

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Xromi 100 mg/ml perorální roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jeden ml roztoku obsahuje hydroxycarbamidum 100 mg.

Pomocné látky se známým účinkem

Jeden ml roztoku obsahuje 0,5 mg methylparabenu.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Perorální roztok.

Čirá, bezbarvá až světle žlutá viskózní tekutina.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Xromi je indikován k prevenci vazoakluzivních komplikací srpkovité anémie u pacientů starších 9 měsíců.

4.2 Dávkování a způsob podání

Léčba hydroxykarbamidem má probíhat pod dohledem lékaře nebo jiných zdravotnických pracovníků, kteří mají zkušenosti s léčbou pacientů se srpkovitou anémií.

Dávkování

Dávkování je založeno na tělesné hmotnosti pacienta (kg).

Obvyklá počáteční dávka hydroxykarbamidu je 15 mg/kg/den a obvyklá udržovací dávka je v rozmezí 20–25 mg/kg/den. Maximální dávka je 35 mg/kg/den. Po dobu prvních 2 měsíců po zahájení léčby je třeba jednou měsíčně provádět úplné vyšetření krevního obrazu včetně stanovení diferenciálního rozpočtu leukocytů a počtu retikulocytů.

Je třeba usilovat o cílový absolutní počet neutrofilů 1 500 – 4 000/μl při zachování počtu trombocytů > 80 000/μl. Pokud dojde k neutropenii nebo trombocytopenii, léčba hydroxykarbamidem musí být dočasně přerušena a každý týden má být provedeno úplné vyšetření krevního obrazu včetně diferenciálního rozpočtu leukocytů. Po úpravě krevního obrazu má být hydroxykarbamid znovu nasazen v dávce o 5 mg/kg/den nižší než dávka podávaná před nástupem cytopenie.

Pokud je na základě klinických a laboratorních nálezů odůvodněno zvýšení dávky, je třeba provést následující kroky:

- Dávku je třeba zvyšovat o 5 mg/kg/den každých 8 týdnů.
- Zvyšování dávky má pokračovat, dokud není dosaženo mírné myelosuprese (absolutní počet neutrofilů 1 500/μl až 4 000/μl), až do maximální dávky 35 mg/kg/den.
- Při úpravě dávkování je třeba nejméně každé 4 týdny provádět úplné vyšetření krevního obrazu včetně stanovení diferenciálního rozpočtu leukocytů a počtu retikulocytů.

Jakmile je stanovena maximální tolerovaná dávka, laboratorní sledování bezpečnosti má zahrnovat úplné vyšetření krevního obrazu včetně stanovení diferenciálního rozpočtu leukocytů, počtu retikulocytů a počtu trombocytů každé 2 – 3 měsíce.

Je třeba sledovat erytrocyty (RBC), střední objem erytrocytu (MCV) a hladinu fetálního hemoglobinu (HbF) z hlediska důkazu konzistentní nebo progresivní laboratorní odpovědi. Nicméně nedojde-li ke zvýšení MCV, HbF nebo obojího, není to indikací k přerušení léčby, pokud pacient reaguje klinicky (např. pokles incidence bolesti nebo hospitalizace).

Klinické odpovědi na léčbu hydroxykarbamidem může být dosaženo za 3–6 měsíců, a proto je před zvážením přerušení léčby z důvodu jejího selhání (ať už v důsledku nedodržování léčby nebo nepřítomnosti odpovědi na léčbu) třeba provést šestiměsíční zkoušku s maximální tolerovanou dávkou.

Zvláštní populace

Starší pacienti

Starší pacienti mohou být citlivější vůči myelosupresivním účinkům hydroxykarbamidu a mohou vyžadovat nižší dávkování.

Porucha funkce ledvin

Protože vylučování ledvinami je cestou eliminace, je třeba u pacientů s poruchou funkce ledvin zvážit snížení dávky hydroxykarbamidu. U pacientů s clearance kreatininu (CrCl) ≤ 60 ml/min má být počáteční dávka hydroxykarbamidu snížena o 50 %. U těchto pacientů se také doporučuje pečlivě sledovat krevní parametry (viz bod 4.4).

Hydroxykarbamid nesmí být podáván pacientům s těžkou poruchou funkce ledvin (CrCl < 30 ml/min) (viz body 4.3, 4.4 a 5.2).

Porucha funkce jater

U pacientů s poruchou funkce jater nejsou k dispozici žádné údaje, které by podporovaly specifickou úpravu dávkování. U těchto pacientů se doporučuje pečlivě sledovat krevní parametry. Z bezpečnostních důvodů je hydroxykarbamid kontraindikován u pacientů s těžkou poruchou funkce jater (viz body 4.3 a 4.4).

Děti ve věku do 9 měsíců

Bezpečnost a účinnost hydroxykarbamidu u dětí od narození do 9 měsíců nebyly dosud stanoveny.

Způsob podání

Přípravek Xromi je určen k perorálnímu podání.

Pro přesné odměření předepsané dávky perorálního roztoku jsou přiloženy dvě dávkovací stříkačky (3 ml a 10 ml). Doporučuje se, aby zdravotničtí pracovníci informovali pacienta nebo pečovatele, kterou stříkačku je třeba použít, aby bylo zajištěno podání správného objemu.

Menší 3ml stříkačka, označená od 0,5 ml do 3 ml, slouží k odměřování dávek nižších nebo rovných 3 ml. Tato stříkačka má být doporučena pro dávky nižší nebo rovné 3 ml (každý dílek stupnice 0,1 ml obsahuje 10 mg hydroxykarbamidu).

Větší 10ml stříkačka, označená od 1 ml do 10 ml, slouží k odměřování dávek vyšších než 3 ml. Tato stříkačka má být doporučena pro dávky vyšší než 3 ml (každý dílek stupnice 0,5 ml obsahuje 50 mg hydroxykarbamidu).

U dospělých bez obtíží s polykáním mohou být vhodnější a pohodlnější perorální pevné lékové formy.

Přípravek Xromi lze užívat s jídlem nebo po jídle v kteroukoli denní dobu, ale pacienti by měli způsob podání a denní dobu sjednotit.

Aby se do žaludku dostala přesná a vždy stejná dávka, je třeba každou dávku přípravku Xromi zapít vodou.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

Těžká porucha funkce jater (třída C podle Childa a Pugh).

Těžká porucha funkce ledvin ($\text{CrCl} < 30 \text{ ml/min}$).

Toxická rozpětí myelosuprese, jak jsou popsána v bodě 4.2.

Kojení (viz bod 4.6).

Těhotenství (viz bod 4.6).

Konkomitantní podávání antiretrovirových léčivých přípravků k léčbě onemocnění HIV (viz body 4.4 a 4.5).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Útlum kostní dřeně

Před léčbou a opakovaně během léčby je třeba provádět úplné vyšetření krve, včetně vyšetření kostní dřeně, je-li indikováno, a vyšetření funkce ledvin a jater. Pokud je snížena funkce kostní dřeně, léčba hydroxykarbamidem nemá být zahájena.

Pravidelně je třeba provádět úplné vyšetření krevního obrazu včetně stanovení diferenciálního rozpočtu leukocytů, počtu retikulocytů a počtu trombocytů (viz bod 4.2).

Hydroxykarbamid může způsobit útlum kostní dřeně; jeho první a nejčastější projev je obecně leukopenie. Méně často se vyskytují trombocytopenie a anémie a zřídka jsou pozorovány bez předchozí leukopenie. Útlum kostní dřeně je pravděpodobnější u pacientů, kteří byli dříve léčeni radioterapií nebo cytotoxickými protinádorovými chemoterapeutiky; u těchto pacientů je třeba hydroxykarbamid používat s opatrností. Zotavení z myelosuprese je rychlé, pokud je léčba hydroxykarbamidem přerušena.

Léčbu hydroxykarbamidem lze poté znovu zahájit nižší dávkou (viz bod 4.2).

Před zahájením léčby hydroxykarbamidem je třeba korigovat těžkou anémii náhradou plné krve. Pokud dojde k anémii během léčby, korigujte ji bez přerušování léčby hydroxykarbamidem.

Abnormality erytrocytů; v průběhu léčby hydroxykarbamidem je často pozorována megaloblastická erythropoéza, která je přechodné povahy. Morfologická změna připomíná perniciózní anémii, ale nesouvisí s deficiencí vitamínu B₁₂ nebo kyseliny listové. Makrocytóza může maskovat případný vznik deficiencie kyseliny listové; doporučuje se pravidelné stanovení hladiny kyseliny listové v séru. Hydroxykarbamid může také zpomalit plazmatickou clearance železa a snížit rychlost využití železa erytrocyty, ale nezdá se, že by změnil dobu přežití červených krvinek.

Jiné

U pacientů, kteří byli v minulosti léčeni ozařováním, se při podávání hydroxykarbamidu může vyvinout exacerbace postiradiačního erytému.

Porucha funkce ledvin a jater

U pacientů s výraznou poruchou funkce ledvin se má hydroxykarbamid používat s opatrností.

Hydroxykarbamid může způsobit hepatotoxicitu a během léčby je třeba provádět testy funkce jater.

