranje.  
Nemojte tresti bočicu.

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

**7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**

Citotoksično: oprezno rukovati proizvodom.

**8. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti:  
Bacite 12 tjedana nakon prvog otvaranja.  
Datum otvaranja: \_\_\_\_\_

**9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**

Čuvati u hladnjaku.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI  
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Nova Laboratories Ireland Limited  
3. kat  
Ulysses House  
Foley Street, Dublin 1  
D01 W2T2  
Irska

**12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU/1/19/1366/001

**13. BROJ SERIJE**

Broj serije:

**14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**

**15. UPUTE ZA UPORABU**

**16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Xromi

**17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD**

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

**18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

PC:  
SN:  
NN:



**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA UNUTARNJEM PAKIRANJU**

**NALJEPNICA NA BOČICI**

**1. NAZIV LIJEKA**

Xromi 100 mg/ml oralna otopina  
hidroksikarbamid

**2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI**

Jedan ml otopine sadrži 100 mg hidroksikarbamida.

**3. POPIS POMOĆNIH TVARI**

Također sadrži: metilparahidroksibenzoat (E218). Dodatne informacije potražite u uputi o lijeku.

**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

Oralna otopina.

150 ml.

**5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Primjena kroz usta.

Uzimajte prema uputi liječnika i upotrijebite priložene štrcaljke za doziranje.

Ne smije se tresti.

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

**7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**

Citotoksično: oprezno rukovati proizvodom.

**8. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti:

Bacite 12 tjedana nakon prvog otvaranja.

Datum otvaranja: \_\_\_\_\_

**9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**

Držati u hladnjaku.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI  
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

Neiskorišteni lijek potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Nova Laboratories Ireland Limited  
3. kat  
Ulysses House  
Foley Street, Dublin 1  
D01 W2T2  
Irska

**12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU/1/19/1366/001

**13. BROJ SERIJE**

Broj serije:

**14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA****15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU****17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD****18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

## **B. UPUTA O LIJEKU**

## Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

### Xromi 100 mg/ml oralna otopina hidroksikarbamid

**Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.**

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

#### Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Xromi i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Xromi
3. Kako uzimati Xromi
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Xromi
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

#### 1. Što je Xromi i za što se koristi

Xromi sadrži hidroksikarbamid, tvar koja smanjuje rast i umnožavanje nekih stanica u koštanoj srži. To dovodi do smanjenja broja crvenih krvnih stanica, bijelih krvnih stanica i krvnih pločica u cirkulaciji. Kod bolesti srpastih stanica hidroksikarbamid pomaže u sprečavanju nastanka abnormalnog srpastog oblika crvenih krvnih stanica.

Bolest srpastih stanica nasljedni je poremećaj krvi koji pogađa crvene krvne stanice u obliku diska. Neke stanice postaju abnormalne, krute i poprimaju oblik polumjeseca ili srpa što dovodi do anemije. Osim toga, srpaste stanice zapinju u krvnim žilama i blokiraju krvotok. To može uzrokovati akutne bolne krize i oštećenja organa.

Xromi se uzima za prevenciju komplikacija blokiranih krvnih žila uzrokovanih bolešću srpastih stanica u bolesnika starijih od devet mjeseci. Liječenjem lijekom Xromi smanjit će se broj bolnih kriza, kao i potreba za hospitalizacijom zbog te bolesti.

#### 2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Xromi

##### Nemojte uzimati Xromi

- ako ste alergični na hidroksikarbamid ili neki drugi sastojak lijeka Xromi (naveden u dijelu 6.)
- ako bolujete od teške bolesti jetre
- ako bolujete od teške bolesti bubrega
- ako imate smanjeno stvaranje crvenih krvnih stanica, bijelih krvnih stanica ili krvnih pločica („mijelosupresija“) kako je opisano u dijelu 3. „Kako uzimati Xromi, Praćenje tijekom liječenja“
- ako ste trudni ili dojite (pogledajte dio „Trudnoća, dojenje i plodnost“)
- ako uzimate antiretrovirusne lijekove za liječenje virusa humane imunodeficijencije (HIV), virusa koji uzrokuje AIDS

