

**PRILOGA I**  
**POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA**

## 1. IME ZDRAVILA

Xromi 100 mg/ml peroralna raztopina

## 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

1 ml raztopine vsebuje 100 mg hidroksikarbamida.

### Pomožne snovi z znanim učinkom

1 ml raztopine vsebuje 0,5 mg metilhidroksibenzoata.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

## 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

peroralna raztopina

Bistra, brezbarvna do blede rumena viskozna tekočina.

## 4. KLINIČNI PODATKI

### 4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Xromi je indicirano za preprečevanje vazookluzivnih zapletov pri bolnikih, starejših od 9 mesecev, ki imajo srpastocelični sindrom.

### 4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje s hidroksikarbamidom mora nadzirati zdravnik ali drug zdravstveni delavec, izkušen v obravnavanju bolnikov s srpastoceličnim sindromom.

#### Odmerjanje

Odmerjanje je treba določiti na podlagi bolnikove telesne mase (kg).

Običajni začetni odmerek hidroksikarbamida je 15 mg/kg na dan, običajni vzdrževalni odmerek pa je 20–25 mg/kg/dan. Največji dnevni odmerek je 35 mg/kg. Prva dva meseca po začetku zdravljenja je treba število vseh krvnih celic, vključno z diferencialno belo krvno sliko in številom retikulocitov, spremljati enkrat na mesec.

Ciljno absolutno število nevtrofilcev, ki bi ga bilo treba doseči, je 1.500–4.000/ $\mu$ l, pri čemer je treba število trombocitov ohraniti na  $> 80.000/\mu$ l. Če se pojavi nevtropenija ali trombocitopenija, je treba odmerjanje hidroksikarbamida začasno prekiniti in tedensko spremljati število vseh krvnih celic, vključno z diferencialno belo krvno sliko. Ko se krvna slika izboljša, je treba ponovno uvesti dnevni odmerek hidroksikarbamida, ki je za 5 mg/kg nižji od odmerka pred začetkom citopenije.

Če je na podlagi kliničnih in laboratorijskih izsledkov utemeljeno povečevanje odmerka, je treba ravnati na naslednji način:

- vsakih osem tednov je treba dnevni odmerek postopno povečati za 5 mg/kg,
- povečevanje odmerka se nadaljuje, dokler ni dosežena blaga mielosupresija (absolutno število nevtrofilcev je od 1.500/ $\mu$ l do 4.000/ $\mu$ l), in sicer do največjega dnevnega odmerka 35 mg/kg,
- pri prilagajanju odmerka je treba vsaj vsake štiri tedne spremljati število vseh krvnih celic, vključno z diferencialno belo krvno sliko in številom retikulocitov.

Ko je dosežen najvišji dovoljeni odmerek, mora biti vsake 2–3 mesece v laboratorijsko spremljanje varnosti vključeno število vseh krvnih celic, vključno z diferencialno belo krvno sliko, številom retikulocitov in številom trombocitov.

Spremljati je treba, ali vrednosti števila eritrocitov (RBC – red blood cells), povprečnega volumna eritrocita (MCV) in fetalnega hemoglobina (HbF) padajo ali so stabilne. Če se MCV in/ali HbF ne povečata, to ni znak za prekinitvev zdravljenja, če se bolnik klinično odziva (npr. manjša pogostnost bolečine ali manj hospitalizacij).

Klinični odziv na zdravljenje s hidroksikarbamidom se lahko pojavi šele po treh do šestih mesecih, zato je pred morebitno prekinitvijo jemanja zdravila zaradi neuspešnega zdravljenja (bodisi zaradi slabše adherence bodisi zaradi neodzivanja na zdravljenje) potrebno šestmesečno preskušanje najvišjega dovoljenega odmerka.

### Posebne populacije

#### *Starejši*

Starejši bolniki so lahko občutljivejši za mielosupresivne učinke hidroksikarbamida, zato morda potrebujejo nižje predpisane odmerke.

#### *Ledvična okvara*

Ker je ledvično izločanje glavna pot izločanja, je treba pri bolnikih z ledvično okvaro razmisliti o zmanjšanju odmerka hidroksikarbamida. Pri bolnikih z očistkom kreatinina (CrCl)  $\leq 60$  ml/min je treba začetni odmerek hidroksikarbamida znižati za 50 %. Pri teh bolnikih se priporoča natančno spremljanje krvnih parametrov (glejte poglavje 4.4).

Hidroksikarbamid se ne sme dajati bolnikom s hudo ledvično okvaro (CrCl  $< 30$  ml/min) (glejte poglavja 4.3, 4.4 in 5.2).

#### *Jetrna okvara*

Ni podatkov, ki bi podpirali posebno prilagajanje odmerka pri bolnikih z jetrno okvaro. Pri teh bolnikih se priporoča natančno spremljanje krvnih parametrov. Zaradi varnosti je hidroksikarbamid kontraindiciran pri bolnikih s hudo jetrno okvaro (glejte poglavji 4.3 in 4.4).

#### *Otroci, mlajši od 9 mesecev*

Varnost in učinkovitost hidroksikarbamida pri otrocih, mlajših od 9 mesecev še nista bili dokazani.

### Način uporabe

Zdravilo Xromi je namenjeno peroralni uporabi.

Za natančno odmerjanje predpisanega odmerka peroralne raztopine sta priloženi dve brizgi (3 ml in 10 ml). Priporočljivo je, da zdravstveni delavec svetuje bolniku ali skrbniku, katero brizgo naj uporabi, da odmeri pravilen volumen.

Manjša, 3-mililitrska brizga, označena z lestvico od 0,5 ml do 3 ml, je namenjena odmerjanju prostornine 3 ml ali manj. Ta brizga se priporoča za odmerke manjše ali enake 3 ml (vsako povečanje za 0,1 ml vsebuje 10 mg hidroksikarbamida).

Večja, 10-mililitrska brizga, označena z lestvico od 1 ml do 10 ml, je namenjena odmerjanju nad 3 ml. Ta brizga se priporoča za odmerke, ki so večji od 3 ml (vsako povečanje za 0,5 ml vsebuje 50 mg hidroksikarbamida).

Za odrasle osebe brez težav pri požiranju so lahko primernejše in priročajše trdne peroralne oblike zdravila.

Bolnik lahko vzame zdravilo Xromi med obrokom ali po njem v katerem koli delu dneva, vendar mora standardizirati način dajanja in čas jemanja zdravila.

Po vsakem odmerku zdravila Xromi je treba popiti vodo, da se doseže točen in enakomeren odmerek zdravila v želodcu.

## **4.3 Kontraindikacije**

Preobčutljivost za učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.  
Huda jetrna okvara (stopnje C po Child-Pughovi klasifikaciji).  
Huda ledvična okvara ( $CrCl < 30$  ml/min).  
Toksično območje mielosupresije, kot je opisano v poglavju 4.2.  
Dojenje (glejte poglavje 4.6).  
Nosečnost (glejte poglavje 4.6).  
Hkratna uporaba protiretrovirusnih zdravil pri okužbi z virusom HIV (glejte poglavji 4.4 in 4.5).

#### **4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi**

##### Supresija kostnega mozga

Pred zdravljenjem in večkrat med zdravljenjem je treba pridobiti celovito krvno sliko, vključno s preiskavo kostnega mozga, če je indicirana, ter ledvične in jetrne funkcije. Če je delovanje kostnega mozga zavrto, zdravljenja s hidroksikarbamidom ni dovoljeno začeti.

Redno je treba spremljati število vseh krvnih celic, vključno z diferencialno belo krvno sliko, številom retikulocitov in številom trombocitov (glejte poglavje 4.2).

Hidroksikarbamid lahko povzroči supresijo kostnega mozga; njena prva in najpogostejša manifestacija je navadno levkopenija. Trombocitopenija in anemija se pojavita manj pogosto in sta redko opaženi brez predhodne levkopenije. Depresija kostnega mozga je pogostejša pri bolnikih, ki so predhodno prejeli radioterapijo ali citotoksična kemoterapevtska zdravila za zdravljenje raka; pri teh bolnikih je treba hidroksikarbamid uporabljati previdno. Okrevanje po mielosupresiji je hitro, če se zdravljenje s hidroksikarbamidom prekine.

Nato se lahko zdravljenje s hidroksikarbamidom ponovno začne z nižjim odmerkom (glejte poglavje 4.2).

Pred začetkom zdravljenja s hidroksikarbamidom je treba hudo anemijo odpraviti s transfuzijo polne krvi. Če se anemija pojavi med zdravljenjem, jo je treba odpraviti brez prekinitve zdravljenja s hidroksikarbamidom. Nepravilnosti eritrocitov; megaloblastna eritropoeza, ki je samoomejujoča, se pogosto opazi zgodaj med zdravljenjem s hidroksikarbamidom. Morfološka sprememba je podobna perniciozni anemiji, vendar ni povezana s pomanjkanjem vitamina B<sub>12</sub> ali folne kisline. Makrocitoza lahko prikrije naključno pomanjkanje folne kisline; priporočljivo je redno določanje folne kisline v serumu. Hidroksikarbamid lahko tudi upočasnijo plazemski očistek železa in zmanjša stopnjo uporabe železa za nastajanje eritrocitov, vendar se zdi, da ne spremeni časa preživetja rdečih krvničk.

##### Drugo

Pri bolnikih, ki so bili v preteklosti zdravljeni z obsevanjem, se lahko pri uporabi hidroksikarbamida poslabša eritem po obsevanju.

##### Ledvična in jetrna okvara

Pri bolnikih s hujšo motnjo delovanja ledvic je treba hidroksikarbamid uporabljati previdno. Hidroksikarbamid lahko namreč povzroči hepatotoksičnost, zato je treba med zdravljenjem izvajati teste jetrnih funkcij.

Natančno je treba spremljati krvne parametre za okvaro ledvic in jeter ter zdravljenje s hidroksikarbamidom po potrebi prekiniti. Po potrebi je treba ponovno uvesti nižji odmerek hidroksikarbamida.

##### Bolniki, okuženi z virusom HIV

Hidroksikarbamid se pri okužbi z virusom HIV ne sme uporabljati v kombinaciji s protiretrovirusnimi zdravili, saj lahko pri bolnikih, okuženih z virusom HIV, povzroči neuspešno zdravljenje in toksičnosti (v nekaterih primerih s smrtnim izidom) (glejte poglavji 4.3 in 4.5).