Je třeba pečlivě sledovat krevní parametry pro poruchu funkce ledvin a jater a v případě potřeby léčbu hydroxykarbamidem přerušit. V případě potřeby je třeba léčbu hydroxykarbamidem znovu zahájit nižší dávkou.

Pacienti s HIV

Hydroxykarbamid nesmí být podáván v kombinaci s antiretrovirovými léčivými přípravky k léčbě onemocnění HIV a může u pacientů s HIV způsobit selhání léčby a toxicitu (v některých případech fatální) (viz body 4.3 a 4.5).

Sekundární leukémie a rakovina kůže

U pacientů dlouhodobě užívajících hydroxykarbamid k léčbě myeloproliferativních poruch, jako je polycytémie, byla hlášena sekundární leukémie. Není známo, zdali je tento leukemogenní účinek následkem podávání hydroxykarbamidu, nebo zdali souvisí se základním onemocněním pacienta. U pacientů dlouhodobě užívajících hydroxykarbamid byla hlášena rakovina kůže. Pacienti mají být poučeni, aby si chránili kůži před slunečním zářením. Kromě toho si mají pacienti během léčby hydroxykarbamidem a po jejím ukončení sami provádět kontrolu kůže a během pravidelných kontrolních návštěv mají být vyšetřováni s ohledem na sekundární malignity.

Kožní vaskulitická toxicita

Během léčby hydroxykarbamidem se u pacientů s myeloproliferativními poruchami objevily kožní vaskulitické toxicity včetně vaskulitických ulcerací a gangrény. Riziko vaskulitické toxicity je vyšší u pacientů dříve nebo konkomitantně léčených interferonem. Digitální distribuce těchto vaskulitických ulcerací a progresivní klinické chování periferní vaskulitické insuficience vedoucí k infarktům nebo gangréně prstů byly výrazně odlišné od typických kožních vředů obecně popsaných v souvislosti s hydroxykarbamidem. Vzhledem k tomu, že kožní vaskulitické vředy hlášené u pacientů s myeloproliferativním onemocněním mohou mít potenciálně závažné klinické následky, je podávání hydroxykarbamidu, pokud dojde ke vzniku kožních vaskulitických ulcerací, nutné přerušit.

Očkování

Konkomitantní použití hydroxykarbamidu a vakcíny obsahující živý virus může potencovat replikaci viru ve vakcíně a/nebo zvyšovat některé nežádoucí účinky viru ve vakcíně, protože podávání hydroxykarbamidu může potlačovat normální obranné mechanismy. Očkování živou vakcínou může u pacienta užívajícího hydroxykarbamid vést k těžké infekci. Protilátková odpověď pacienta na vakcíny může být snížena. Je třeba vyhnout se používání živých vakcín během léčby a po dobu nejméně šesti měsíců po ukončení léčby a vyhledat individuální odborné poradenství (viz bod 4.5).

Bércové vředy

U pacientů s bércovými vředy je třeba hydroxykarbamid používat s opatrností. Bércové vředy jsou častou komplikací srpkovité anémie, ale byly také hlášeny u pacientů léčených hydroxykarbamidem.

Kancerogenita

Hydroxykarbamid je jednoznačně genotoxický v širokém spektru systémů testů. Má se za to, že hydroxykarbamid je mezidruhový kancerogen (viz bod 5.3).

Deficit limbálních kmenových buněk

Během léčby hydroxykarbamidem byly hlášeny případy deficitu limbálních kmenových buněk. V některých případech došlo po ukončení léčby ke zlepšení deficitu limbálních kmenových buněk. Pacienti, u kterých se vyskytnou příslušné známky a příznaky (snížené vidění / porucha vidění, fotofobie, erytém a bolest) mají být posláni k oftalmologovi. Pokud je deficit limbálních kmenových buněk potvrzen, je třeba zvážit ukončení léčby.

Bezpečná manipulace s roztokem

Rodiče a pečovatelé se mají vyhnout kontaktu hydroxykarbamidu s kůží nebo sliznicí. Pokud se roztok dostane do kontaktu s kůží nebo sliznicí, je nutno příslušné místo okamžitě důkladně omýt mýdlem a vodou (viz bod 6.6).

Pomocné látky

Tento léčivý přípravek obsahuje methylparaben (E 218), který může vyvolat alergické reakce (pravděpodobně zpožděné).

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Myelosupresivní působení může být potencováno předchozí nebo konkomitantní radioterapií nebo cytotoxickou léčbou.

Současné užívání hydroxykarbamidu a jiných myelosupresivních léčivých přípravků nebo souběžná radioterapie mohou zvyšovat útlum kostní dřeně, gastrointestinální poruchy nebo mukositidu. Hydroxykarbamid může zhoršovat erytém vyvolaný radioterapií.

Pacienti nesmí být současně léčeni hydroxykarbamidem a antiretrovirovými léčivými přípravky (viz body 4.3 a 4.4).

U pacientů infikovaných virem HIV, kteří byli léčeni hydroxykarbamidem v kombinaci s didanosinem a stavudinem nebo bez stavudinu, se vyskytly případy fatální i nefatální pankreatitidy.

Během postmarketingového sledování byly u pacientů infikovaných virem HIV léčených hydroxykarbamidem a jinými antiretrovirovými léčivými přípravky hlášeny hepatotoxicita a jaterní selhání vedoucí k úmrtí. Fatální jaterní příhody byly hlášeny nejčastěji u pacientů léčených kombinací hydroxykarbamidu, didanosinu a stavudinu.

U pacientů infikovaných virem HIV užívajících hydroxykarbamid v kombinaci s antiretrovirovými léčivými přípravky, včetně didanosinu, se stavudinem nebo bez něj, byla hlášena periferní neuropatie, která byla v některých případech závažná (viz bod 4.4).

Pacienti léčení hydroxykarbamidem v kombinaci s didanosinem, stavudinem a indinavirem vykazovali střední pokles buněk CD4 přibližně o 100/mm³.

Studie ukázaly, že dochází k analytické interferenci hydroxykarbamidu s enzymy (ureázou, urikázou a laktátdehydrogenázou), které se používají při stanovení hladiny urey, kyseliny močové a kyseliny mléčné, což vede k falešně zvýšeným výsledkům u pacientů léčených hydroxykarbamidem.

Očkování

Existuje zvýšené riziko závažných nebo fatálních infekcí při konkomitantním podávání živých vakcín. U imunosuprimovaných pacientů není podávání živých vakcín doporučeno.

Konkomitantní podávání hydroxykarbamidu a vakcíny obsahující živý virus může potencovat replikaci viru ve vakcíně a/nebo zvyšovat nežádoucí účinky viru ve vakcíně, protože léčba hydroxykarbamidem může potlačovat normální obranné mechanismy. Očkování živou vakcínou může u pacienta užívajícího hydroxykarbamid vést k těžké infekci. Protilátková odpověď pacienta na vakcíny může být obecně snížena. Léčba hydroxykarbamidem a konkomitantní imunizace vakcínami obsahujícími živý virus se má provádět pouze v případě, že přínosy jasně převáží nad potenciálními riziky (viz bod 4.4).

Během léčby hydroxykarbamidem se u pacientů s myeloproliferativními poruchami objevily kožní vaskulitické toxicity včetně vaskulitických ulcerací a gangrény. Tyto vaskulitické toxicity byly hlášeny nejčastěji u pacientů dříve nebo souběžně léčených interferonem (viz bod 4.4).

Interference se systémy kontinuálního monitorování glykemie

Hydroxykarbamid může falešně zvýšit hodnoty odečítané ze senzoru hladiny glukózy určitých systémů CMG (continuous glucose monitoring, kontinuální monitorování glukózy), což může vést k hypoglykemii, pokud jsou dávky inzulínu založeny na odečtech ze senzoru hladiny glukózy.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Ženy ve fertilním věku / antikoncepce u mužů a žen

Léčivé přípravky, které ovlivňují syntézu DNA, jako je hydroxykarbamid, mohou mít silné mutagenní účinky. Tato možnost má být pečlivě zvážena před podáním tohoto léčivého přípravku pacientům nebo pacientkám, kteří mohou uvažovat o početí.

Pacienti i pacientky mají být poučeni, aby před léčbou hydroxykarbamidem, během této léčby a po ní používali antikoncepční opatření. Doporučená doba trvání používání antikoncepce po ukončení léčby hydroxykarbamidem je u mužů 3 měsíce a u žen 6 měsíců.

Těhotenství

Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu (viz bod 5.3). Je zapotřebí informovat pacientky užívající hydroxykarbamid o rizicích pro plod.

K dispozici je omezené množství údajů o používání hydroxykarbamidu u těhotných žen.

Je-li hydroxykarbamid podáván těhotné ženě, může způsobit poškození plodu. Proto nesmí být podáván těhotným pacientkám.

Pacientky léčené hydroxykarbamidem, které si přejí počít dítě, mají léčbu ukončit, je-li to možné, 3 až 6 měsíců před těhotenstvím.

Pacientka má být poučena, aby se v případě podezření na těhotenství okamžitě obrátila na lékaře.

Kojení

Hydroxykarbamid se vylučuje do lidského mateřského mléka. Vzhledem k potenciálu pro závažné nežádoucí účinky u kojených dětí musí být kojení při užívání hydroxykarbamidu přerušeno.