## **Upozorenja i mjere opreza**

### **Pretrage i provjere**

Liječnik će Vam napraviti krvne pretrage:

- kako bi provjerio Vašu krvnu sliku prije i tijekom liječenja lijekom Xromi
- kako bi pratio stanje Vaše jetre prije i tijekom liječenja lijekom Xromi
- kako bi pratio stanje vaših bubrega prije i tijekom liječenja lijekom Xromi

Obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri prije nego uzmete Xromi.

- ako osjećate ekstremni umor, slabost i nedostatak zraka, koji mogu biti simptomi nedostatka crvenih krvnih stanica (anemija)
- ako imate krvarenja ili Vam se lako stvaraju modrice, što mogu biti simptomi niskih razina stanica u krvi poznatih pod nazivom trombociti (krvne pločice)
- ako imate bolest jetre (može biti potrebno dodatno praćenje)
- ako imate bolest bubrega (može biti potrebna prilagodba doze)
- ako imate ulkuse nogu
- ako imate utvrđen manjak vitamina B<sub>12</sub> ili folata

Ako niste sigurni odnosi li se nešto od prethodno navedenog na Vas, prije uzimanja lijeka Xromi obratite se liječniku ili ljekarniku.

U bolesnika koji primaju dugotrajnu terapiju hidroksikarbamidom zabilježena je pojava raka kože. Trebate zaštititi kožu od sunca i redovito pregledavati kožu tijekom liječenja i nakon prekida terapije hidroksikarbamidom. Vaš liječnik će Vam također pregledati kožu tijekom redovitih kontrolnih posjeta.

### **Djeca**

Nemojte davati ovaj lijek djeci u dobi od rođenja do devet mjeseci jer nije vjerojatno da je to sigurno.

### **Drugi lijekovi i Xromi**

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove.

Osobito obavijestite liječnika, medicinsku sestru ili ljekarnika ako uzimate bilo koji od lijekova navedenih u nastavku:

- druge mijelosupresivne lijekove (koji uzrokuju smanjeno stvaranje crvenih krvnih stanica, bijelih krvnih stanica ili krvnih pločica)
- terapiju zračenjem ili kemoterapiju
- bilo koji lijek za liječenje raka, posebno terapiju interferonom – pri primjeni u kombinaciji s lijekom Xromi povećana je mogućnost nastanka nuspojava kao što je anemija
- antiretrovirusne lijekove (koji sprečavaju ili uništavaju retrovirus poput HIV-a), npr. didanozin, stavudin i indinavir (može se javiti pad broja bijelih krvnih stanica)
- živa cjepiva, npr. za ospice, zaušnjake, rubeolu, vodene kozice

### **Trudnoća, dojenje i plodnost**

Ako planirate imati dijete, nemojte uzimati Xromi bez savjetovanja sa svojim liječnikom. Ovo se odnosi i na muškarce i na žene. Xromi može oštetiti Vašu spermu ili jajašca.

Xromi se ne smije uzimati tijekom trudnoće. Liječenje lijekom Xromi treba prekinuti tri do šest mjeseci prije trudnoće, ako je to moguće.

Odmah se obratite svojem liječniku ako mislite da ste trudni.

Upotreba učinkovite kontracepcije preporučuje se i u muških i u ženskih bolesnika.

S muškim bolesnicima koji uzimaju Xromi, a čije partnerice ostanu trudne ili planiraju zatrudnjati, liječnik će raspraviti potencijalne koristi i rizike nastavka liječenja lijekom Xromi.

Hidroksikarbamid, djelatna tvar lijeka Xromi, izlučuje se u majčino mlijeko. Tijekom uzimanja lijeka Xromi nemojte dojiti. Obratite se svom liječniku ili ljekarniku za savjet.