##### Sekundarna levkemija in kožni rak

Pri bolnikih, ki se s hidroksikarbamidom dolgotrajno zdravijo zaradi mieloproliferativnih motenj, kot je policitemija, so poročali o sekundarni levkemiji. Ni znano, ali je levkemogeni učinek posledica hidroksikarbamida ali pa je povezan z bolnikovo osnovno boleznijo. Pri bolnikih, ki prejemajo

dolgotrajno zdravljenje s hidroksikarbamidom, so poročali o kožnem raku. Bolnikom je treba svetovati, naj kožo zaščitijo pred izpostavljenostjo soncu. Poleg tega si morajo bolniki med zdravljenjem in po prenehanju zdravljenja s hidroksikarbamidom sami pregledovati kožo, med rutinskimi kontrolnimi pregledi pa jih je treba pregledati glede sekundarnih malignomov.

#### Toksični kožni vaskulitisi

Pri bolnikih z mieloproliferativnimi motnjami so se med zdravljenjem s hidroksikarbamidom pojavili toksični kožni vaskulitisi, vključno z vaskulitičnimi ulkusi in gangreno. Tveganje za toksične vaskulitise se poveča pri bolnikih, ki so se prej zdravili ali se hkrati zdravijo z interferonom. Porazdelitev teh vaskulitičnih ulkusov po prstih in progresivno klinično vedenje periferne vaskulitične insuficience, ki povzroča infarkt prstov ali gangreno, sta se bistveno razlikovala od običajnih kožnih ulkusov, na splošno pripisanih hidroksikarbamidu. Zaradi morebitnih hudih kliničnih izidov kožnih vaskulitičnih ulkusov, o katerih so poročali pri bolnikih z mieloproliferativno boleznijo, je treba v primeru nastanka kožnih vaskulitičnih ulkusov zdravljenje s hidroksikarbamidom prekiniti.

#### Cepjenja

Hkratna uporaba hidroksikarbamida z živimi cepivi lahko okrepi razmnoževanje virusa cepiva in/ali poveča nekatere neželene učinke virusa cepiva, ker lahko zdravljenje s hidroksikarbamidom zavira normalni obrambni mehanizem. Cepjenje z živim cepivom lahko pri bolnikih, ki jemljejo hidroksikarbamid, povzroči hude okužbe. Bolnikov odziv protiteles na cepivo je lahko zmanjšan. Izogibati se je treba uporabi živih cepiv med zdravljenjem in še vsaj šest mesecev po zaključku zdravljenja ter se posvetovati s strokovnjakom (glejte poglavje 4.5).

#### Ulkusi na nogah

Pri bolnikih z ulkusi na nogah je treba hidroksikarbamid uporabljati previdno. Ulkusi na nogah so pogost zaplet pri srpastoceličnem sindromu, o njih pa so poročali tudi pri bolnikih, zdravljenih s hidroksikarbamidom.

#### Karcinogenost

Hidroksikarbamid je nedvoumno genotoksičen za širok spekter testnih sistemov. Domnevajo, da je hidroksikarbamid karcinogen za različne vrste (glejte poglavje 5.3).

#### Varno ravnanje z raztopino

Starši in skrbniki naj preprečijo stik hidroksikarbamida s kožo ali sluznico. Če raztopina pride v stik s kožo ali sluznico, jo takoj in temeljito umijte z milom in vodo (glejte poglavje 6.6).

#### Pomožne snovi

To zdravilo vsebuje metilparahidroksibenzoat (E218), ki lahko povzroči alergijske reakcije (tudi zapoznele).

### **4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij**

Predhodna ali hkratna radioterapija ali citotoksična terapija lahko okrepi mielosupresivno delovanje. Sočasna uporaba hidroksikarbamida in drugih mielosupresivnih zdravil ali radioterapije lahko poveča depresijo kostnega mozga, motnje prebavil ali mukozitis. Eritem, ki je posledica radioterapije, se lahko zaradi hidroksikarbamida poslabša.

Bolniki se ne smejo hkrati zdraviti s hidroksikarbamidom in protiretrovirusnimi zdravili (glejte poglavji 4.3 in 4.4).

Pri bolnikih, okuženih z virusom HIV, se je med zdravljenjem s hidroksikarbamidom in didanozinom, s stavudinom ali brez njega, pojavil pankreatitis s smrtnim izidom in z izidom, ki ni bil usoden. Med spremljanjem v obdobju trženja zdravila so pri bolnikih, ki so okuženi z virusom HIV in so se zdravili s hidroksikarbamidom in drugimi protiretrovirusnimi zdravili, poročali o smrti zaradi hepatotoksičnosti in odpovedi jeter. O jetrnih zapletih s smrtnim izidom so najpogosteje poročali pri bolnikih, ki so se zdravili s kombinacijo hidroksikarbamida, didanozina in stavudina.

Pri bolnikih, ki so okuženi z virusom HIV in so hidroksikarbamid prejemali v kombinaciji s protiretrovirusnimi zdravili, vključno z didanozinom, s stavudinom ali brez njega, so poročali o periferni nevropatiji, ki je bila v nekaterih primerih huda (glejte poglavje 4.4).

Pri bolnikih, zdravljenih s hidroksikarbamidom v kombinaciji z didanozinom, stavudinom in indinavirjem, so ugotovili mediano upadanja števila celic CD4 za približno 100/mm<sup>3</sup>.

Študije so pokazale, da hidroksikarbamid povzroča analitične motnje pri encimih (ureaza, urikaza in laktat-dehidrogenaza), ki se uporabljajo za ugotavljanje sečnine, sečne kisline in mlečne kisline, zato se pri bolnikih, zdravljenih s hidroksikarbamidom, pojavijo lažno povišane vrednosti.

### *Cepjenja*

Hkratna uporaba živih cepiv poveča tveganje za resne ali smrtne okužbe. Živa cepiva niso priporočljiva za imunsko ogrožene bolnike.

Hkratna uporaba hidroksikarbamida z živimi cepivi lahko okrepi razmnoževanje virusa v cepivu in/ali poveča neželene učinke virusa v cepivu, ker lahko zdravljenje s hidroksikarbamidom zavira normalni obrambni mehanizem. Cepljenje z živim cepivom lahko pri bolnikih, ki jemljejo hidroksikarbamid, povzroči hude okužbe. Bolnikov odziv protiteles na cepivo je lahko na splošno zmanjšan. Zdravljenje s hidroksikarbamidom in hkratno imunizacijo z živimi cepivi se sme izvesti le, če so koristi brez dvoma večje od morebitnih tveganj (glejte poglavje 4.4).

Pri bolnikih z mieloproliferativnimi motnjami so se med zdravljenjem s hidroksikarbamidom pojavili toksični kožni vaskulitisi, vključno z vaskulitičnimi ulkusi in gangreno. O teh toksičnih vaskulitidih so najpogosteje poročali pri bolnikih, ki so bili v preteklosti ali v času terapije zdravljeni z interferonom (glejte poglavje 4.4).

## **4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje**

### Ženske v rodni dobi/kontracepcija pri moških in ženskah

Zdravila, ki vplivajo na sintezo DNA, kot je hidroksikarbamid, so lahko močne mutagene učinkovine. O tej možnosti je treba temeljito premisliti, preden se to zdravilo daje bolnikom in bolnicam, ki razmišljajo o spočetju otroka.

Bolnikom in bolnicam je treba svetovati, naj pred in med zdravljenjem s hidroksikarbamidom uporabljajo kontracepcijo.

### Nosečnost

Študije na živalih so pokazale vpliv na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3). Bolnice, ki se zdravijo s hidroksikarbamidom, je treba opozoriti na tveganje za plod.

Podatki o uporabi hidroksikarbamida pri nosečnicah so omejeni.

Če se hidroksikarbamid da nosečnici, lahko škoduje plodu. Zato se ne sme dajati nosečim bolnicam.

Bolnice oziroma bolniki, ki želijo spočeti otroka, morajo zdravljenje prekiniti od 3 do 6 mesecev, preden bi lahko prišlo do spočetja.

Bolniku oziroma bolnici je treba naročiti, naj v primeru suma na nosečnost o tem nemudoma obvesti zdravnika.

### Dojenje

Hidroksikarbamid se izloča v materino mleko. Zaradi možnih resnih neželenih učinkov na dojene otroke je treba med jemanjem hidroksikarbamida dojenje prekiniti.

### Plodnost

Zdravljenje lahko vpliva na plodnost pri moških. Pri ljudeh so opazili zelo pogoste reverzibilne primere oligospermije in azospermije, čeprav sta ti bolezni povezani tudi z osnovno boleznijo. Pri podganjih samcih so opazili škodljiv vpliv na plodnost (glejte poglavje 5.3). Zdravstveni delavci morajo bolnike pred začetkom terapije obvestiti o možnosti shranjevanja sperme (krioprezervacija).

#### **4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev**

Hidroksikarbamid ima blag vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Bolnikom je treba odsvetovati vožnjo ali upravljanje strojev, če se med jemanjem hidroksikarbamida počutijo omotične.

#### **4.8 Neželeni učinki**

Varnostni profil hidroksikarbamida pri srpastoceličnem sindromu je bil ugotovljen v kliničnih preskušanjih in potrjen v dolgotrajnih kohortnih študijah, pri katerih je sodelovalo do 1935 odraslih in otrok, starejših od 9 mesecev.

##### Povzetek varnostnega profila

Najpomembnejši toksični učinek hidroksikarbamida je supresija kostnega mozga; povezana je z odmerkom. Pri nižjih odmerkih so pri bolnikih s srpastoceličnim sindromom pogosto poročali o blagih, prehodnih in reverzibilnih citopenijah, kar je glede na farmakologijo hidroksikarbamida skladno s pričakovanji.

Hidroksikarbamid vpliva na spermatogenezo, zato zelo pogosto poročajo o oligospermiji in azospermiji.

Drugi pogosti neželeni učinki vključujejo tudi navzeo, zaprtost, glavobol in omotico.

Neželeni učinki, ki vplivajo na kožo in podkožje, kot so temnenje kože nohtne posteljice, suha koža, kožni ulkusi in alopecija, se običajno pojavijo po več letih dolgotrajne vsakodnevne vzdrževalne terapije. Redko so poročali o ulkusih na nogah, zelo redko pa o sistemskem eritematoznem lupusu.

Obstaja tudi veliko tveganje za levkemijo, pri starejših bolnikih pa za kožnega raka, čeprav pogostnost ni znana.