Fertilita

Léčba může mít vliv na fertilitu u mužů. Velmi často byla u mužů pozorována reverzibilní oligospermie a azospermie, ale tyto poruchy též souvisejí se základním onemocněním. Byly pozorovány poruchy fertility u potkaních samců (viz bod 5.3).

Zdravotníci pracovníci mají mužské pacienty informovat o možnosti uchování spermatu (kryokonzervace) před zahájením léčby.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Hydroxykarbamid má malý vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Pacienty je zapotřebí upozornit, aby neřídili motorová vozidla ani neobsluhovali stroje, pokud během užívání hydroxykarbamidu zaznamenají závratě.

4.8 Nežádoucí účinky

Bezpečnostní profil hydroxykarbamidu u srpkovité anémie byl stanoven na základě klinických studií a potvrzen pomocí dlouhodobých kohortových studií zahrnujících až 1 935 dospělých a dětí ve věku od 9 měsíců.

Shrnutí bezpečnostního profilu

Hlavním toxickým účinkem hydroxykarbamidu je útlum kostní dřeně, který je závislý na dávce. Při nižších dávkách jsou u pacientů se srpkovitou anémií často hlášeny mírné, přechodné a reverzibilní cytopenie, což se na základě farmakologie hydroxykarbamidu očekává.

Hydroxykarbamid ovlivňuje spermatogenezi, a proto jsou velmi často hlášeny oligospermie a azospermie.

Mezi další často hlášené nežádoucí účinky patří také nauzea, zácpa, bolest hlavy a závratě.

Po několika letech dlouhodobé každodenní udržovací léčby se objevují další nežádoucí účinky postihující kůži a podkožní tkáň, jako je ztmavnutí nehtových lůžek, suchá kůže, kožní vředy a alopecie. Vzácně byly hlášeny bércové vředy a velmi vzácně systémový lupus erythematodes.

Existuje také závažné riziko leukémie a u starších pacientů riziko rakoviny kůže, i když četnost není známa.

Tabulkový přehled nežádoucích účinků

Přehled je uveden podle tříd orgánových systémů, preferovaných termínů MedDRA a četnost výskytu za použití následujících kategorií četností výskytu: velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$), velmi vzácné ($< 1/10\,000$), není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Tabulka 1: Nežádoucí účinky

Třídy orgánových systémů	Četnost	Nežádoucí účinek
Novotvary benigní, maligní a blíže neurčené (zahrnující cysty a polypy)	Není známo	Leukémie, rakovina kůže (u starších pacientů)
Poruchy krve a lymfatického systému	Velmi časté	Útlum kostní dřeně včetně neutropenie (< 1 500/μl), retikulocytopenie (< 80 000/μl), makrocytóza
	Časté	Trombocytopenie (< 80 000/μl), anémie (hemoglobin < 4,5 g/dl)
Poruchy metabolismu a výživy	Není známo	Zvýšení tělesné hmotnosti, nedostatek vitamínu D
Poruchy nervového systému	Časté	Bolest hlavy, závratě
Poruchy oka	Není známo	Deficit limbálních kmenových buněk
Cévní poruchy	Není známo	Krvácení
Gastrointestinální poruchy	Časté	Nauzea, zácpa
	Méně časté	Stomatitida, průjem, zvracení
	Není známo	Gastrointestinální poruchy, gastrointestinální vřed, těžká hypomagnezémie
Poruchy jater a žlučových cest	Méně časté	Zvýšené hladiny jaterních enzymů, hepatotoxicita
Poruchy kůže a podkožní tkáň	Časté	Kožní vřed, hyperpigmentace úst, nehtů a kůže, suchá kůže, alopecie
	Méně časté	Vyrážka
	Vzácné	Bércové vředy
	Velmi vzácné	Systémový a kožní lupus erythematodes
Poruchy reprodukčního systému a prsu	Velmi časté	Oligospermie, azospermie
	Není známo	Amenorea
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Není známo	Horečka

Popis vybraných nežádoucích účinků

V případě útlumu kostní dřeně obvykle dojde k hematologickému zotavení během dvou týdnů po vysazení hydroxykarbamidu. Doporučuje se postupná titrace dávky, aby se zabránilo závažnějšímu útlumu kostní dřeně (viz bod 4.2).

Makrocytóza způsobená hydroxykarbamidem není dependentní na vitamínu B₁₂ nebo na kyselině listové. Často pozorovaná anémie byla způsobena především infekcí parvovirem, sekvestrací sleziny nebo jater a poruchou funkce ledvin.

Zvýšení tělesné hmotnosti pozorované během léčby hydroxykarbamidem může být účinkem zlepšení celkového stavu.

Oligospermie a azospermie způsobené hydroxykarbamidem jsou všeobecně reverzibilní, tyto poruchy se ale musí vzít v úvahu v případě, že si pacient přeje počít dítě (viz bod 5.3). Jsou rovněž spojeny se základním onemocněním.

Pediatrická populace

Očekává se, že četnost, typ a závažnost nežádoucích účinků u dětí budou podobné jako u dospělých. Údaje z observační studie (ESCORT-HU) hydroxykarbamidu u velkého souboru pacientů (n = 1 906) se srpkovitou anémií ukázaly, že u pacientů ve věku 2 až 10 let je vyšší riziko neutropenie a nižší riziko suché kůže, alopecie, bolesti hlavy a anémie. U pacientů ve věku 10 až 18 let bylo ve srovnání s dospělými nižší riziko suché kůže, kožního vředu, alopecie, zvýšení tělesné hmotnosti a anémie.

Údaje vztahující se k bezpečnosti u dětí do 2 let jsou omezené. Klinické hodnocení BABY HUG, což byla dvojité zaslepená, multicentrická, randomizovaná, kontrolovaná studie fáze 3 u kojenců ve věku 9–18 měsíců, srovnávalo fixní střední dávku hydroxykarbamidu 20 mg/kg/den s placebem (Wang et al. 2011). Lehká až středně těžká neutropenie (absolutní počet neutrofilů [ANC] 500–1 249/ μ l) se vyskytovala častěji ve skupině s hydroxykarbamidem; 107krát u 45 účastníků oproti 34krát u 18 účastníků ve skupině s placebem. Rekurentní nebo perzistující neutropenie vedla k devíti dlouhodobým snížením dávky (na 17,5 mg/kg denně) ve skupině s hydroxykarbamidem a pěti ve skupině s placebem (p = 0,20). U kojenců léčených hydroxykarbamidem nebyly zjištěny významné rozdíly oproti kojencům léčeným placebem ve výskytu závažné neutropenie (ANC < 500/ μ l), trombocytopenie (počet trombocytů < 80 000/ μ l), anémie (hemoglobin < 7 g/dl), retikulocytopenie (absolutní počet retikulocytů < 80 000/ μ l) nebo abnormálních testů funkce jater (alaninaminotransferáza > 150 jednotek/l nebo bilirubin > 10 mg/dl).

Bezpečnost přípravku Xromi byla hodnocena u 32 dětí ve věku 9 měsíců až 18 let se srpkovitou anémií v jednoramenné, otevřené, prospektivní, multicentrické studii farmakokinetiky, bezpečnosti a účinnosti (studie HUPK). Celkový počet nežádoucích účinků souvisejících s hydroxykarbamidem byl 28 (8,3 %) u 9 (28 %) pacientů. Převažovala hematologická toxicita s 21 hlášenými (75 %) cytopenií, a dále poruchy kůže a podkožní tkáně (5 hlášení; 18 %). Ve věkové skupině od 9 měsíců do 2 let bylo zaznamenáno 19 souvisejících příhod (29,2 %), což je vyšší podíl ve srovnání se skupinou od 2 do 6 let (5 příhod; 3,4 %) a skupinou od 6 do 16 let (4 příhody; 3,2 %). Hlášené cytopenie byly obvykle ojedinělé, přechodné a benigní.

Dlouhodobá bezpečnost hydroxykarbamidu zahájená u dětí mladších 2 let není v současné době známa.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#).

4.9 Předávkování

Příznaky

U pacientů užívajících hydroxykarbamid v dávce několikanásobně vyšší, než je doporučeno, byla hlášena akutní mukokutánní toxicita. Byla pozorována bolestivost, fialový erytém, edém na dlaních a chodidlech následovaný olupováním kůže z rukou a nohou, závažná generalizovaná hyperpigmentace kůže a závažná akutní stomatitida.

U pacientů se srpkovitou anémií byl v ojedinělých případech předávkování hydroxykarbamidem v rozmezí 2- až 10násobku předepsané dávky (až 8,57násobek maximální doporučené dávky 35 mg/kg/den) hlášen těžký útlum kostní dřeně. Doporučuje se sledovat krevní obraz po dobu několika týdnů po předávkování, protože zotavení může být opožděno.

Léčba

Okamžitá léčba spočívá ve výplachu žaludku a v případě potřeby v následné podpůrné léčbě kardiopulmonálních systémů. Pacienti mají být sledováni z hlediska vitálních funkcí, chemického složení krve a moči, funkce ledvin a jater a úplného krevního obrazu po dobu nejméně 3 týdnů. Může být zapotřebí sledování po delší období. V případě potřeby má být provedena transfuze krve.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: cytostatika, jiná cytostatika, ATC kód: L01XX05.