### **Upravljanje vozilima i strojevima**

Xromi može izazvati osjećaj pospanosti. Ne smijete upravljati vozilima ili raditi sa strojevima, osim ako se pokazalo da lijek ne utječe na Vas te ste o tome razgovarali sa svojim liječnikom.

### **Xromi sadrži metilparahidroksibenzoat (E218)**

Xromi sadrži metilparahidroksibenzoat (E218) koji može uzrokovati alergijske reakcije (moguće i odgođene).

## **3. Kako uzimati Xromi**

Uvijek uzmite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik ili ljekarnik. Provjerite s liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

Xromi Vam smije dati samo liječnik specijalist koji ima iskustva u liječenju poremećaja krvi.

- Tijekom uzimanja lijeka Xromi liječnik će redovito provoditi krvne pretrage kako bi provjerio broj i vrstu stanica u Vašoj krvi te rad Vaše jetre i bubrega.
- Ovisno o dozi koju uzimate, ove pretrage mogu se na početku liječenja provoditi jedanput mjesečno, a zatim svaka dva do tri mjeseca.
- Ovisno o tim rezultatima liječnik može promijeniti dozu lijeka Xromi koju uzimate.

Provjerite s liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni. Uobičajena početna doza za odrasle osobe, adolescente i djecu stariju od devet mjeseci je 15 mg/kg na dan, a uobičajena doza održavanja je između 20 i 25 mg/kg. Vaš će Vam liječnik propisati točnu dozu. Liječnik Vam ponekad može promijeniti dozu lijeka Xromi, na primjer na temelju rezultata različitih pretraga. Ako niste sigurni koliko lijeka uzeti, uvijek se obratite svom liječniku ili medicinskoj sestri.

### **Xromi s hranom i pićem**

Ovaj lijek možete uzimati uz obrok ili nakon njega u bilo koje doba dana. Međutim, odabir načina primjene i doba dana treba biti dosljedan iz dana u dan.

### **Primjena kod starijih bolesnika**

Mogli biste biti osjetljiviji na učinke lijeka Xromi te će Vam liječnik možda morati dati manju dozu lijeka.