##### Preglednica z neželenimi učinki

Seznam je razčlenjen glede na organski sistem, imena, ki jih predpisuje MedDRA, in pogostnost, pri čemer so bile uporabljene naslednje pogostnosti: zelo pogosti ( $\geq 1/10$ ), pogosti ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), občasni ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ), redki ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ), zelo redki ( $< 1/10.000$ ) in neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

*Preglednica 1: Neželeni učinki*

<b>Organski sistem</b>	<b>Pogostnost</b>	<b>Neželeni učinki</b>
Benigne, maligne in neopredeljene novotvorbe (vključno s cistami in polipi)	neznana pogostnost	levkemija, kožni rak (pri starejših bolnikih)
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	zelo pogosti	depresija kostnega mozga, vključno z nevtropenijo (< 1.500/ $\mu$ l), retikulocitopenijo (< 80.000/ $\mu$ l), makrocitozo
	pogosti	trombocitopenija (< 80.000/ $\mu$ l), anemija (hemoglobin < 4,5 g/dl)
Presnovne in prehranske motnje	neznana pogostnost	pridobivanje telesne mase, pomanjkanje vitamina D
Bolezni živčevja	pogosti	glavobol, omotica
Žilne bolezni	Neznana pogostnost	krvavitve
Bolezni prebavil	pogosti	navzea, zaprtost
	občasni	stomatitis, driska, bruhanje
	neznana pogostnost	prebavne motnje, gastrointestinalna razjeda, huda hipomagneziemija
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	občasni	zvišane vrednosti jetrnih encimov, hepatotoksičnost
Bolezni kože in podkožja	pogosti	kožni ulkus, oralna hiperpigmentacija ter hiperpigmentacija nohtov in kože, suha koža, alopecija
	občasni	izpuščaj
	redki	ulkusi na nogah
	zelo redki	sistemske in kožne eritematozne lupus
Motnje reprodukcije in dojk	zelo pogosti	oligospermija, azospermija
	neznana pogostnost	amenoreja
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	neznana pogostnost	zvišana telesna temperatura

Opis izbranih neželenih učinkov

V primeru supresije kostnega mozga pride do hematološkega okrevanja običajno v dveh tednih od prekinitve jemanja hidroksikarbamida. Priporoča se postopno titriranje odmerka za preprečitev hujše supresije kostnega mozga (glejte poglavje 4.2).

Makrocitoza, ki je posledica hidroksikarbamida, ni odvisna od vitamina B<sub>12</sub> ali folne kisline. Pogosto opažena anemija je v glavnem posledica okužbe s parvovirusom, sekvestracije vranice ali jeter, ali ledvične okvare.



Pridobivanje telesne mase, opaženo med zdravljenjem s hidroksikarbamidom, je lahko posledica splošnega izboljšanja počutja.

Oligospermija in azospermija, ki ju povzroči hidroksikarbamid, sta na splošno reverzibilni, vendar ju je treba upoštevati, kadar obstaja želja po očetovstvu (glejte poglavje 5.3). Ti motnji sta prav tako povezani z osnovno boleznijo.

#### Pediatrična populacija

Pogostnost, vrsta in resnost neželenih učinkov pri otrocih naj bi bile podobne kot pri odraslih. Podatki iz opazovalne študije hidroksikarbamida (ESCORT-HU) pri velikem številu bolnikov (n = 1906) s srpastoceličnim sindromom so pokazali, da pri bolnikih, starih od 2 do 10 let, obstaja večje tveganje za nevtropenijo in manjše tveganje za suho kožo, alopecijo, glavobol in anemijo. Pri bolnikih, starih od 10 do 18 let, je bilo tveganje za suho kožo, kožne ulkuse, alopecijo, povečanje telesne mase in anemijo manjše kot pri odraslih.

Podatki o varnosti pri otrocih, mlajših od dveh let, so omejeni. V preskušanju BABY HUG, dvojno slepi, multicentrični, randomizirani, kontrolirani študiji faze III pri dojenčkih, starih od 9 do 18 mesecev, so primerjali fiksni zmerni odmerek hidroksikarbamida 20 mg/kg/dan s placebom (Wang et al. 2011). Blaga do zmerna nevtropenija (absolutno število nevtrofilcev [ANC] 500–1249/ $\mu$ l) se je pogosteje pojavila v skupini s hidroksikarbamidom; 107-krat pri 45 udeležencih v primerjavi s 34-krat pri 18 udeležencih v skupini s placebom. Zaradi ponavljajoče se ali dolgotrajne nevtropenije so pri devetih udeležencih dolgoročno zmanjšali odmerek (na 17,5 mg/kg na dan) v skupini s hidroksikarbamidom in pri petih udeležencih v skupini s placebom (p = 0,20). Pri dojenčkih, zdravljenih s hidroksikarbamidom, ni bilo pomembnih razlik v primerjavi z dojenčki, zdravljenimi s placebom, glede pogostnosti hude nevtropenije (ANC < 500/ $\mu$ l), trombocitopenije (število trombocitov < 80.000/ $\mu$ l), anemije (hemoglobin < 7 g/dl), retikulocitopenije (absolutno število retikulocitov < 80.000/ $\mu$ l) ali nenormalnih rezultatov testov jetrnih funkcij (alanin aminotransferaza > 150 enot/l ali bilirubin > 10 mg/dl).

Varnost zdravila Xromi je bila ocenjena pri 32 otrocih, starih od 9 mesecev do 18 let, s srpastocelično anemijo v enokraki, odprti, prospektivni, multicentrični, farmakokinetični študiji varnosti in učinkovitosti (študija HUPK). Skupno število neželenih učinkov, povezanih s hidroksikarbamidi, je bilo 28 (8,3 %) pri 9 bolnikih (28 %). Prevladovala je hematološka toksičnost z 21 poročili (75 %) o citopenijah, sledile so bolezni kože in podkožja (5 poročil; 18 %). V starostni skupini od 9 mesecev do 2 let je bilo 19 povezanih dogodkov (29,2 %), kar je večji delež v primerjavi s skupino od 2 do 6 let (5 dogodkov; 3,4 %) in skupino od 6 do 16 let (4 dogodki; 3,2 %). Citopenije, o katerih so poročali, so bile običajno izolirane, prehodne in benigne.

Dolgoročna varnost hidroksikarbamida, ki se je začel uporabljati pri otrocih, mlajših od 2 let, trenutno ni znana.

#### Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

## **4.9 Preveliko odmerjanje**

### Simptomi

Pri bolnikih, ki so prejeli hidroksikarbamid v nekajkrat višjih odmerkih od priporočenega, so poročali o akutni mukokutani toksičnosti. Opazili so občutljivost, vijolični eritem, edeme na dlaneh in podplatih, ki jim sledi luščenje rok in stopal, hudo generalizirano hiperpigmentacijo kože in hud akutni stomatitis.

Pri bolnikih s srpastoceličnim sindromom so v posameznih primerih prevelikega odmerjanja hidroksikarbamida z 2-krat do 10-krat večjim odmerkom od predpisanega (do 8,57-krat večji odmerek od največjega priporočenega odmerka 35 mg/kg/dan), poročali o hudi depresiji kostnega mozga.

Priporočljivo je spremljati krvno sliko več tednov po prevelikem odmerjanju, ker je okrevanje lahko zapoznelo.

### Zdravljenje

Takojšnje zdravljenje obsega gastrično lavažo, ki ji po potrebi sledi podporna terapija za kardiorespiratorni sistem. Vsaj tri tedne je treba nadzirati bolnikove vitalne funkcije, kemično sestavo krvi in urina, delovanje ledvic in jeter ter število vseh krvnih celic. Potrebno je lahko daljše nadziranje. Po potrebi se opravi transfuzija krvi.

## **5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodinamične lastnosti**

Farmakoterapevtska skupina: zdravila z delovanjem na novotvorbe, druga zdravila z delovanjem na novotvorbe, oznaka ATC: L01XX05.

#### Mehanizem delovanja

Hidroksikarbamid je peroralno aktivno zdravilo z delovanjem na novotvorbe.

Čeprav njegov mehanizem delovanja še ni jasno opredeljen, se predvideva, da deluje tako, da posega v sintezo DNA, ker deluje kot inhibitor ribonukleotid-reduktaze, ne da bi posegal v sintezo ribonukleinske kisline ali beljakovin.

Eden od mehanizmov delovanja hidroksikarbamida je zvišanje koncentracije HbF pri bolnikih s srpastoceličnim sindromom. HbF ovira polimerizacijo HbS (srpastega hemoglobina) in tako preprečuje nastanek srpaste oblike rdeče krvničke. Pri vseh kliničnih študijah so po uporabi hidroksikarbamida opazili znaten porast HbF v primerjavi z izhodiščem.

V zadnjem času se je pokazalo, da je hidroksikarbamid povezan z nastajanjem dušikovega oksida, kar kaže na to, da dušikov oksid spodbuja proizvodnjo cikličnega gvanozinmonofosfata (cGMP), ki nato aktivira protein-kinazo in poveča nastajanje HbF. Drugi znani farmakološki učinki hidroksikarbamida, ki utegnejo prispevati k njegovim koristnim učinkom pri srpastoceličnem sindromu, so znižanje števila nevtrofilcev, boljša deformabilnost srpastih celic in spremenjena adhezijo rdečih krvničk na endotel.

#### Klinična učinkovitost in varnost

Dokazi o učinkovitosti hidroksikarbamida pri zmanjševanju vazookluzivnih zapletov pri otrocih, starejših od 9 mesecev, ki imajo srpastocelični sindrom, so bili pridobljeni v petih randomiziranih kontroliranih preskušanjih (Charache *et al* 1995 [študija MSH]; Jain *et al* 2012, Ferster *et al* 1996; Ware *et al* 2015 [TWiTCH] in Wang *et al* 2011 [BABY HUG] ). Poleg tega so ugotovitve navedenih ključnih študij podprte z opazovalnimi študijami, vključno z nekaterimi dolgoročnimi kontrolnimi pregledi.

#### *Multicentrična študija hidroksikarbamida pri srpastocelični anemiji (MSH)*

Študija hidroksikarbamida (MHS) je bila multicentrična, randomizirana in dvojno slepa študija, v kateri so pri odraslih s srpastoceličnim sindromom (samo genotip HbSS) hidroksikarbamid primerjali s placebom s ciljem zmanjšanja pogostnosti bolečih kriz. Randomiziranih je bilo skupno 299 udeležencev; 152 jih je prejelo hidroksikarbamid in 147 ujemajoči se placebo. Odmerek hidroksikarbamida je bil najprej majhen (15 mg/kg na dan), nato pa se je povečeval v 12-tedenskih intervalih za 5 mg/kg na dan, dokler ni bila dosežena blaga depresija kostnega mozga, kar se je lahko ocenilo z nevtropenijo ali trombocitopenijo. Ko so se krvne slike izboljšale, se je ponovno začelo zdravljenje z dnevnim odmerkom, ki je bil za 2,5 mg/kg manjši od toksičnega odmerka. Med skupino, ki je prejela hidroksikarbamid, in skupino, ki je prejela placebo, je bila statistično pomembna razlika glede povprečnega števila letnih kriz (vse krize): povprečna razlika -2,80 (95-odstotni interval zaupanja: od -4,74 do -0,86) ( $p = 0,005$ ) in glede kriz, v katerih je bila potrebna hospitalizacija: povprečna razlika -1,50 (95-odstotni interval zaupanja: od -2,58 do -0,42) ( $p = 0,007$ ).