Mechanismus účinku

Hydroxykarbamid je perorálně aktivní cytostatikum.

Mechanismus působení hydroxykarbamidu není zatím zcela objasněn, ale zdá se, že působí prostřednictvím interference se syntézou DNA tak, že působí jako inhibitor ribonukleotid reduktázy, aniž by narušoval syntézu kyseliny ribonukleové nebo proteinu.

Jedním z mechanismů, kterým hydroxykarbamid působí, je zvýšení koncentrací fetálního hemoglobinu (HbF) u pacientů se srpkovitou anémií. HbF interferuje s polymerizací srpkovitého hemoglobinu (HbS), a tím brání tvorbě srpkovitého tvaru červené krvinky. Ve všech klinických studiích došlo po podávání hydroxykarbamidu k významnému zvýšení hladiny HbF ve srovnání s výchozími hodnotami.

V nedávné době se prokázalo, že hydroxykarbamid je spojen s tvorbou oxidu dusnatého, což naznačuje, že oxid dusnatý stimuluje produkci cyklického guanozin-monofosfátu (cGMP), který poté aktivuje proteinkinázu a zvyšuje produkci HbF. K jiným známým farmakologickým účinkům hydroxykarbamidu, které mohou přispívat k jeho prospěšným účinkům při srpkovité anémii, patří pokles počtu neutrofilů, zvýšení deformovatelnosti srpkovitých buněk a změněná adheze červených krvinek k endotelu.

Klinická účinnost a bezpečnost

Důkazy o účinnosti hydroxykarbamidu při snižování vazookluzivních komplikací srpkovité anémie u dětí starších 9 měsíců pocházejí z pěti randomizovaných kontrolovaných studií (Charache *et al* 1995 [studie MSH]; Jain *et al* 2012, Ferster *et al* 1996; Ware *et al* 2015 [studie TWiTCH], Wang *et al* 2011 [studie BABY HUG]). Zjištění z těchto pivotních studií jsou navíc podložena observačními studiemi, včetně některých dlouhodobých sledování.

Multicentrická studie hydroxykarbamidu při srpkovité anémii (MSH)

Studie MSH byla multicentrická, randomizovaná a dvojitě zaslepená a porovnávala hydroxykarbamid s placebem u dospělých se srpkovitou anémií (pouze genotyp HbSS) s cílem snížení četnosti bolestivých krizí. Bylo randomizováno celkem 299 účastníků; 152 dostávalo hydroxykarbamid a 147 placebo. Podávání hydroxykarbamidu bylo zahájeno nízkou dávkou (15 mg/kg za den), která se zvyšovala ve 12týdenních intervalech o 5 mg/kg denně, dokud nebylo dosaženo mírného útlumu kostní dřeně, jak bylo posouzeno na základě neutropenie nebo trombocytopenie. Jakmile se krevní obraz upravil, léčba byla znovu zahájena v dávce o 2,5 mg/kg denně nižší než toxická dávka. Mezi skupinou s hydroxykarbamidem a skupinou s placebem byl statisticky významný rozdíl v průměrném ročním výskytu krizí (všechny krize), průměrný rozdíl $-2,80$ (95% CI $-4,74$ až $-0,86$) ($p = 0,005$), a u krizí vyžadujících hospitalizaci byl průměrný rozdíl $-1,50$ (95% CI $-2,58$ až $-0,42$) ($p = 0,007$).

Studie rovněž ukázala zvýšení mediánu času od zahájení léčby do první bolestivé krize (2,76 měsíce ve skupině s hydroxykarbamidem ve srovnání s 1,35 měsíce ve skupině s placebem) ($p = 0,014$), druhé bolestivé krize (6,58 měsíce ve skupině s hydroxykarbamidem ve srovnání s 4,13 měsíce ve skupině s placebem) ($p < 0,0024$) a třetí bolestivé krize (11,9 měsíce ve skupině s hydroxykarbamidem ve srovnání se 7,04 měsíce ve skupině s placebem) ($p = 0,0002$).

U pacientů užívajících hydroxykarbamid byl ve srovnání s pacienty užívajícími placebo také snížen výskyt akutního hrudního syndromu (acute chest syndrome); RR 0,44 (95% CI 0,28 až 0,68) ($p < 0,001$). Podobné poklesy byly pozorovány u krevních transfuzí, náhrady u život ohrožujícího onemocnění. Hydroxykarbamid ve srovnání s placebem nesnížil výskyt sekvestrace jater nebo sleziny.

V souladu s mechanismem účinku hydroxykarbamidu studie MSH také prokázala statisticky významné zvýšení hladin HbF (průměrný rozdíl 3,9 % (95% CI 2,69 až 5,11 ($p < 0,0001$))) a hemoglobinu (průměrný rozdíl 0,6 g/dl (95% CI 0,28 až 0,92, $p < 0,0014$) a pokles markerů hemolýzy ve skupinách pacientů léčených hydroxykarbamidem. Studie MSH prokázala zvýšenou hematologickou toxicitu, což vedlo ke snížení dávky ve skupině s hydroxykarbamidem oproti skupině s placebem, ale nebyly pozorovány infekce související s neutropenií ani epizody krvácení v důsledku trombocytopenie.

Pediatrická populace

Zkřížené srovnání s placebem (Ferster et al 1996)

Byla provedena randomizovaná zkřížená studie, do které bylo zapojeno 25 dětí a mladých dospělých (věkové rozmezí: 2 až 22 let) s homozygotní srpkovitou anémií a závažnými klinickými projevy (definovanými jako > 3 vazookluzivní krize v roce před vstupem do studie a/nebo s předchozí anamnézou cévní mozkové příhody, akutního hrudního syndromu, rekurentních krizí bez intervalu bez obtíží, nebo sekvestrace sleziny). Primárním cílovým parametrem studie byl počet hospitalizací a jejich délka. Pacienti byli randomizováni a dostávali buď nejprve po dobu 6 měsíců hydroxykarbamid a poté po dobu 6 měsíců placebo, nebo dostávali nejprve placebo a poté po dobu 6 měsíců hydroxykarbamid. Hydroxykarbamid byl podáván v počáteční dávce 20 mg/kg/den. Dávka byla zvýšena na 25 mg/kg denně, pokud byla změna HbF po 2 měsících < 2 %. Dávka byla snížena o 50 % v případě toxicity pro kostní dřeň.

Studie uvádí, že u 16 z 22 (73 %) pacientů nebyla během léčby hydroxykarbamidem nutná hospitalizace z důvodu bolestivých epizod ve srovnání s pouhými 3 z 22 (14 %) pacientů užívajících placebo. Kromě toho došlo ke snížení průměrné délky hospitalizace; 5,3 dne ve skupině s hydroxykarbamidem a 15,2 dne ve skupině s placebem. Ve studii nebyla zaznamenána žádná úmrtí. U skupiny s hydroxykarbamidem bylo hlášeno zvýšení hladiny HbF a snížení absolutního počtu neutrofilů. Podobně se po šesti měsících léčby ve skupině s hydroxykarbamidem významně zvýšila hladina hemoglobinu a střední objem erytrocytu (MCV), zatímco počet krevních destiček a bílých krvinek se významně snížil. Výsledky této studie jsou uvedeny v tabulkách 2 a 3 níže.

Tabulka 2: Počet hospitalizací a počet dnů v nemocnici podle léčby (kombinovaná obě období) (Ferster et al, 1996)

	Hydroxykarbamid (n=22)	Placebo (n=22)
Počet hospitalizací		
0	16	3
1	2	13
2	3	2
3	0	3
4	1	0
5	0	1
Počet dnů v nemocnici		
0	16	3
1–10	2	13
>10	4	6
Rozmezí:	0–19	0–104

Tabulka 3: Průměrné hematologické hodnoty před léčbou a po 6 měsících léčby hydroxykarbamidem (Ferster et al, 1996)

	Před léčbou hydroxykarbamidem (průměr ± SD, %)	Po léčbě hydroxykarbamidem (průměr ± SD, %)	Hodnota p
Hemoglobin (Hb) (g/dl)	8,1 ± 0,75	8,5 ± 0,83	nevýznamné
MCV (fl)	85,2 ± 9,74	95,5 ± 11,57	< 0,001
Střední koncentrace hemoglobinu v erytrocytu (MCHC) (%)	33,0 ± 2,08	32,3 ± 1,12	nevýznamné
Krevní destičky (×10⁹/l)	443,2 ± 189,1	386,7 ± 144,6	nevýznamné
Počet bílých krvinek (×10⁹/l)	12,47 ± 4,58	8,9 ± 2,51	< 0,001
HbF (%)	4,65 ± 4,81	15,34 ± 11,3	< 0,001
Retikulocyty (%)	148,6 ± 53,8	102,7 ± 48,5	< 0,001

Nízká fixní dávka hydroxykarbamidu u dětí se srpkovitou anémií (Jain et al 2012)

V randomizované, dvojité zaslepené, placebem kontrolované studii provedené v terciární nemocnici v Indii bylo 60 dětí (ve věku 5–18 let) se třemi nebo více krevními transfuzemi nebo vazookluzivními krizemi vyžadujícími hospitalizaci ročně randomizováno do skupiny s fixní dávkou hydroxykarbamidu 10 mg/mg denně (n = 30) nebo do skupiny užívající odpovídající placebo (n = 30). Primárním cílovým parametrem bylo snížení četnosti vazookluzivních krizí na pacienta za rok. K sekundárním cílovým parametrům patřilo snížení četnosti krevních transfuzí a hospitalizací a zvýšení hladin HbF.