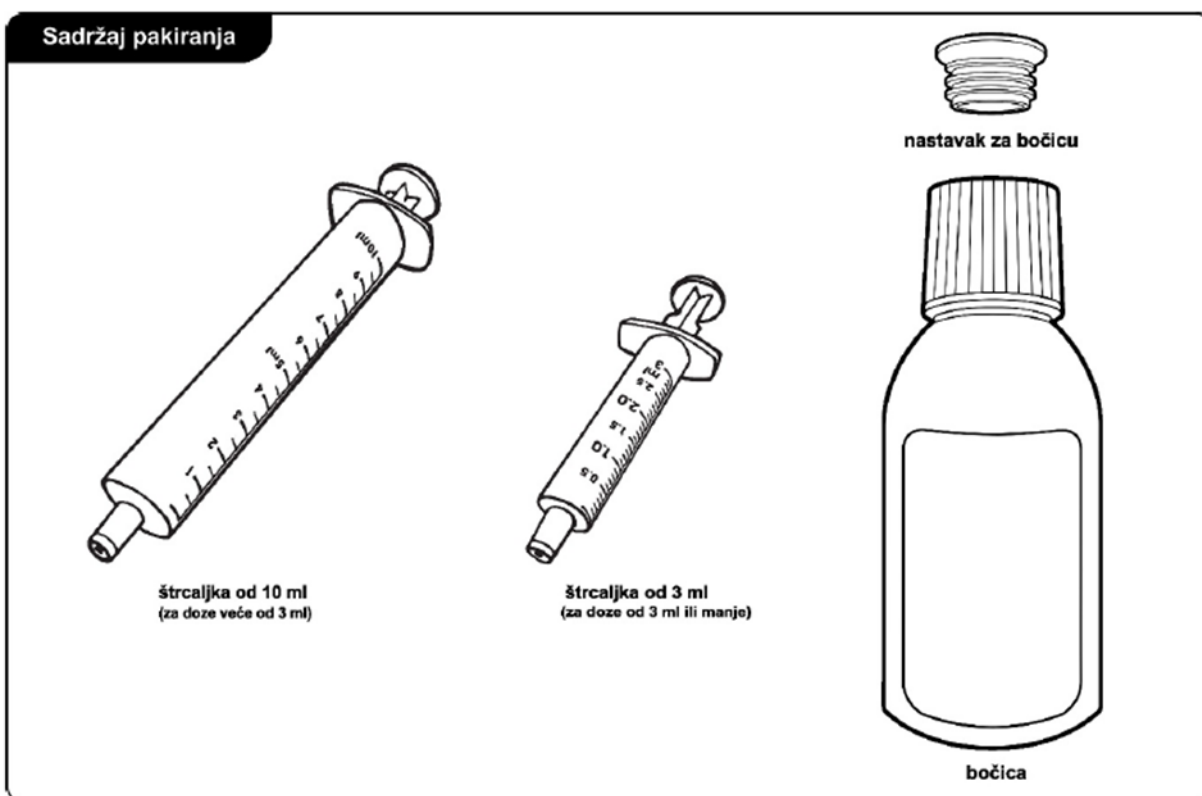
### **Ako imate bolest bubrega**

Liječnik će Vam možda morati dati manju dozu lijeka.

Ne smijete uzimati Xromi ako imate tešku bolest bubrega.

### **Rukovanje**

Vaše pakiranje lijeka Xromi sadrži bočicu lijeka, zatvarač, nastavak za bočicu i dvije štrcaljke za doziranje (štrcaljka od 3 ml i štrcaljka od 10 ml). Za primjenu lijeka uvijek upotrijebite priložene štrcaljke.



Važno je da kod uzimanja lijeka upotrebljavate odgovarajuće štrcaljke za doziranje. Liječnik ili ljekarnik savjetovat će Vas o tome koju štrcaljku upotrijebiti ovisno o propisanoj dozi.

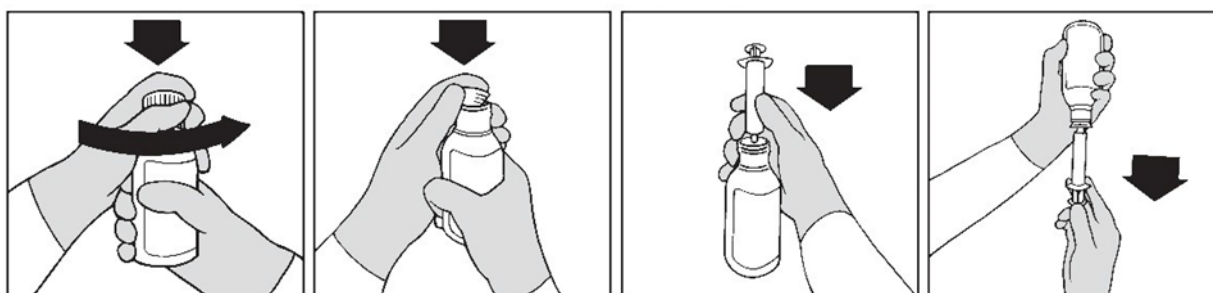
Manja štrcaljka od 3 ml, označena od 0,5 ml do 3 ml, namijenjena je za mjerenje doza koje su manje ili jednake količini od 3 ml. Trebali biste je upotrijebiti ako je ukupna količina koju morate uzeti manja ili jednaka 3 ml (svaka gradacija od 0,1 ml sadrži 10 mg hidroksikarbamida).

Veća štrcaljka od 10 ml, označena od 1 ml do 10 ml, namijenjena je za mjerenje doza koje su veće od 3 ml. Trebali biste je upotrijebiti ako je ukupna količina koju morate uzeti veća od 3 ml (svaka gradacija od 0,5 ml sadrži 50 mg hidroksikarbamida).