Študija je pokazala tudi podaljšanje povprečnega časa od začetka zdravljenja do prve boleče krize (2,76 meseca v skupini, ki je prejela hidroksikarbamid, v primerjavi z 1,35 meseca v skupini, ki je

prejemala placebo ( $p = 0,014$ )), druge boleče krize (6,58 meseca v skupini, ki je prejela hidrosikarbamid, v primerjavi s 4,13 meseca v skupini, ki je prejela placebo ( $p < 0,0024$ )) in tretje boleče krize (11,9 meseca v skupini, ki je prejela hidrosikarbamid, v primerjavi s 7,04 meseca v skupini, ki je prejela placebo ( $p = 0,0002$ )).

V skupini, ki je prejela hidrosikarbamid, se je v primerjavi s skupino, ki je prejela placebo, zmanjšala tudi pogostnost akutnega sindroma bolečine v prsih; RR 0,44 (95-odstotni interval zaupanja: od 0,28 do 0,68) ( $p < 0,001$ ). Podobno se je zmanjšalo število transfuzij krvi, tj. nadomestila za življenjsko nevarno bolezen. Hidrosikarbamid v primerjavi s placebom ni zmanjšal stopnje sekvestracije jeter ali vranice.

Študija MSH je v skladu z mehanizmom delovanja hidrosikarbamida prav tako pokazala statistično pomembno zvišanje ravni HbF (povprečna razlika 3,9 % (95-odstotni interval zaupanja: od 2,69 do 5,11 ( $p < 0,0001$ )) in hemoglobina (povprečna razlika 0,6 g/dl (95-odstotni interval zaupanja: od 0,28 do 0,92,  $p < 0,0014$ )) ter zmanjšanje števila hemolitičnih označevalcev v skupini, ki se je zdravila s hidrosikarbamidom. Študija MSH je pokazala, da se je v skupini, ki je prejela hidrosikarbamid, v primerjavi s skupino, ki je prejela placebo, povečala hematološka toksičnost, zaradi katere je bilo treba zmanjšati odmerek, vendar ni bilo nobenih okužb, povezanih z nevtropenijo, ali krvavitev zaradi trombocitopenije.

### Pediatrična populacija

#### *Navzkrižna primerjava s placebom (Ferster et al 1996)*

Randomizirana navzkrižna študija je bila opravljena na 25 otrocih in mlajših polnoletnih oseb (starostna skupina: od 2 do 22 let) s homoziotno spastocelično anemijo in resnimi kliničnimi manifestacijami (opredeljenimi kot > 3 vazookluzivne krize letno pred sodelovanjem v študiji in/ali z zgodovino kapi, akutnega sindroma bolečine v prsih, ponavljajočih se kriz brez prostega intervala ali sekvestracije vranice). Primarno merilo rezultatov v študiji sta bila število in trajanje hospitalizacij. Bolniki so bili naključno razvrščeni in so najprej šest mesecev prejeli hidrosikarbamid in nato še šest mesecev placebo, ali pa so najprej šest mesecev prejeli placebo in nato še šest mesecev hidrosikarbamid. Začetni dnevni odmerek hidrosikarbamida je bil 20 mg/kg. Dnevni odmerek se je zvišal na 25 mg/kg, če je bila sprememba HbF po dveh mesecih < 2 %. Odmerek se je v primeru toksičnosti za kostni mozeg zmanjšal za 50 %.

Študija je pokazala, da 16 od 22 bolnikov (73 %) med zdravljenjem s hidrosikarbamidom ni potrebovalo nobene hospitalizacije zaradi bolečinskih epizod, medtem ko v skupini, ki se je zdravila s placebom, hospitalizacije niso potrebovali le 3 od 22 bolnikov (14 %). Poleg tega se je zmanjšalo povprečno število dni bivanja v bolnišnici; 5,3 dneva v skupini, ki je prejela hidrosikarbamid, in 15,2 dneva v skupini, ki je prejela placebo. V študiji niso poročali o smrtnih primerih. V skupini, ki je prejela hidrosikarbamid, so poročali o zvišanju ravni HbF in zmanjšanju absolutnega števila nevtrofilcev. Podobno se je v skupini, ki se je šest mesecev zdravila s hidrosikarbamidom, bistveno zvišala raven hemoglobina in povečal povprečni volumen eritrocita, medtem ko se je število trombocitov in belih krvničk (WBC – white blood cells) bistveno zmanjšalo. Rezultati te študije so predstavljeni v spodnjih preglednicah 2 in 3.

*Preglednica 2: Število hospitalizacij in število dni v bolnišnici glede na zdravljenje (obe obdobji skupaj) (Ferster et al 1996)*

	<b>Hidrosikarbamid (n = 22)</b>	<b>Placebo (n = 22)</b>
<b>Število hospitalizacij</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>Število dni v bolnišnici</b>			
	0	16	3
	1–10	2	13
	> 10	4	6
<b>Razpon</b>		0–19	0–104

*Preglednica 3: Povprečne hematološke vrednosti pred šestmesečnim zdravljenjem s hidrosikarbamidom in po njem (Ferster et al 1996)*

	<b>Pred zdravljenjem s hidrosikarbamidom (povprečje ± standardni odklon)</b>	<b>Po zdravljenju s hidrosikarbamidom (povprečje ± standardni odklon)</b>	<b>P-vrednost</b>
<b>Hemoglobin (Hb) (g/dl)</b>	8,1 ± 0,75	8,5 ± 0,83	neznačilna
<b>MCV (fl)</b>	85,2 ± 9,74	95,5 ± 11,57	< 0,001
<b>Povprečna koncentracija hemoglobina v eritrocitu (MCHC) (%)</b>	33,0 ± 2,08	32,3 ± 1,12	neznačilna
<b>Trombociti (× 10<sup>9</sup>/l)</b>	443,2 ± 189,1	386,7 ± 144,6	neznačilna
<b>WBC (× 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

*Nizek fiksni odmerek hidrosikarbamida pri otrocih s srpastoceličnim sindromom (Jain et al 2012)*

V randomizirani, dvojno slepi, s placebom kontrolirani študiji v terciarni bolnišnici v Indiji so 60 otrok (starih 5–18 let), ki so na leto imeli tri ali več transfuzije krvi ali vazookluzivne krize, zaradi katerih je bila potrebna hospitalizacija, randomizirali za prejemanje fiksnega dnevnega odmerka 10 mg/mg hidrosikarbamida (n = 30) ali ujemajočega se placeba (n = 30). Primarni rezultat je bilo zmanjšanje pogostosti vazookluzivnih kriz na bolnika na leto. Sekundarni rezultati so vključevali manj pogoste transfuzije krvi in hospitalizacije ter zvišanje ravni HbF.

Po 18 mesecih zdravljenja se je število vazookluzivnih kriz v skupini, ki je prejela hidrosikarbamid, bistveno razlikovalo od števila teh kriz v skupini, ki je prejela placebo; povprečna razlika –9,60 (95-odstotni interval zaupanja: od –10,86 do –8,34) (p < 0,00001). Prav tako sta se bistveno razlikovali število transfuzij krvi v skupini, ki je prejela hidrosikarbamid, in število transfuzij v skupini, ki je prejela placebo; povprečna razlika –1,85 (95-odstotni interval zaupanja: od –2,18 do –1,52) (p < 0,00001), število hospitalizacij, povprečna razlika –8,89 (95-odstotni interval zaupanja: od –10,04 do –7,74) (p < 0,00001), in trajanje hospitalizacije, povprečna razlika –4,00 dneva (95-odstotni interval zaupanja: od –4,87 do –3,13) (p < 0,00001). Rezultati so predstavljeni v preglednici 4.

Študija je v skupini, ki je prejela hidrosikarbamid, prav tako pokazala statistično pomembno zvišanje ravni HbF in Hb ter zmanjšanje števila hemolitičnih označevalcev.

*Preglednica 4: Primerjava števila kliničnih dogodkov pred posredovanjem in po njem v skupinah, ki sta jemali hidrosikarbamid oziroma placebo*

Število primerov/bolnikov/leto	Hidroksikarbamid		Placebo		P-vrednost <sup>1</sup>	P-vrednost <sup>2</sup>
	Prej	Po 18 mesecih	Prej	Po 18 mesecih		
Vazookluzivne krize	12,13 ± 8,56	0,6 ± 1,37	11,46 ± 3,01	10,2 ± 3,24	0,10	< 0,001
Transfuzije krvi	2,43 ± 0,69	0,13 ± 0,43	2,13 ± 0,98	1,98 ± 0,82	0,25	< 0,001
Hospitalizacije	10,13 ± 6,56	0,70 ± 1,28	9,56 ± 2,91	9,59 ± 2,94		< 0,001

<sup>1</sup>. P-vrednost je za primerjavo med skupinama s hidroksikarbamidom oziroma placebom v izhodišču.

<sup>2</sup>. P-vrednost je za primerjavo med skupinama s hidroksikarbamidom oziroma placebom pri 18 mesecih.

*Učinkovitost in varnost pri dojenčkih (študija BABY HUG)* BABY HUG je bila dvojno slepa, multicentrična, randomizirana, s placebom nadzorovana študija faze III pri dojenčkih, starih od 9 do 18 mesecev. Preiskovanci so dve leti prejeli peroralni tekoči hidroksikarbamid 20 mg/kg/dan brez stopnjevanja ali placebo. Dojenčke so sprva spremljali vsaka 2 tedna za neželene učinke in laboratorijske toksičnosti, dokler ni bilo prenašanje odmerka potrjeno, nato pa vsake 4 tedne. Primarna opazovana dogodka v študiji sta bila delovanje vranice (kvalitativen privzem pri slikanju vranice z <sup>99m</sup>Tc) in delovanje ledvic (stopnja glomerulne filtracije z očiščeno <sup>99m</sup>Tc-DTPA). Dodatne ocene so vključevale krvno sliko, HbF, kemijske profile, biomarkerje delovanja vranice, osmolalnost urina, nevrološki razvoj, ultrazvočne preiskave TCD, rast in mutagenost. Hidroksikarbamid je prejelo 96 oseb, placebo pa 97 oseb; 86 % jih je zaključilo študijo.