Po 18 měsících léčby byl mezi skupinou s hydroxykarbamidem a skupinou s placebem významný rozdíl v počtu vazookluzivních krizí, průměrný rozdíl –9,60 (95% CI –10,86 až –8,34) (p < 0,00001). Rovněž byl mezi skupinou s hydroxykarbamidem a skupinou s placebem významný rozdíl v počtu krevních transfuzí, průměrný rozdíl –1,85 (95% CI –2,18 až –1,52) (p < 0,00001), v počtu hospitalizací, průměrný rozdíl –8,89 (95% CI –10,04 až –7,74) (p < 0,00001) a délce hospitalizací, průměrný rozdíl –4,00 dne (95% CI –4,87 až –3,13) (p < 0,00001). Výsledky jsou uvedeny v tabulce 4.

Studie také ukázala statisticky významné zvýšení hladin HbF a Hb a pokles markerů hemolýzy ve skupinách léčených hydroxykarbamidem.

Tabulka 4: Srovnání počtu klinických příhod před intervencí a po intervenci ve skupinách s hydroxykarbamidem a s placebem

Počet příhod / pacient/rok	Hydroxykarbamid		Placebo		Hodnota p ¹	Hodnota p ²
	Před	Po 18 měsících	Před	Po 18 měsících		
Vazookluzivní krize	12,13 ± 8,56	0,6 ± 1,37	11,46 ± 3,01	10,2 ± 3,24	0,10	< 0,001
Krevní transfuze	2,43 ± 0,69	0,13 ± 0,43	2,13 ± 0,98	1,98 ± 0,82	0,25	< 0,001
Hospitalizace	10,13 ± 6,56	0,70 ± 1,28	9,56 ± 2,91	9,59 ± 2,94		< 0,001

¹ Hodnota p je pro srovnání mezi skupinami s hydroxykarbamidem a placebem ve výchozím stavu.

² Hodnota p je pro srovnání mezi skupinami s hydroxykarbamidem a placebem v 18 měsících

Účinnost a bezpečnost u kojenců (studie BABY HUG)

Studie BABY HUG byla dvojitě zaslepená, multicentrická, randomizovaná, placebem kontrolovaná studie fáze 3 u kojenců ve věku 9–18 měsíců. Subjekty dostávaly po dobu dvou let perorální tekutý hydroxykarbamid v dávce 20 mg/kg/den bez jejího zvyšování, nebo placebo. Kojenci byli zpočátku sledováni každé 2 týdny z hlediska nežádoucích účinků a laboratorní toxicity, dokud nebyla potvrzena snášenlivost dávky, poté každé 4 týdny. Primárními cílovými parametry studie byly funkce sleziny (kvalitativní záchyt při snímání sleziny ^{99m}Tc) a funkce ledvin (rychlost glomerulární filtrace podle clearance ^{99m}Tc -DTPA). Další hodnocení zahrnovala krevní obraz, HbF, chemické profily, biomarkery funkce sleziny, osmolalitu moči, neurologický vývoj, TCD ultrasonografii, růst a mutagenitu. Devadesát šest subjektů dostávalo hydroxykarbamid a 97 placebo; 86 % subjektů studii dokončilo.

Z hlediska primárních cílových parametrů mělo 19 ze 70 pacientů při ukončení studie sníženou funkci sleziny ve skupině s hydroxykarbamidem oproti 28 ze 74 pacientů ve skupině s placebem; rozdíl v průměrném zvýšení glomerulární filtrace DTPA ve skupině s hydroxykarbamidem oproti skupině s placebem činil 2 ml/min na 1,73 m². Z hlediska sekundárních cílových parametrů byly pozorovány následující výsledky: 177 bolestivých příhod u 62 pacientů ve skupině s hydroxykarbamidem oproti 375 příhodám u 75 pacientů ve skupině s placebem, a 24 příhod daktylitidy u 14 pacientů ve skupině s hydroxykarbamidem oproti 123 příhodám u 42 pacientů ve skupině s placebem. Ve skupině s hydroxykarbamidem se zvýšil hemoglobin a fetální hemoglobin ve srovnání se skupinou s placebem, zatímco počet leukocytů se snížil. Rozdíl v cílových parametrech mezi skupinami nebyl statisticky významný. Toxicita zahrnovala lehkou až středně těžkou neutropenii.

Primární prevence cévní mozkové příhody (studie TWiTCH)

Transkraniální dopplerovské vyšetření (TCD) při přechodu od transfuzí k hydroxykarbamidu (studie TWiTCH) byla multicentrická, randomizovaná klinická studie fáze 3, financovaná NHLBI, která porovnávala 24měsíční standardní léčbu (měsíční krevní transfúze) s alternativní léčbou (hydroxykarbamid) u 121 dětí ve věku 4–16 let se srpkovitou anémií a abnormálními rychlostmi průtoku stanovenými TCD (≥ 200 cm/s), které dostávaly alespoň 12 měsíců trvalé transfuze a neměly závažnou vaskulopatii, zdokumentovanou klinickou cévní mozkovou příhodu ani tranzitorní ischemickou ataku. Primárním cílem této studie bylo zjistit, zda by hydroxykarbamid po počátečním období transfuzí mohl udržovat rychlosti TCD stejně účinně jako trvalé krevní transfuze. Subjekty, které byly přiřazeny ke standardní léčbě ($n = 61$), dostávaly každý měsíc krevní transfuze, aby byl HbS udržen na úrovni 30 % nebo nižší, zatímco pacienti, kteří byli přiřazeni k alternativní léčbě ($n = 60$) a dostávali krevní transfuze v průměru 4,5 roku ($\pm 2,8$), začali užívat perorálně hydroxykarbamid v dávce 20 mg/kg/den, která byla u každého účastníka zvýšena na maximální tolerovanou dávku. Tato studie byla navržena tak, aby ukazovala non-inferioritu, s primárním cílovým parametrem rychlosti TCD po 24 měsících a za kontroly výchozích hodnot (při zařazení). Mez pro non-inferioritu byla 15 cm/s. Při první plánované průběžné analýze byla non-inferiorita prokázána a zadavatel studii ukončil. Konečné rychlosti TCD založené na modelu byly 143 cm/s (95% CI 140–146) u dětí, které dostávaly standardní transfuze, a 138 cm/s (95% CI 135–142) u těch, které dostávaly hydroxykarbamid, s rozdílem 4,54 cm/s (95% CI 0,10–8,98). Bylo dosaženo non-inferiority ($p = 8,82 \times 10^{-16}$) a post-hoc superiority ($p = 0,023$). Mezi léčebnými skupinami nebyl žádný rozdíl, pokud jde o život ohrožující neurologické příhody. Ve skupině s hydroxykarbamidem se více než ve skupině s transfuzemi zlepšila nadměrná zátěž železem, s větší průměrnou změnou sérového feritinu ($-1\ 805$ oproti -38 ng/ml; $p < 0,0001$), a koncentrace železa v játrech (průměr = $-1,9$ mg/g oproti $+2,4$ mg/g suché hmotnosti jater, $p = 0,0011$).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Po perorálním podání je hydroxykarbamid rychle absorbován z gastrointestinálního traktu. Vrcholových koncentrací v plazmě je dosaženo do 2 hodin a do 24 hodin jsou koncentrace v séru prakticky nulové. U pacientů s nádorovým onemocněním je biologická dostupnost úplná nebo téměř úplná.

Po perorálním podání perorálního roztoku hydroxykarbamidu dětem se srpkovitou anémií ve věku od 6 měsíců do 18 let je vrcholových koncentrací v plazmě dosaženo za 0 až 2 hodiny. Průměrné vrcholové koncentrace v plazmě a AUC se zvyšují úměrně se zvyšováním dávky.

Ve srovnávací studii biologické dostupnosti u zdravých dospělých dobrovolníků ($n = 28$) bylo prokázáno, že 500 mg perorálního roztoku hydroxykarbamidu je bioekvivalentní s referenční 500mg tobolkou, a to s ohledem na vrcholovou koncentraci i plochu pod křivkou. U perorálního roztoku hydroxykarbamidu došlo ve srovnání s referenční 500mg tobolkou ke statisticky významnému zkrácení doby do dosažení vrcholové koncentrace (0,5 oproti 0,75 hodiny, $p = 0,0467$), což ukazuje na rychlejší absorpci.

Ve studii, do níž byly zařazeny děti se srpkovitou anémií, vedla tekutá i tobolková léková forma k podobné ploše pod křivkou, vrcholovým koncentracím i poločasem. Největší rozdíl ve farmakokinetickém profilu byl trend směrem ke kratší době do dosažení vrcholové koncentrace po podání tekutiny ve srovnání s tobolkou, ale tento rozdíl nedosáhl statistické významnosti (0,74 oproti 0,97 hodiny, $p = 0,14$).