Ako ste roditelj ili njegovatelj koji daje lijek, operite ruke prije i nakon primjene doze. Proliveni lijek odmah obrišite. Kako bi se smanjio rizik od izloženosti, potrebno je nositi jednokratne rukavice prilikom rukovanja lijekom Xromi. Kako bi se mjehurići zraka sveli na najmanju moguću mjeru, nemojte tresti bočicu prije primjene doze.

Ako Xromi dođe u kontakt s kožom, očima ili nosom, to područje treba odmah temeljito oprati vodom i sapunom.

Prilikom upotrebe lijeka slijedite upute u nastavku:



1. Prije rukovanja lijekom Xromi navucite jednokratne rukavice.
2. Skinite zatvarač bočice (slika 1) i gurnite nastavak za bočicu čvrsto u vrh bočice te ga ostavite tamo za davanje budućih doza (slika 2).
3. Vrh štrcaljke za doziranje gurnite u otvor nastavka za bočicu (**slika 3**). **Liječnik ili ljekarnik savjetovat će Vas o tome koju štrcaljku upotrijebiti, od 3 ml ili od 10 ml štrcaljka kako biste dali točnu dozu.**
4. Okrenite bočicu naopako (slika 4).
5. Povucite klip štrcaljke prema natrag, tako da lijek iz bočice ulazi u štrcaljku. Povucite klip štrcaljke natrag do oznake na ljestvici koja odgovara propisanoj dozi (slika 4). Ako niste sigurni koliko lijeka povući u štrcaljku, uvijek potražite savjet svog liječnika ili medicinske sestre.
6. Okrenite bočicu u pravilan uspravni položaj i pažljivo izvucite štrcaljku iz nastavka, držeći štrcaljku za tijelo, a ne za klip.
7. Pažljivo stavite vrh štrcaljke u usta i usmjerite je prema unutrašnjoj strani obraza.
8. Polako i pažljivo potiskujte klip prema dolje kako biste lijek nježno uštrcali u unutrašnjost obraza i progutali ga. **NEMOJTE snažno potiskivati klip ili uštrcati lijek u stražnji dio usne šupljine ili u grlo jer to može izazvati gušenje.**
9. Izvadite štrcaljku iz usta.
10. Progutajte dozu oralne otopine i popijte malo vode, vodeći računa da nimalo lijeka ne ostane u ustima.
11. Vratite zatvarač na bočicu s tim da nastavak i dalje ostane na svom mjestu. Provjerite je li zatvarač čvrsto zatvoren.
12. Operite štrcaljku hladnom ili toplom vodom iz slavine i dobro je isperite. Držite štrcaljku pod vodom i nekoliko puta uvucite i izvucite klip kako biste bili sigurni da je unutrašnjost štrcaljke čista. Pustite da se štrcaljka potpuno osuši prije no što je ponovno upotrijebite za doziranje. Štrcaljku čuvajte na čistom mjestu zajedno s lijekom.

Prethodno navedene upute ponovite za svaku dozu, prema uputama liječnika ili ljekarnika.

#### **Ako uzmete više lijeka Xromi nego što ste trebali**

Ako uzmete više lijeka Xromi nego što ste trebali, odmah se obratite liječniku ili otiđite u bolnicu. Sa sobom ponesite ambalažu lijeka i ovu uputu o lijeku. Najčešći simptomi predoziranja lijekom Xromi su:

- crvenilo kože,
- bolnost (bol na dodir) i oticanje dlanova i tabana popraćeno ljuštenjem kože šaka i stopala,
- jaka pigmentacija kože (lokalne promjene boje),
- bolnost ili oticanje u ustima.

#### **Ako ste zaboravili uzeti Xromi**

Obavijestite svog liječnika. Nemojte uzeti dvostruku dozu kako biste nadoknadili zaboravljenu dozu.

#### **Ako prestanete uzimati Xromi**

Nemojte prestati uzimati lijek osim ako Vam to ne savjetuje liječnik. U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku ili ljekarniku.