V zvezi s primarnimi opazovanimi dogodki se je pri 19 od 70 bolnikov v skupini s hidroksikarbamidom ob zaključku zmanjšalo delovanje vranice v primerjavi z 28 od 74 bolnikov v skupini s placebom, razlika v povprečnem povečanju stopnje glomerulne filtracije DTPA v skupini s hidroksikarbamidom v primerjavi s skupino s placebom pa je bila 2 ml/min na 1,73 m<sup>2</sup>. V povezavi s sekundarnimi opazovanimi dogodki so opazili naslednje: 177 primerov bolečine pri 62 bolnikih v skupini s hidroksikarbamidom v primerjavi s 375 primeri pri 75 bolnikih v skupini s placebom in 24 primerov daktilitisa pri 14 bolnikih v skupini s hidroksikarbamidom v primerjavi s 123 primeri pri 42 bolnikih v skupini s placebom. Hemoglobin in fetalni hemoglobin sta se v skupini s hidroksikarbamidom v primerjavi s skupino s placebom povečala, medtem ko se je število levkocitov zmanjšalo. Razlika v opazovanih dogodkih med skupinami ni bila statistično pomembna. Toksičnost je vključevala blago do zmerno nevtropenijo.

#### *Primarna preventiva kapi (študija TWiTCH)*

Transkranični Doppler (TCD – Transcranial Doppler) s hidroksikarbamidom namesto transfuzijami (TWiTCH) je bilo multicentrično, randomizirano klinično preskušanje faze III, ki ga je financiral ameriški nacionalni inštitut za srce, pljuča in kri (NHLBI) in v katerem so 24 mesečno standardno zdravljenje (mesečne infuzije krvi) primerjali z alternativnim zdravljenjem (hidroksikarbamid) pri 121 otrocih, starih 4–16 let, s srpastoceličnim sindromom in abnormalnimi hitrostmi TCD ( $\geq 200$  cm/s), ki so vsaj 12 mesecev prejeli redne transfuzije in niso imeli hude vaskulopatije, klinično dokumentirane kapi ali prehodnega ishemičnega napada. Primarni cilj te študije je bil preveriti, ali bi lahko hidroksikarbamid po prvotnem obdobju transfuzij ohranjal hitrosti TCD enako učinkovito kot redne transfuzije krvi.

Bolniki, ki so bili zdravljeni s standardno terapijo (n = 61), so še naprej prejeli mesečne transfuzije krvi za ohranjanje 30 % HbS ali manj, medtem ko so bolniki, ki so bili zdravljeni z alternativno terapijo (n = 60) in so transfuzije krvi prejeli povprečno 4,5 leta ( $\pm 2,8$ ), začeli peroralno prejemati dnevni odmerek hidroksikarbamida 20 mg/kg, ki se je stopnjeval do najvišjega dovoljenega odmerka za posameznika. V tej študiji je bilo uporabljeno preskušanje neinferiornosti s primarno končno točko hitrosti TCD pri 24 mesecih, pri čemer so se preverjale osnovne (vhodne) vrednosti. Delež neinferiornosti je bil 15 cm/s. Pri prvi načrtovani vmesni analizi se je pokazala neinferiornost, zato je naročnik končal študijo. Končni hitrosti TCD, ki sta temeljili na modelu, sta bili 143 cm/s (95-odstotni interval zaupanja: 140–146) pri otrocih, ki so prejeli standardne transfuzije, in 138 cm/s (95-odstotni interval zaupanja: 135–142) pri tistih, ki so prejeli hidroksikarbamid, razlika med njima je bila 4,54 cm/s (95-odstotni interval zaupanja: 0,10–8,98). Izpolnjeni sta bili neinferiornost ( $p = 8,82 \times 10^{-16}$ ) in naknadna superiornost ( $p = 0,023$ ). Med zdravljenima skupinama ni bilo razlik glede življenjsko nevarnih nevroloških dogodkov. Preobremenitev z železom se je bolj izboljšala v skupini, ki je prejela hidroksikarbamid, kot v skupini, ki je prejela transfuzije, in sicer z večjo

povprečno spremembo serumskega feritina ( $-1.805$  proti  $-38$  ng/ml;  $p < 0,0001$ ) in koncentracijo železa v jetrih (povprečno =  $-1,9$  mg/g proti  $+2,4$  mg/g suhe teže jeter;  $p = 0,0011$ ).

## 5.2 Farmakokinetične lastnosti

### Absorpcija

Po peroralni uporabi se hidroksikarbamid brez težav absorbira iz gastrointestinalnega trakta. Največje koncentracije v plazmi se dosežejo v dveh urah, po 24 urah pa so koncentracije v serumu praktično enake nič. Biološka uporabnost je pri bolnikih z rakom popolna ali skoraj popolna.

Po peroralni uporabi peroralne raztopine hidroksikarbamida pri otrocih, starih od 6 mesecev do 18 let, s srpastoceličnim sindromom, se največje koncentracije v plazmi dosežejo v 0 do 2 urah. Povprečne največje koncentracije v plazmi in vrednosti AUC se povečujejo sorazmerno z večanjem odmerka.

V primerjalni študiji biološke uporabnosti pri zdravih odraslih prostovoljcih ( $n = 28$ ) je bilo dokazano, da je 500 mg peroralne raztopine hidroksikarbamida bioekvivalentnih referenčni 500-miligramski kapsuli, in sicer tako glede najvišje koncentracije kot površine pod krivuljo. Čas, v katerem je bila najvišja koncentracija dosežena s peroralno raztopino hidroksikarbamida, je bil statistično bistveno krajši v primerjavi z referenčno 500-miligramsko kapsulo (0,5 proti 0,75 ure,  $p = 0,0467$ ), kar kaže na hitrejšo absorpcijo.

V študiji pri otrocih s srpastoceličnim sindromom so bili rezultati glede površine pod krivuljo, najvišje koncentracije in razpolovnega časa pri tekoči farmacevtski obliki podobni rezultatom pri kapsulah. Največja razlika v farmakokinetičnem profilu je bil trend v smeri krajšega časa, v katerem se najvišja koncentracija doseže po zaužitju tekočine, v primerjavi s časom po zaužitju kapsule, vendar ta razlika ni bila statistično pomembna (0,74 proti 0,97 ure,  $p = 0,14$ ).

### Porazdelitev

Hidroksikarbamid se hitro porazdeli po telesu, vstopa v cerebrospinalno tekočino, se pojavi v peritonealni tekočini in ascitesu ter se zbira v levkocitih in eritrocitih. Ocenjeni volumen porazdelitve hidroksikarbamida je približno enak celotni količini vode v telesu. Volumen porazdelitve po peroralnem odmerjanju hidroksikarbamida je približno enak celotni količini vode v telesu: pri odraslih so poročali o vrednostih 0,48–0,90 l/kg, pri otrocih pa so poročali o populacijski oceni 0,7 l/kg. Obseg vezave hidroksikarbamida na beljakovine ni znan.

### Biotransformacija

Kaže, da so presnovki nitroksil, ustrezna karboksilna kislina in dušikov oksid. Izkazalo se je, da je presnovek hidroksikarbamida tudi sečnina. Hidroksikarbamid se pri 30, 100 in 300  $\mu\text{m}$  s sistemom citokroma P450 jetrnih mikrosomov *in vitro* ne presnavlja. Hidroksikarbamid v koncentracijah od 10 do 300  $\mu\text{m}$  ne spodbuja dejavnosti ATPaze rekombinantnega humanega P-glikoproteina (P-gp) *in vitro*, kar kaže na to, da hidroksikarbamid ni substrat P-gp. Zato v primeru sočasnega dajanja s snovmi, ki so substrati citokromov P450 ali P-gp, ni pričakovati medsebojnega delovanja.

### Izločanje

Celotni telesni očistek hidroksikarbamida pri odraslih bolnikih s srpastoceličnim sindromom je 0,17 l/h/kg. Zadevna vrednost pri otrocih je bila podobna, in sicer 0,22 l/h/kg.

Znaten delež hidroksikarbamida izločijo nepravilni (predvsem jetrni) mehanizmi. Pri odraslih so poročali, da izmerjeno nespremenjeno zdravilo v urinu znaša približno 37 % peroralnega odmerka, če ledvice normalno delujejo. Pri otrocih je delež nespremenjenega hidroksikarbamida, ki se je izločil v urin, znašal približno 50 %.

Pri odraslih bolnikih z rakom se je hidroksikarbamid izločil z razpolovnim časom približno 2–3 ure. V študiji pri otrocih s srpastoceličnim sindromom so poročali o povprečnem razpolovnem času 3,9 ure.

### Starejši

Čeprav ni dokazov o vplivu starosti na farmakokinetično-farmakodinamično razmerje, so lahko starejši bolniki občutljivejši za učinke hidroksikarbamida, zato je treba premisliti o uvedbi nižjega začetnega odmerka in previdnejšem stopnjevanju odmerka. Priporoča se natančno spremljanje krvnih parametrov (glejte poglavje 4.2).

### Ledvična okvara

Ker je ledvično izločanje glavna pot izločanja, je treba pri bolnikih z ledvično okvaro razmisliti o zmanjšanju odmerka hidroksikarbamida. V odprti študiji enkratnega odmerka pri odraslih bolnikih s srpastoceličnim sindromom je bil ocenjen vpliv delovanja ledvic na farmakokinetiko hidroksikarbamida. Bolniki z normalno (CrCl > 90 ml/min), blago (CrCl 60–89 ml/min), zmerno (CrCl 30–59 ml/min) in hudo (CrCl 15–29 ml/min) ledvično okvaro ter končno odpovedjo ledvic (CrCl < 15 ml/min) so prejeli hidroksikarbamid v obliki enkratnega odmerka 15 mg/kg telesne mase. Pri bolnikih, pri katerih je bil CrCl manjši od 60 ml/min, ali bolnikih s končno odpovedjo ledvic je bila povprečna izpostavljenost hidroksikarbamidu za približno 64 % večja kot pri bolnikih z normalnim delovanjem ledvic.

Priporočljivo je, da se pri bolnikih, pri katerih je CrCl < 60 ml/min, začetni odmerek zmanjša za 50 % (glejte poglavji 4.2 in 4.3).

Pri teh bolnikih se priporoča natančno spremljanje krvnih parametrov.