Distribuce

Hydroxykarbamid se rychle distribuuje v lidském organismu, vstupuje do mozkomíšního moku, objevuje se v peritoneální tekutině a ascitech a koncentruje se v leukocytech a erythrocytech. Odhadovaný distribuční objem hydroxykarbamidu se blíží celkovému objemu vody v lidském organismu. Distribuční objem po perorálním podání hydroxykarbamidu je přibližně stejný jako celkový objem vody v organismu: byly hlášeny hodnoty pro dospělé 0,48–0,90 l/kg, u dětí byl hlášen populační odhad 0,7 l/kg. Rozsah vazby hydroxykarbamidu na proteiny není znám.

Biotransformace

Zdá se, že metabolity jsou nitroxyl, odpovídající karboxylová kyselina a oxid dusnatý: ukázalo se, že jedním z metabolitů hydroxykarbamidu je rovněž urea. Hydroxykarbamid v koncentraci 30, 100 a 300 μM není *in vitro* metabolizován cytochromy P450 lidských jaterních mikrosomů. Při koncentracích v rozsahu od 10 do 300 μM hydroxykarbamid nestimuluje aktivitu ATPázy rekombinantního humánního P-glykoproteinu (P-gp) *in vitro*, což naznačuje, že hydroxykarbamid není substrátem P-gp. Proto se v případě současného podávání s látkami, které jsou substráty cytochromů P450 nebo P-glykoproteinu, neočekávají žádné interakce.

Eliminace

Celková tělesná clearance hydroxykarbamidu u dospělých pacientů se srpkovitou anémií je 0,17 l/h/kg. Příslušná hodnota u dětí byla podobná, 0,22 l/h/kg.

Významná část hydroxykarbamidu je eliminována nerenálními (hlavně jaterními) cestami. U dospělých se uvádí, že množství léku vyloučeného v nezměněné podobě do moči je přibližně 37 % perorální dávky, pokud je funkce ledvin normální. U dětí dosahoval podíl hydroxykarbamidu vyloučeného v nezměněné podobě do moči přibližně 50 %.

U dospělých pacientů s nádorovým onemocněním byl hydroxykarbamid eliminován s poločasem přibližně 2–3 hodiny. U dětí se srpkovitou anémií byl uváděn průměrný poločas 3,9 hodiny.

Starší pacienti

Ačkoli neexistují důkazy o vlivu věku na vztah farmakokinetických a farmakodynamických vlastností, starší pacienti mohou být citlivější vůči účinkům hydroxykarbamidu, a proto má být zváženo zahájení léčby s nižší počáteční dávkou a opatrnější zvyšování dávky. Doporučuje se také pečlivě sledovat krevní parametry (viz bod 4.2).

Porucha funkce ledvin

Vzhledem k tomu, že vylučování ledvinami je cestou eliminace, je třeba u pacientů s poruchou funkce ledvin zvážit snížení dávky hydroxykarbamidu. V otevřené studii s jednotlivou dávkou u dospělých pacientů se srpkovitou anémií byl hodnocen vliv funkce ledvin na farmakokinetiku hydroxykarbamidu. Pacienti s normální funkcí ledvin ($\text{CrCl} > 90 \text{ ml/min}$), lehkou ($\text{CrCl} 60\text{--}89 \text{ ml/min}$), středně těžkou ($\text{CrCl} 30\text{--}59 \text{ ml/min}$) nebo těžkou ($15\text{--}29 \text{ ml/min}$) poruchou funkce ledvin a pacienti v konečném stadiu onemocnění ledvin ($\text{CrCl} < 15 \text{ ml/min}$) dostali jednotlivou dávku hydroxykarbamidu 15 mg/kg tělesné hmotnosti. U pacientů, jejichž clearance kreatininu byla nižší než 60 ml/min , nebo pacientů v konečném stadiu onemocnění ledvin, byla průměrná expozice hydroxykarbamidu přibližně o 64% vyšší než u pacientů s normální funkcí ledvin.

U pacientů s $\text{CrCl} < 60 \text{ ml/min}$ se doporučuje snížit počáteční dávku o 50% (viz body 4.2 a 4.3).

U těchto pacientů se doporučuje pečlivě sledovat krevní parametry.

Porucha funkce jater

Neexistují žádné údaje, na jejichž základě by bylo možno učinit specifická doporučení pro úpravu dávky u pacientů s poruchou funkce jater, ale s ohledem na bezpečnost je hydroxykarbamid kontraindikován u pacientů s těžkou poruchou funkce jater (viz bod 4.3). U pacientů s poruchou funkce jater se doporučuje pečlivě sledovat krevní parametry.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Preklinické studie toxicity ukázaly, že nejčastěji pozorované účinky jsou útlum kostní dřeně u potkanů, psů a opic. U některých druhů zvířat byly rovněž pozorovány kardiovaskulární a hematologické účinky. U opic byla rovněž pozorována lymfoidní atrofie a degenerativní změny v tenkém a tlustém střevě. Studie toxicity také prokázaly testikulární atrofii se sníženou spermatogenezi a počtem spermií u potkanů a sníženou hmotnost varlat a snížené počty spermií u myší. U psů byla zaznamenána reverzibilní zástava spermatogeneze.

Hydroxykarbamid je jednoznačně genotoxický, a ačkoliv nebyly provedeny konvenční dlouhodobé studie kancerogenity, předpokládá se, že hydroxykarbamid je mezidruhový kancerogen, což znamená kancerogenní riziko pro člověka.

Hydroxykarbamid prochází placentární bariérou, což je doloženo prostřednictvím samic, které byly během březosti vystaveny působení hydroxykarbamidu. U zvířecích druhů včetně myší, křečků, koček, psů a opic byla při dávkách srovnatelných s dávkami u člověka hlášena embryotoxicita projevující se sníženou životaschopností plodu, snížením počtu živých mláďat ve vrhu a opožděným vývojem. Teratogenní účinky se projevovaly částečně osifikovanými spánkovými kostmi, chybějícími očními, hydrocefalem, rozštěpem sterneber a chybějícími bederními obratli.

Hydroxykarbamid podávaný samcům potkanů v dávce 60 mg/kg tělesné hmotnosti/den (přibližně dvojnásobek doporučené obvyklé maximální dávky u člověka) vedl k testikulární atrofii, snížené spermatogenezi a významně snižoval jejich schopnost oplodnit samice.

Expozice hydroxykarbamidu obecně vyvolává abnormality u několika laboratorních zvířecích druhů a ovlivňuje reprodukční schopnost samců a samic.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Xanthanová klovatina (E 415)

Sukralóza (E 955)

Jahodové aroma

Methylparaben (E 218)

Hydroxid sodný (E 524)

Čištěná voda

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

2 roky

Po prvním otevření: 12 týdnů

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C).

6.5 Druh obalu a obsah balení

Jantarově hnědá lahvička ze skla třídy III s HDPE dětským bezpečnostním uzávěrem garantujícím neporušenost obalu, s polyethylenovou vložkou, obsahující 150 ml perorálního roztoku.

Balení obsahuje jednu lahvičku, LDPE adaptér na lahvičku a 2 dávkovací stříkačky (stříkačka se stupnicí do 3 ml a stříkačka se stupnicí do 10 ml).

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Bezpečná manipulace

Každá osoba manipulující s hydroxykarbamidem si má před jeho podáním a po podání umýt ruce. Aby bylo sníženo riziko, že budou rodiče a pečovatelé vystaveni působení hydroxykarbamidu, mají při manipulaci s hydroxykarbamidem používat jednorázové rukavice. Aby se minimalizoval vznik vzduchových bublin, nesmí se lahvička před dávkováním protřepávat.

Hydroxykarbamid nesmí přijít do kontaktu s kůží nebo sliznicí. Přejde-li hydroxykarbamid do kontaktu s kůží nebo sliznicí, je nutno příslušné místo okamžitě důkladně omýt mýdlem a vodou. Rozlitý roztok se musí okamžitě utřít.

Těhotné ženy, ženy plánující otěhotnění a kojící ženy s hydroxykarbamidem nesmí manipulovat.

Rodiče / pečovatelé a pacienti musí být upozorněni, aby hydroxykarbamid uchovávali mimo dohled a dosah dětí. Náhodné požití přípravku může být u dětí fatální.

Uchovávejte lahvičku pevně zavřenou, aby byla chráněna kvalita přípravku a aby se minimalizovalo riziko jeho náhodného rozlití.

Stříkačky je třeba umýt a opláchnout studenou nebo teplou vodou a před dalším použitím musí být úplně suché. Stříkačky uchovávejte na čistém místě spolu s léčivým přípravkem.