#### **4. Moguće nuspojave**

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

**Ako primijetite bilo koju od sljedećih nuspojava, odmah se obratite liječniku ili otiđite u bolnicu.**



**Vrlo česte: mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba**

- Teška infekcija
- Vrućica ili zimica
- Umor i/ili bljedilo

**Česte: mogu se javiti u do 1 na 10 osoba**

- Neobjašnjive modrice (nakupljanja krvi ispod kože) ili krvarenje
- Rane (otvorene kožne infekcije) na koži

**Manje česte: mogu se javiti u do 1 na 100 osoba**

- Bilo kakvo žutilo bjeloočnica ili kože (žutica)

**Rijetke: mogu se javiti u do 1 na 1000 osoba**

- Ulkusi ili rane na nogama

**Vrlo rijetke: mogu se javiti u do 1 na 10 000 osoba**

- Upala kože koja uzrokuje crvene ljuskave mrlje i može se pojaviti zajedno s boli u zglobovima.

**Ostale nuspojave navedene su u tekstu koji slijedi. Obratite se svom liječniku ako ste zabrinuti zbog neke od tih nuspojava.**

**Vrlo česte: mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba**

- Izostanak ili mali broj spermija u sjemenoj tekućini (azoospermija ili oligospermija).

**Česte: mogu se javiti u do 1 na 10 osoba**

- Mučnina
- Glavobolja
- Omaglica
- Zatvor
- Zatamnjenje kože, noktiju i usta
- Suha koža
- Gubitak kose

**Manje česte: mogu se javiti u do 1 na 100 osoba**

- Izbijanje crvenih promjena na koži koje svrbe (osip)
- Proljev
- Povraćanje
- Upala ili nastajanje ranica usne šupljine
- Povišene vrijednosti enzima jetre

**Ostale nuspojave (učestalost nije poznata)**

- Izolirani slučajevi maligne bolesti krvnih stanica (leukemija)
- Rak kože u starijih bolesnika
- Bol u želudcu ili žgaravica
- Čir u probavnom sustavu
- Vrućica
- Izostanak menstrualnog ciklusa (amenoreja)
- Povećanje težine

- Niska razina vitamina D u krvi
- Niska razina magnezija u krvi
- Krvarenje

### **Prijavljivanje nuspojava**

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u [Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

### **5. Kako čuvati Xromi**

- Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece. Nehotično gutanje može biti smrtonosno za djecu.
- Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji i bočici iza oznake „EXP“. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.
- Nakon prvog otvaranja bočice, bacite sav neiskorišteni sadržaj nakon 12 tjedana.
- Čuvati u hladnjaku (2 °C – 8 °C)
- Držite bočicu čvrsto zatvorenu kako biste spriječili kvarenje lijeka i smanjili rizik od slučajnog izlijevanja.

Nikada nemojte nikakve lijekove baciti u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svojeg ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

### **6. Sadržaj pakiranja i druge informacije**

#### **Informacije Što Xromi sadrži**

Djelatna tvar je hidroksikarbamid. Jedan ml otopine sadrži 100 mg hidroksikarbamida.

Drugi sastojci su ksantanska guma, sukraloza (E955), aroma jagode, metilparahidroksibenzoat (E218), natrijev hidroksid i pročišćena voda. Pogledajte dio 2. „Xromi sadrži metilparahidroksibenzoat“.

#### **Kako Xromi izgleda i sadržaj pakiranja**

Xromi je bistra, bezbojna do blijedožuta oralna otopina. Isporučuje se u staklenim bočicama od 150 ml sa zatvaračem sigurnim za djecu. Svako pakiranje sadrži jednu bočicu, nastavak za bočicu i dvije štrcaljke za doziranje (štrcaljka graduirana do 3 ml i štrcaljka graduirana do 10 ml). Liječnik ili ljekarnik savjetovat će Vas o tome koju štrcaljku upotrijebiti ovisno o propisanoj dozi.

#### **Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet**

Nova Laboratories Ireland Limited

3. kat

Ulysses House

Foley Street, Dublin 1

D01 W2T2

Irska

#### **Proizvođač**

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

**Ova uputa je zadnji puta revidirana u**

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>.