### Jetrna okvara

Ni podatkov, ki bi podpirali posebne smernice za prilagajanje odmerkov pri bolnikih z okvaro jeter, vendar je hidroksikarbamid zaradi skrbi glede varnosti kontraindiciran pri bolnikih s hudo jetrno okvaro (glejte poglavje 4.3). Pri bolnikih z jetrno okvaro se priporoča natančno spremljanje krvnih parametrov.

## **5.3 Predklinični podatki o varnosti**

Najpogosteje opaženi učinki, ugotovljeni v predkliničnih študijah toksičnosti, vključujejo depresijo kostnega mozga pri podganah, psih in opicah. Pri nekaterih vrstah so opazili tudi kardiovaskularne in hematološke učinke. Pri opicah so opazili tudi atrofijo limfoidnega tkiva ter degeneracijo tankega in debelega črevesa. Toksikološke študije so prav tako dokazale atrofijo mod z zmanjšano spermatogenezo in zmanjšanim številom semenčic pri podganah ter zmanjšano maso testisov in zmanjšano število semenčic pri miših. Pri psih so opazili reverzibilni zastoj spermatogeneze.

Hidroksikarbamid je nedvoumno genotoksičen, in čeprav konvencionalne dolgoročne študije karcinogenosti niso bile izvedene, domnevajo, da je karcinogen za različne vrste, kar nakazuje na karcinogeno tveganje za človeka.

Hidroksikarbamid prehaja skozi posteljico, kar je bilo dokazano pri samicah, ki so mu bile izpostavljene med gestacijo. Pri določenih vrstah živali, vključno z mišmi, hrčki, mačkami, psi in opicami, so pri odmerkih, primerljivih z odmerki pri človeku, poročali o embriotoksičnosti, ki se je izražala kot zmanjšanje viabilnosti plodu, zmanjšano število živih mladičev v leglu in upočasnitev razvoja. Teratogeni učinki so se izražali kot delno osificirane lobanjske kosti, odsotnost očesnih votlin, hidrocefalija, dvodelne sternebrae in manjkajoča ledvena vretenca.

Hidroksikarbamid, ki so ga dali podganjim samcem v dnevni odmerku 60 mg/kg telesne mase (približno dvakratni odmerek priporočenega najvišjega odmerka za človeka), je povzročil atrofijo mod, zmanjšanje spermatogeneze in bistveno zmanjšano sposobnost za oploditev samic.

Na splošno izpostavljenost hidroksikarbamidu povzroči nepravilnosti pri več poskusnih živalskih vrstah ter vpliva na sposobnost razmnoževanja samcev in samic.

## **6. FARMACEVTSKI PODATKI**

### **6.1 Seznam pomožnih snovi**

ksantanski gumi (E415)  
sukraloza (E955)  
aroma jagode  
metilparahidroksibenzoat (E218)  
natrijev hidroksid (E524)  
prečiščena voda

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Navedba smiselno ni potrebna.

### **6.3 Rok uporabnosti**

2 leti  
Po prvem odprtju: 12 tednov.

### **6.4 Posebna navodila za shranjevanje**

Shranjujte v hladilniku (2 °C–8 °C).

### **6.5 Vrsta ovojnine in vsebina**

Rumeno-rjava steklenica iz stekla tipa III z za otroke varno zaporko s pripomočkom za zaščito pred poseganjem v ovojnino (iz polietilena visoke gostote (HDPE) z razširjenim vložkom iz polietilena), ki vsebuje 150 ml peroralne raztopine.

Eno pakiranje vsebuje eno steklenico, nastavek za steklenico iz LDPE in 2 brizgi za odmerjanje (brizga je označena z lestvico do 3 ml in brizga je označena z lestvico do 10 ml).

### **6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in rokovanje z zdravilom**

#### Varno ravnanje

Vsak, ki rokuje s hidroksikarbamidom, si mora pred dajanjem odmerka in po njem umiti roke. Za zmanjšanje tveganja izpostavljenosti morajo starši in skrbniki pri rokovanju s hidroksikarbamidom nositi rokavice za enkratno uporabo. Steklenice pred odmerjanjem ne pretresite, da čim bolj omejite nastanek zračnih mehurčkov.

Preprečevati je treba stik hidroksikarbamida s kožo ali sluznico. Če hidroksikarbamid pride v stik s kožo ali sluznico, jo takoj in temeljito umijte z milom in vodo. Razlito zdravilo je treba takoj pobrisati.

Nosečnice in ženske, ki načrtujejo nosečnost, ter doječe matere ne smejo rokovati s hidroksikarbamidom.

Staršem/skrbnikom in bolnikom je treba svetovati, naj hidroksikarbamid shranjujejo nedosegljivo otrokom. Naključno zaužitje je lahko za otroke smrtno nevarno.

Da bo zdravilo ostalo nedotaknjeno in da zmanjšate tveganje nenamernega razlivanja, naj bo steklenica tesno zaprta.

Brizgi je treba pred naslednjo uporabo splakniti in umiti s hladno ali toplo vodo ter posušiti do suhega. Hranite ju skupaj z zdravilom na higienskem mestu.



### Odstranjevanje

Hidroksikarbamid je citotoksičen. Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

## **7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

## **8. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

EU/1/19/1366/001

## **9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Datum prve odobritve: 01. julij 2019

## **10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila  
<http://www.ema.europa.eu>.

## **PRILOGA II**

- A. PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

## **A. PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ**

Ime in naslov proizvajalca (proizvajalcev), odgovornega (odgovornih) za sproščanje serij

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

## **B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept s posebnim režimom (glejte Prilogo I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2).

## **C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

### **• Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)**

Zahteve glede predložitve rednega posodobljenega poročila o varnosti zdravila za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

## **D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

### **• Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).
- **Dodatni ukrepi za zmanjševanje tveganj**

Pred prihodom zdravila Xromi na trg v posamezni državi članici se mora imetnik dovoljenja za promet z zdravilom s pristojnim nacionalnim organom dogovoriti glede vsebine in oblike izobraževalnega programa, vključno s sredstvi obveščanja, načini razdeljevanja in vsemi drugimi vidiki programa.

Namen izobraževalnega programa je zagotoviti varno in učinkovito uporabo zdravila ter zmanjšati spodaj našeta tveganja in breme neželenih učinkov zdravila Xromi.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom zagotovi, da bodo v vsaki državi članici, kjer se zdravilo Xromi trži, vsi zdravstveni delavci in bolniki/skrbniki, za katere se pričakuje, da bodo predpisovali in

uporabljali zdravilo Xromi, imeli dostop ali prejeli naslednji paket izobraževalnega gradiva, ki ga bodo razdeljevali strokovni organi:

- izobraževalno gradivo za zdravnike,
- paket gradiv z informacijami za bolnika.

**Izobraževalno gradivo za zdravnike** mora vsebovati:

- povzetek glavnih značilnosti zdravila,
- vodnik za zdravstvene delavce.

**Vodnik za zdravstvene delavce** mora vsebovati naslednje bistvene elemente:

- indikacije, odmerjanje in prilagajanje odmerka;
- opis varnega rokovanja z zdravilom Xromi, vključno s tveganjem za napake pri uporabi dveh različnih brizg za odmerjanje;
- opozorila o pomembnih tveganjih, povezanih z uporabo zdravila Xromi:
  - prehod bolnikov s kapsul in tablet na tekočo obliko zdravila,
  - potreba po kontracepciji,
  - tveganje glede plodnosti moških in žensk, možno tveganje za plod in dojenje,
  - obvladovanje neželenih učinkov zdravila

**Paket gradiva z informacijami za bolnika** mora vsebovati:

- navodilo za uporabo,
- vodnik za bolnike/skrbnike.

**Vodnik za bolnike/skrbnike** mora vsebovati naslednje bistvene elemente:

- indikacijo;
- navodila za ustrezno in varno uporabo zdravila, vključno z jasnimi navodili za uporabo dveh različnih brizg za odmerjanje, da se prepreči tveganje za napake pri uporabi zdravila;
- potreba po kontracepciji;
- tveganje glede plodnosti moških in žensk, možno tveganje za plod in dojenje

**PRILOGA III**  
**OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO**

## **A. OZNAČEVANJE**

**PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI****ŠKATLA****1. IME ZDRAVILA**

Xromi 100 mg/ml peroralna raztopina  
hidroksikarbamid

**2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN**

1 ml raztopine vsebuje 100 mg hidroksikarbamida.

**3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**

Vsebuje tudi: metilparahidroksibenzoat (E218). Za več informacij glejte navodilo za uporabo.

**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

peroralna raztopina

steklenica  
nastavek za steklenico  
Brizgi za odmerjanje s prostornino 3 ml in 10 ml.

**5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA**

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!  
peroralna uporaba  
Jemljite tako, kot vam je predpisal zdravnik, pri čemer uporabite priloženi brizgi za odmerjanje.  
steklenice ne pretresajte.

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

**7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**

Citotoksično: ravnajte previdno.

**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP:  
Zavržite 12 tednov po prvem odprtju.  
Datum odprtja: - \_\_\_\_\_

**9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**

Shranjujte v hladilniku.

**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

Neuporabljene iz zdravila nastale odpadne snovi zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

**12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET**

EU/1/19/1366/001

**13. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot:

**14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**

**15. NAVODILA ZA UPORABO**

**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Xromi

**17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA**

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

**18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI**

PC:  
SN:  
NN:



**PODATKI NA PRIMARNI OVOJNINI****NALEPKA NA STEKLENICI****1. IME ZDRAVILA**

Xromi 100 mg/ml peroralna raztopina  
hidroksikarbamid

**2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN**

1 ml raztopine vsebuje 100 mg hidroksikarbamida.

**3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**

Vsebuje tudi: metilparahidroksibenzoat (E218). Za več informacij glejte navodilo za uporabo.

**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

peroralna raztopina  
150 ml

**5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA**

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

peroralna uporaba

Jemljite tako, kot vam je predpisal zdravnik, pri čemer uporabite priloženi brizgi za odmerjanje.

Ne pretresajte.

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

**7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**

Citotoksično: ravnajte previdno.

**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP:

Zavržite 12 tednov po prvem odprtju.

Datum odprtja: \_

**9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**

Shranjujte v hladilniku.