Likvidace

Hydroxykarbamid je cytotoxický. Veškerý nepoužitý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Lipomed GmbH
Hegenheimer Strasse 2
79576 Weil am Rhein
Německo

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO / REGISTRAČNÍ ČÍSLA

EU/1/19/1366/001

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE / PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 01. července 2019

Datum posledního prodloužení registrace: 16. května 2024

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <https://www.ema.europa.eu>

PŘÍLOHA II

- A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽE**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobce odpovědného za propouštění šarží

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

Lipomed GmbH
Hegenheimer Strasse 2
79576 Weil am Rhein
Německo

V příbalové informaci k léčivému přípravku musí být uveden název a adresa výrobce odpovědného za propouštění dané šarže.

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis s omezením (viz příloha I: Souhrn údajů o přípravku, bod 4.2).

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

• Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR)

Požadavky pro předkládání PSUR pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

• Plán řízení rizik (RMP)

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,
 - při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení význačného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).
- ### **• Další opatření k minimalizaci rizik**

Před uvedením přípravku Xromi na trh v každém členském státě se držitel rozhodnutí o registraci musí spolu s příslušným vnitrostátním orgánem dohodnout na obsahu a formátu vzdělávacího programu, včetně komunikačních prostředků, způsobu distribuce a jakýchkoli dalších aspektů.

Cílem vzdělávacího programu je zajistit bezpečné a účinné používání přípravku, minimalizovat níže uvedená rizika a snížit zátěž způsobenou nežádoucími účinky přípravku Xromi.

Držitel rozhodnutí o registraci zajistí, aby v každém členském státě, ve kterém je přípravek Xromi uveden na trh, všichni zdravotničtí pracovníci a pacienti / pečovatelé, u kterých se očekává, že budou přípravek Xromi předepisovat či používat, měli přístup k těmto edukačním materiálům, nebo jim byly tyto materiály poskytnuty prostřednictvím profesních organizací:

- edukační materiály pro lékaře,
- informační balíček pro pacienty.

Edukační materiály pro lékaře mají obsahovat:

- Souhrn údajů o přípravku,
- Příručku pro zdravotnické pracovníky.

Příručka pro zdravotnické pracovníky má obsahovat tyto klíčové informace:

- indikace, dávkování a úprava dávky;
- popis bezpečného zacházení s přípravkem Xromi, včetně rizika chyby v medikaci způsobené používáním dvou různých dávkovacích stříkaček;
- varování ohledně významných rizik spojených s používáním přípravku Xromi:
 - převádění pacientů z tobolek a tablet na tekutou lékovou formu;
 - potřebu antikoncepce;
 - riziko týkající se fertility u mužů a žen, potenciální riziko pro plod a kojení;
 - řešení nežádoucích účinků

Informační balíček pro pacienty má obsahovat:

- Příbalovou informaci pro pacienty,
- Příručku pro pacienty / pečovatele.

Příručka pro pacienty / pečovatele má obsahovat tyto klíčové informace:

- indikace;
- pokyny pro správné a bezpečné používání přípravku, včetně jasných pokynů pro používání dvou různých dávkovacích stříkaček, aby se zabránilo riziku chyby v medikaci;
- potřebu antikoncepce;
- riziko týkající se fertility u mužů a žen, potenciální riziko pro plod a kojení

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABIČKA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Xromi 100 mg/ml perorální roztok
hydroxycarbamidum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY / LÉČIVÝCH LÁTEK

Jeden ml roztoku obsahuje hydroxycarbamidum 100 mg.

3. SEZNAM POMOČNÝCH LÁTEK

Obsahuje rovněž: methylparaben (E 218). Podrobnější informace jsou uvedeny v příbalové informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Perorální roztok

Lahvička
Adaptér na lahvičku
Dávkovací stříkačky 3 ml a 10 ml

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání.
Užívejte podle pokynů svého lékaře pomocí přiložených dávkovacích stříkaček.
Lahvičku neprotřepávejte.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

Cytotoxická látka: Zacházejte s přípravkem opatrně.

8. POUŽITELNOST

Použitelné do:
Zlikvidujte za 12 týdnů po prvním otevření.
Datum otevření: _____

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Lipomed GmbH
Hegenheimer Strasse 2
79576 Weil am Rhein
Německo

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/19/1366/001

13. ČÍSLO ŠARŽE

Č. šarže:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Xromi

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNITŘNÍM OBALU

ŠTÍTEK LAHVIČKY

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Xromi 100 mg/ml perorální roztok
hydroxycarbamidum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY / LÉČIVÝCH LÁTEK

Jeden ml roztoku obsahuje hydroxycarbamidum 100 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje rovněž: methylparaben (E 218). Podrobnější informace jsou uvedeny v příbalové informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Perorální roztok.
150 ml

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

Perorální podání.

Užívejte podle pokynů svého lékaře pomocí přiložených dávkovacích stříkaček.

Neprotřepávejte.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

Cytotoxická látka: Zacházejte s přípravkem opatrně.

8. POUŽITELNOST

Použitelné do:

Zlikvidujte za 12 týdnů po prvním otevření.

Datum otevření: _____

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Lipomed GmbH
Hegenheimer Strasse 2
79576 Weil am Rhein
Německo

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/19/1366/001

13. ČÍSLO ŠARŽE

Č. šarže:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU****17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD****18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM**

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: Informace pro uživatele

Xromi 100 mg/ml perorální roztok hydroxycarbamidum

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek Xromi a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Xromi užívat
3. Jak se přípravek Xromi užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Xromi uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek Xromi a k čemu se používá

Xromi obsahuje hydroxykarbamid, což je látka, která brání růstu a dělení některých buněk v kostní dřeni. Tyto účinky vedou ke snížení počtu červených a bílých krvinek a krevních destiček v krevním oběhu. U srpkovité anémie hydroxykarbamid také pomáhá zabránit tomu, aby červené krvinky získávaly abnormální srpkovitý tvar.

Srpkovitá anémie je dědičné onemocnění krve, které postihuje diskovité červené krvinky.

U některých buněk dochází k abnormalitám, ztrátě pružnosti a buňky nabývají pŕlměsíčitého nebo srpkovitého tvaru, což vede k anémii.

Srpkovité krvinky také uvíznou v krevních cévách a blokují tak průtok krve. To může vést k akutním bolestivým krizím a poškození orgánů.

Přípravek Xromi se používá k prevenci komplikací souvisejících se zablokovanými krevními cévami v důsledku srpkovité anémie u pacientů starších 9 měsíců. Přípravek Xromi snižuje počet bolestivých krizí a omezí potřebu hospitalizací v důsledku onemocnění.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Xromi užívat

Neužívejte přípravek Xromi

- jestliže jste alergický(á) na hydroxykarbamid nebo na kteroukoli další složku přípravku Xromi (uvedenou v bodě 6),
- jestliže máte závažné onemocnění jater,
- jestliže máte závažné onemocnění ledvin,
- jestliže máte sníženou tvorbu červených a bílých krvinek nebo krevních destiček (jestliže máte „myelosupresi“), jak je uvedeno v bodě 3 „Jak se přípravek Xromi užívá, Sledování během léčby“,
- jestliže jste těhotná nebo kojíte (viz bod „Těhotenství, kojení a plodnost“),
- jestliže užíváte antiretrovirové léčivé přípravky k léčbě viru lidské imunodeficiencie (HIV), který způsobuje AIDS.

Upozornění a opatření

Testy a kontroly

Lékař Vám bude provádět krevní testy:

- aby zkontroloval krevní obraz před zahájením léčby přípravkem Xromi a během léčby,
- aby zkontroloval funkci jater před zahájením léčby přípravkem Xromi a během léčby,
- aby zkontroloval funkci ledvin před zahájením léčby přípravkem Xromi a během léčby.

Před užitím přípravku Xromi se poraďte se svým lékařem, lékárníkem nebo zdravotní sestrou

- jestliže trpíte extrémní únavou, slabostí a dušností, což mohou být příznaky nedostatku červených krvinek (anémie),
- jestliže snadno krvácíte nebo se Vám snadno dělají modřiny, což mohou být příznaky nízkých hladin určitých buněk v krvi, známých jako krevní destičky,
- jestliže máte onemocnění jater (může být zapotřebí další sledování),
- jestliže máte onemocnění ledvin (může být upravena dávka),
- jestliže máte bérčové vředy,
- jestliže máte prokázaný nedostatek vitamínu B12 nebo kyseliny listové,
- jestliže jste byl(a) dříve léčen(a) radioterapií (ozařováním) či chemoterapií nebo aktuálně užíváte jakékoli jiné protinádorové léky, zejména interferon.

Pokud si nejste jistý(á), zda se Vás cokoli z výše uvedeného týká, poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem dříve, než začnete přípravek Xromi užívat.

Během léčby přípravkem Xromi ihned informujte svého lékaře

- pokud jste unavený(á), máte dušnost, nevysvětlitelné podlitiny nebo krvácení, což mohou být příznaky sekundární leukémie. Sekundární leukémie byla hlášena u pacientů užívajících dlouhodobě hydroxykarbamid na některé typy rakoviny krve (myeloproliferativní poruchy, jako je polycytémie),
- pokud máte vředy, které mohou být příznaky kožních vaskulitických toxicit. Kožní vaskulitické toxicity jsou kožní léze, které byly hlášeny u pacientů s některým typy rakoviny krve (myeloproliferativní poruchy) během léčby hydroxykarbamidem, nejčastěji u pacientů, kterým byla léčba interferonem podávána v minulosti nebo je jim tato léčba aktuálně podávána,
- pokud na kůži zaznamenáte podezřelé změny, např. nové skvrny a změny stávajících pih nebo znamének, což mohou být příznaky rakoviny kůže. U pacientů dlouhodobě užívajících hydroxykarbamid byla hlášena rakovina kůže.