**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

Neuporabljeno zdravilo zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

**12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET**

EU/1/19/1366/001

**13. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot:

**14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**

**15. NAVODILA ZA UPORABO**

**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

**17. EDINSTVENA OZNAKA – DVO DIMENZIONALNA ČRTNA KODA**

**18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI**

## **B. NAVODILO ZA UPORABO**

## Navodilo za uporabo

### Xromi 100 mg/ml peroralna raztopina hidroksikarbamid

#### **Pred začetkom jemanja zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!**

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

#### **Kaj vsebuje navodilo**

1. Kaj je zdravilo Xromi in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Xromi
3. Kako jemati zdravilo Xromi
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Xromi
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

#### **1. Kaj je zdravilo Xromi in za kaj ga uporabljamo**

Zdravilo Xromi vsebuje hidroksikarbamid, učinkovino, ki zavira rast in razmnoževanje nekaterih celic v kostnem mozgu. To vodi do zmanjšanja števila krožečih rdečih in belih krvničk ter krvnih ploščic. Pri srpastoceličnem sindromu hidroksikarbamid pomaga preprečevati nastanek nenormalne srpaste oblike rdečih krvničk.

Srpastocelični sindrom je dedna bolezen, ki vpliva na rdeče krvne celice v obliki diska.

Nekatere celice postanejo nenormalne, toge in dobijo obliko polmeseca ali srpa, kar povzroči anemijo. Srpaste celice se lahko tudi zataknejo v krvnih žilah in ovirajo pretok krvi. To lahko povzroči akutno bolečo krizo in poškoduje organe.

Zdravilo Xromi se uporablja za preprečevanje zapletov zamašenih krvnih žil, ki jih pri bolnikih, starejših od 9 mesecev, povzroča srpastocelični sindrom. Zdravilo zmanjša število bolečih kriz in potrebo po hospitalizaciji zaradi bolezni.

#### **2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Xromi**

##### **Ne jemljite zdravila Xromi:**

- če ste alergični na hidroksikarbamid ali katero koli sestavino zdravila Xromi (navedeno v poglavju 6),
- če imate hudo okvaro jeter,
- če imate hudo okvaro ledvic,
- če imate zmanjšano tvorbo rdečih ali belih krvničk ali krvnih ploščic („mielosupresijo“), kot je opisano v poglavju 3 „Kako jemati zdravilo Xromi, spremljanje zdravljenja“,
- če ste noseči ali dojite (glejte poglavje „Nosečnost, dojenje in plodnost“),
- če jemljete protiretrovirusna zdravila za zdravljenje virusa humane imunskve pomanjkljivosti (HIV), povzročitelja aidsa.

## **Opozorila in previdnostni ukrepi**

### **Preiskave in pregledi**

Zdravnik bo opravil krvne preiskave:

- pred zdravljenjem z zdravilom Xromi in med njim, da preveri vašo krvno sliko,
- pred zdravljenjem z zdravilom Xromi in med njim, da spremlja delovanje vaših jeter,
- pred zdravljenjem z zdravilom Xromi in med njim, da spremlja delovanje vaših ledvic.

Pred začetkom jemanja zdravila Xromi se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro

- če ste izredno utrujeni, slabotni in zadihani, saj so to lahko simptomi pomanjkanja rdečih krvničk (anemije),
- če hitro zakrvavite ali dobite modrice, saj sta to lahko simptoma nizke ravni trombocitov v krvi,
- če imate okvaro jeter (morda bo potrebno dodatno spremljanje),
- če imate okvaro ledvic (morda bo prilagojen odmerek),
- če imate ulkuse na nogah,
- če imate znano pomanjkanje vitamina B12 ali folatov.

Če niste prepričani, ali zgoraj navedeno velja za vas, se pred uporabo zdravila Xromi posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Pri bolnikih, ki prejemajo dolgotrajno zdravljenje s hidroksikarbamidom, so poročali o kožnem raku. Med zdravljenjem in po prenehanju zdravljenja s hidroksikarbamidom si morate kožo zaščititi pred soncem in si jo redno pregledovati. Med rutinskimi kontrolnimi obiski vam bo kožo pregledal tudi zdravnik.

### **Otroci**

Tega zdravila ne dajajte otrokom, mlajšim od 9 mesecev, ker verjetno ne bo varno.

### **Druga zdravila in zdravilo Xromi**

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo.

Zdravnika, medicinsko sestro ali farmacevta zlasti obvestite, če prejimate katero od naslednjih zdravil:

- druga mielosupresivna zdravila (ki zmanjšajo tvorbo rdečih ali belih krvničk ali krvnih ploščic),
- radioterapijo ali kemoterapijo,
- katero koli zdravilo za zdravljenje raka, zlasti zdravljenje z interferonom – če se uporabljajo v kombinaciji z zdravilom Xromi, se poveča možnost za nastanek neželenih učinkov, kot je anemija,
- protiretrovirusna zdravila (ki zavirajo ali uničujejo retroviruse, kot je HIV), npr. didanozin, stavudin in indinavir (pride lahko do upadanja števila belih krvničk),
- živa cepiva, npr. proti ošpicam, mumpsu in rdečkam (OMR) ter noricam.

### **Nosečnost, dojenje in plodnost**

Če načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom, preden vzamete zdravilo Xromi. To velja za moške in ženske. Zdravilo Xromi lahko škoduje vaši spermi oziroma jajčecem.

Zdravilo Xromi se ne sme uporabljati med nosečnostjo. Če je možno, je treba zdravilo Xromi nehati jemati vsaj od tri do šest mesecev pred zanositvijo.

Če menite, da bi lahko bili noseči, o tem nemudoma obvestite zdravnika.

Pri moških in ženskah je zelo priporočljiva uporaba učinkovite kontracepcije.

Velja za moške bolnike, ki jemljejo zdravilo Xromi: če partnerica zanosi ali načrtuje nosečnost, se bo zdravnik z vami pogovoril o možnih koristih in tveganjih nadaljevanja zdravljenja z zdravilom Xromi.

Hidroksikarbamid, učinkovina v zdravilu Xromi, prehaja v materino mleko. Med jemanjem zdravila Xromi ne dojite. Posvetujte se z zdravnikom ali farmacevtom.

### **Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev**

Zdravilo Xromi lahko povzroči zaspanost. Ne vozite ali upravljajte strojev, razen če je dokazano, da zdravilo na vas nima takšnega vpliva, in ste se posvetovali z zdravnikom.

### **Zdravilo Xromi vsebuje metil parahidroksibenzoat (E218)**

Zdravilo Xromi vsebuje metilparahidroksibenzoat (E218), ki lahko povzroči alergijske reakcije (tudi zapoznele).

## **3. Kako jemati zdravilo Xromi**

Pri jemanju tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika ali farmacevta. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Zdravilo Xromi vam lahko predpiše samo zdravnik specialist, ki ima izkušnje z zdravljenjem težav s krvjo.

- Ko boste jemali zdravilo Xromi, bo zdravnik opravljal redne krvne preiskave. Namenjene bodo preverjanju števila in tipa celic v vaši krvi ter preverjanju delovanja jeter in ledvic.
- Glede na vaš odmerek se lahko preiskave najprej izvajajo enkrat na mesec in nato vsaka dva do tri mesece.
- Zdravnik bo glede na te rezultate morda spremenil vaš odmerek zdravila Xromi.

Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Običajni začetni dnevni odmerek za odrasle, mladostnike in otroke, starejše od 9 mesecev, je 15 mg/kg in običajni vzdrževalni odmerek je 20-25 mg/kg. Zdravnik vam bo predpisal pravilni odmerek. Zdravnik lahko spremeni odmerek zdravila Xromi, na primer zaradi rezultatov različnih preiskav. Če ste negotovi, koliko zdravila morate vzeti, se vedno posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro.

### **Zdravilo Xromi skupaj s hrano in pijačo**

To zdravilo lahko vzamete med obrokom ali po njem v katerem koli delu dneva. Način in čas jemanja morata biti vsak dan dosledna.

### **Uporaba pri starejših osebah**

Morda ste bolj občutljivejši za učinke zdravila Xromi, zato vam bo zdravnik morda moral predpisati nižji odmerek.

### **Če imate ledvično okvaro**

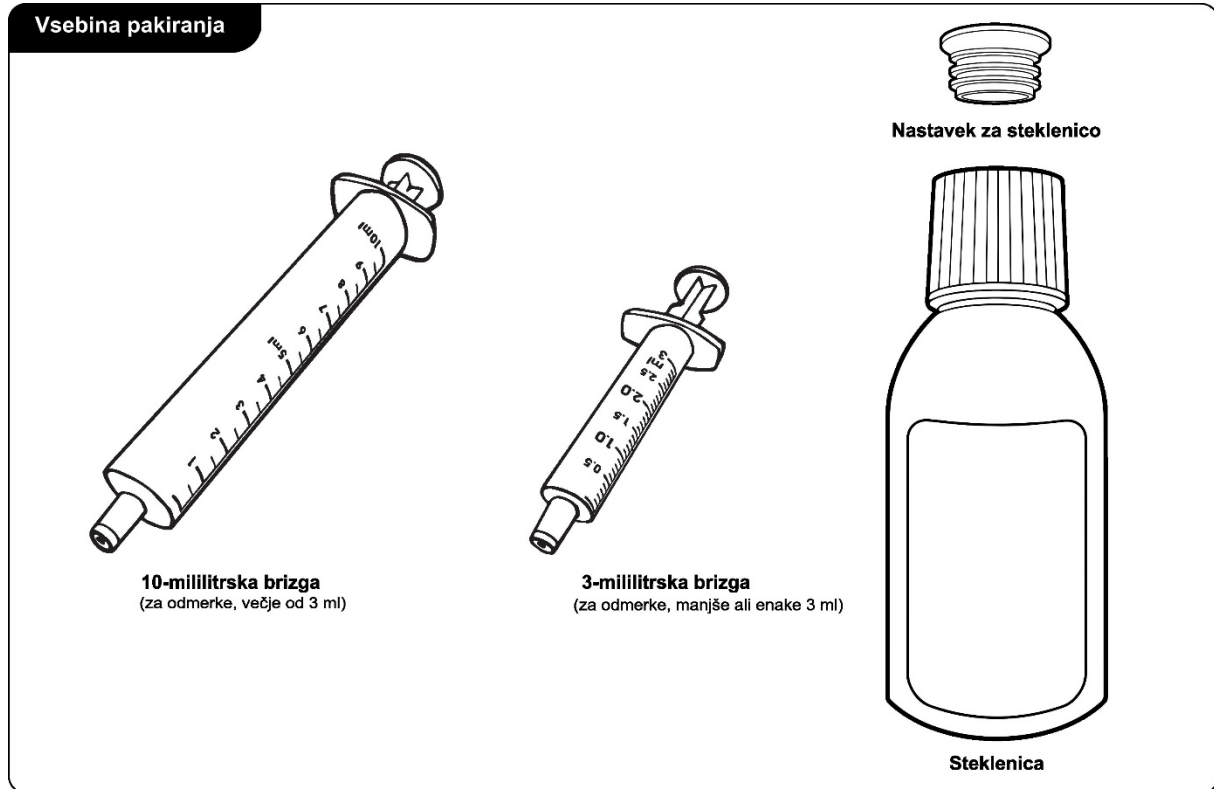
Zdravnik vam bo morda moral predpisati nižji odmerek.

Če imate hudo ledvično okvaro, ne smete jemati zdravila Xromi.

### **Ravnanje z zdravilom**

Škatla zdravila Xromi vsebuje steklenico z zdravilom, pokrovček, nastavek za steklenico in dve brizgi za odmerjanje (3-mililitrsko brizgo in 10-mililitrsko brizgo). Za jemanje zdravila vedno uporabljajte priloženi brizgi.

## Vsebina pakiranja



Pomembno je, da za zdravilo uporabite pravilno brizgo za odmerjanje. Zdravnik ali farmacevt vam bo glede na predpisani odmerek svetoval, katero brizgo uporabite.

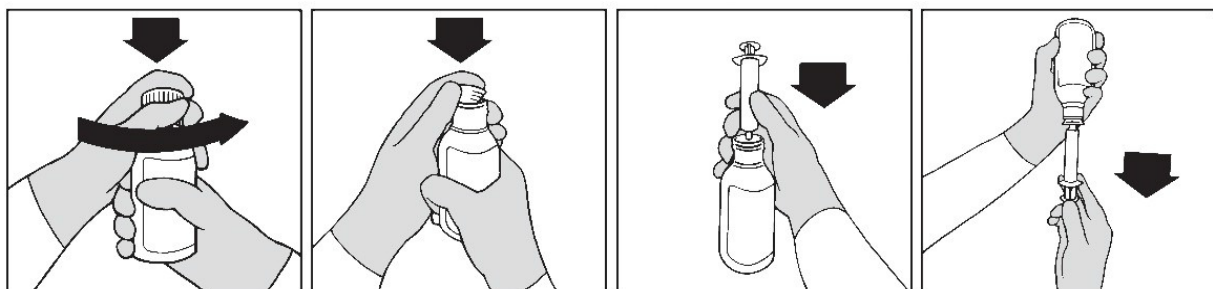
Manjša, 3-mililitrska brizga, označena z lestvico od 0,5 ml do 3 ml, je namenjena odmerjanju odmerkov v jakosti 3 ml ali manj. To brizgo uporabite, če je skupna količina, ki jo morate vzeti, 3 ml ali manj (vsako povečanje za 0,1 ml vsebuje 10 mg hidroksikarbamida).

Večja, 10-mililitrska brizga, označena z lestvico od 1 ml do 10 ml, je namenjena odmerjanju nad 3 ml. To brizgo uporabite, če je skupna količina, ki jo morate vzeti, večja od 3 ml (vsako povečanje za 0,5 ml vsebuje 50 mg hidroksikarbamida).

Če ste starš ali skrbnik, ki daje zdravilo, si pred dajanjem odmerka in po njem umijte roke. Razlito zdravilo takoj pobrišite. Med rokovanjem z zdravilom Xromi je treba nositi rokavice za enkratno uporabo, da zmanjšate tveganje izpostavljenosti. Pred dajanjem odmerka ne pretresite steklenice, da čim bolj omejite nastanek zračnih mehurčkov.

Če zdravilo Xromi pride v stik s kožo, očmi ali nosom, predel takoj in temeljito umijte z milom in vodo.

Pri uporabi zdravila upoštevajte spodnja navodila:



1. Pred rokovanjem z zdravilom Xromi nataknite rokavice za enkratno uporabo.
2. Odstranite pokrovček steklenice (**slika 1**) in nastavek močno potisnite na vrh steklenice ter ga pustite nameščenega za naslednje odmerke (**slika 2**).
3. Konico brizge za odmerjanje potisnite v odprtino nastavka (**slika 3**). **Zdravnik ali farmacevt vam bo svetoval, katero brizgo uporabite, da boste dali pravilen odmerek, in sicer 3-mililitrsko ali 10-mililitrsko brizgo.**
4. Steklenico obrnite navzdol (slika 4).
5. Bat brizge za odmerjanje povlecite nazaj, tako da se zdravilo izčrpa iz steklenice v brizgo. Bat povlecite nazaj do točke na lestvici, ki ustreza predpisanemu odmerku (slika 4). Če ste negotovi, koliko zdravila morate izčrpati v brizgo, se vedno posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro.
6. Steklenico obrnite nazaj s pravilno smerjo navzgor in pazljivo odstranite brizgo z nastavka, pri čemer je ne držite za bat, ampak za telo.
7. Konico brizge si nežno namestite v usta in jo usmerite na notranjo stran lica.
8. Počasi in nežno potisnite bat navzdol, da bo zdravilo nežno brizgnilo na notranjo stran vašega lica, in pogoltnite zdravilo. Bata NE potiskajte navzdol s silo in zdravila NE brizgajte v zadnji del ust ali žrelo, saj se lahko zadušite.
9. Odstranite brizgo iz ust.
10. Pogoltnite odmerek peroralne raztopine in nato spije nekaj vode, da v ustih ne bo ostankov zdravila.
11. Pokrovček namestite nazaj na steklenico, pri čemer nastavek pustite nameščen. Poskrbite, da bo pokrovček tesno zaprt.
12. Brizgo umijte s hladno ali toplo vodo iz pipe in jo dobro splaknite. Brizgo držite pod vodo ter bat večkrat premaknite gor in dol, da bo notranjost brizge čista. Pred ponovnim odmerjanjem brizgo posušite do suhega. Hranite jo skupaj z zdravilom na higienskem mestu.

Za vsak odmerek ponovite zgoraj opisani postopek, kot vam je naročil zdravnik ali farmacevt.

#### **Če ste vzeli večji odmerek zdravila Xromi, kot bi smeli**

Če ste vzeli večji odmerek zdravila Xromi, kot bi smeli, o tem takoj obvestite zdravnika ali pojdite v bolnišnico. S seboj vzemite pakiranje zdravila in ta navodila za uporabo. Najpogostejši simptomi prevelikega odmerka zdravila Xromi so:

- pordela koža,
- občutljivost (dotik je boleč) in otekanje dlani in podplato, ki mu sledi luščenje rok in stopal,
- koža postane močno pigmentirana (lokalne spremembe barve),
- občutljivost in otekline v ustih.

#### **Če ste pozabili vzeti zdravilo Xromi**

O tem obvestite zdravnika. **Ne vzemite dvojnega odmerka, če ste pozabili vzeti prejšnji odmerek.**

#### **Če ste prenehali jemati zdravilo Xromi**

Ne prenehajte jemati zdravila, razen če vam tako svetuje zdravnik. Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

## **4. Možni neželeni učinki**

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

**Če opazite katerega koli izmed naslednjih neželenih učinkov, se takoj posvetujte z zdravnikom ali pojdite v bolnišnico:**

**Zelo pogosti: pojavijo se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov**

- huda okužba
- zvišana telesna temperatura ali mrzlica
- utrujenost in/ali bleda koža



**Pogosti: pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov**

- nepojasnjene modrice (kopičenje krvi pod kožo) ali krvavitve
- rane (odprte kožne okužbe) na koži

**Občasni: pojavijo se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov**

- kakršna koli porumenelost beločnic ali kože (zlatenica)

**Redki: pojavijo se lahko pri največ 1 od 1.000 bolnikov**

- razjede ali rane na nogah

**Zelo redki: pojavijo se lahko pri največ 1 od 10.000 bolnikov**

- vnetje kože, ki povzroča nastajanje rdečih, luskastih zaplat in se lahko pojavlja skupaj z bolečinami v sklepih

**Spodaj so naštet drugi neželeni učinki, ki niso omenjeni zgoraj. Če ste zaskrbljeni zaradi katerega od teh neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom.**

**Zelo pogosti: pojavijo se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov**

- odsotnost ali nizka količina semenčic v spermi (azoospermija ali oligospermija)

**Pogosti: pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov**

- siljenje na bruhanje
- glavobol
- omotica
- zaprtost
- potemnitev kože, nohtov in ust
- suha koža
- izpadanje las in dlak

**Občasni: pojavijo se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov**

- srbeči rdeči kožni izpuščaji (izpuščaji)
- driska
- bruhanje
- vnetje ali razjede v ustih
- zvišane vrednosti jetrnih encimov

**Drugi neželeni učinki (neznana pogostnost)**

- posamezni primeri malignih bolezni krvnih celic (levkemija)
- kožni rak pri starejših bolnikih
- bolečine v trebuhu ali zgaga
- gastrointestinalna razjeda
- zvišana telesna temperatura
- izostanek menstrualnih ciklov (amenoreja)
- pridobivanje telesne mase
- nizka raven vitamina D pri krvni preiskavi
- nizka raven magnezija pri krvni preiskavi
- krvavitve

**Poročanje o neželenih učinkih**

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na [nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V](#). S tem ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

## 5. Shranjevanje zdravila Xromi

- Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom! Naključno zaužitje je lahko za otroke smrtno nevarno.
- Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli in steklenici poleg oznake EXP. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.
- Neuporabljeno vsebino zavržite po 12 tednih po prvem odprtju steklenice.
- Shranjujte v hladilniku (od 2 °C do 8 °C)
- Da se zdravilo ne bo razlilo in da zmanjšate tveganje za nenamerno razlitje, naj bo steklenica tesno zaprta.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

## 6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

### Kaj vsebuje zdravilo Xromi

Učinkovina je hidroksikarbamid. 1 ml raztopine vsebuje 100 mg hidroksikarbamida.

Druge sestavine zdravila so ksantanski gumi, sukraloza (E955), aroma jagode, metilparahidroksibenzoat (E218), natrijev hidroksid in prečiščena voda. Glejte poglavje 2 „Zdravilo Xromi vsebuje metil parahidroksibenzoat“.

### Izgled zdravila Xromi in vsebina pakiranja

Zdravilo Xromi je bistra, brezbarvna do blede rumena peroralna raztopina. Na voljo je v steklenici po 150 ml in ima za otroke varno zaporko. Eno pakiranje vsebuje eno steklenico, nastavek za steklenico in dve brizgi za odmerjanje (brizga je označena z lestvico do 3 ml in brizga je označena z lestvico do 10 ml).

Zdravnik ali farmacevt vam bo glede na predpisani odmerek svetoval, katero brizgo uporabite.

### Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

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

### Proizvajalec

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

### Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila <http://www.ema.europa.eu>.