Během léčby přípravkem Xromi a po jejím ukončení byste si měl(a) chránit kůži před sluncem a pravidelně si sám(sama) kůži kontrolovat. Lékař Vám bude také kontrolovat kůži během pravidelných kontrolních návštěv,

- pokud se u Vás při užívání hydroxykarbamidu vyskytnou přetrvávající oční příznaky, jako je zarudnutí a bolest očí, citlivost na světlo a/nebo snížené vidění, okamžitě se poraďte s lékařem, protože se může jednat o známky vzácného, ale závažného očního onemocnění zvaného deficit limbalních kmenových buněk. Viz také bod 4.

Děti

Nepodávejte tento přípravek dětem od narození do 9 měsíců, protože není pravděpodobné, že by byl bezpečný.

Další léčivé přípravky a přípravek Xromi

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat.

Informujte lékaře, zdravotní sestru nebo lékárníka zejména tehdy, jestliže užíváte kterýkoli z těchto přípravků:

- jiné myelosupresivní léčivé přípravky (které snižují tvorbu červených a bílých krvinek nebo krevních destiček),

- radioterapie (ozařování) nebo chemoterapie,
- přípravky k léčbě nádorových onemocnění (rakoviny), zejména léčba interferonem – při užívání přípravku Xromi je větší pravděpodobnost nežádoucích účinků, jako je anémie,
- antiretrovirové léčivé přípravky (které inhibují nebo zničí retroviry, jako je virus HIV), např. didanosin, stavudin a indinavir (může dojít k poklesu počtu bílých krvinek),
- živé vakcíny, např. proti spalničkám, příušnicím, zarděnkám a proti planým neštovicím,
- používáte monitor CGM (kontinuální monitor glykemie) ke zjištění hladiny glukózy v krvi (hydroxykarbamid může způsobit falešně vysoké hladiny glukózy v krvi zaznamenané některými senzory CGM, což může způsobit nízkou hladinu glukózy v krvi (hypoglykémii), pokud se při dávkování inzulínu spoléhá na výsledky hladiny glukózy v krvi ze senzorů).

Těhotenství, kojení a plodnost

Neužívejte přípravek Xromi, pokud plánujete počít dítě, aniž byste se nejprve poradil(a) se svým lékařem. To platí jak pro muže, tak pro ženy. Přípravek Xromi může poškodit spermie nebo vajíčka.

Přípravek Xromi se nesmí používat v těhotenství. Pokud je to možné, užívání přípravku Xromi má být ukončeno 3 až 6 měsíců před otěhotněním.

Obraťte se na svého lékaře ihned, jestliže si myslíte, že byste mohla být těhotná.

Vy i Váš partner musíte před léčbou přípravkem Xromi, během ní a po ní používat účinné antikoncepční metody. V používání účinných antikoncepčních metod se musí pokračovat i po ukončení léčby přípravkem Xromi, a to po dobu alespoň 6 měsíců u žen a 3 měsíců u mužů.

Jste-li muž užívající přípravek Xromi a Vaše partnerka otěhotní nebo otěhotnění plánuje, lékař s Vámi projedná možné přínosy a možná rizika pokračujícího užívání přípravku Xromi.

Léčivá látka přípravku Xromi, hydroxykarbamid, přechází do mateřského mléka. Během užívání přípravku Xromi nesmíte kojit. Poradte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Přípravek Xromi může způsobit ospalost. Neřídte dopravní prostředky ani neobsluhujte žádné stroje, dokud se neprokáže, že Vás přípravek neovlivňuje, a dokud jste se o tom neporadil(a) se svým lékařem.

Přípravek Xromi obsahuje methylparaben (E 218)

Přípravek Xromi obsahuje methylparaben (E 218), který může vyvolat alergické reakce (pravděpodobně zpožděné).

3. Jak se přípravek Xromi užívá

Vždy užívejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře nebo lékárníka. Pokud si nejste jistý(á), poradte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

Přípravek Xromi Vám může podávat pouze lékař specialista, který má zkušenosti s léčbou onemocnění krve.

- Užíváte-li přípravek Xromi, lékař Vám bude provádět pravidelné krevní testy. To proto, aby kontroloval počet a typ buněk v krvi a aby kontroloval játra a ledviny.
- V závislosti na dávce, kterou užíváte, mohou být tyto testy prováděny zpočátku jednou za měsíc a poté každé 2–3 měsíce.
- Na základě těchto výsledků Vám lékař může změnit dávku přípravku Xromi.

Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem. Obvyklá počáteční dávka pro dospělé, dospívající a děti starší 9 měsíců je 15 mg/kg denně a obvyklá udržovací dávka je v rozpětí 20–25 mg/kg. Lékař Vám předepíše správnou dávku. Lékař může někdy dávku přípravku Xromi změnit, například na základě výsledků různých testů. Pokud si nejste jistý(á), kolik léku máte užívat, vždy se zeptejte svého lékaře nebo zdravotní sestry.

Přípravek Xromi s jídlem a pitím

Tento lék můžete užívat s jídlem nebo po jídle kdykoliv během dne. Způsob podání a denní doba by však měly být každý den stejné.

Použití u starších osob

Můžete být vůči účinkům přípravku Xromi citlivější a lékař Vám možná bude muset snížit dávku.

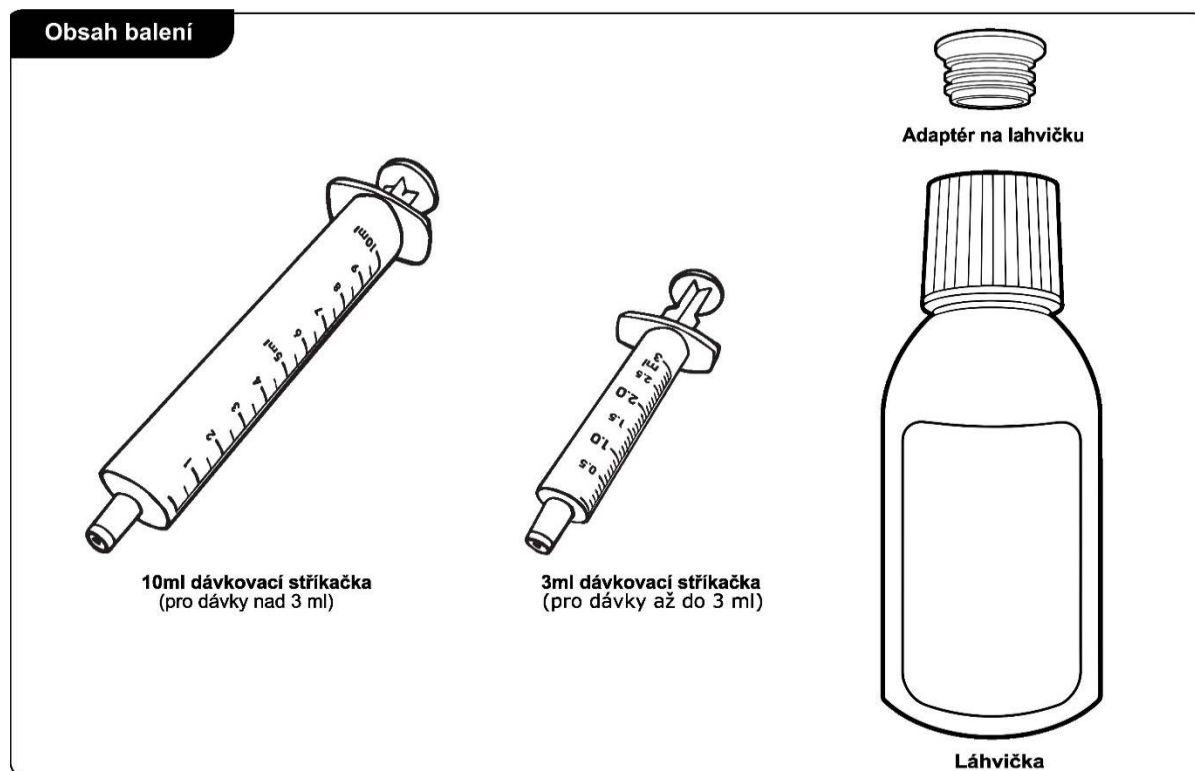
Jestliže máte onemocnění ledvin

Lékař Vám možná bude muset snížit dávku.

Pokud máte závažné onemocnění ledvin, nesmíte přípravek Xromi užívat.

Zacházení s přípravkem

Balení přípravku Xromi obsahuje lahvičku s lékem, uzávěr, adaptér na lahvičku a dvě dávkovací stříkačky (3ml a 10ml stříkačka). K podání léku vždy použijte přiloženou stříkačku.



Je důležité, abyste pro svůj lék používal(a) správnou dávkovací stříkačku. Lékař nebo lékárník Vám na základě předepsané dávky poradí, kterou stříkačku máte použít.

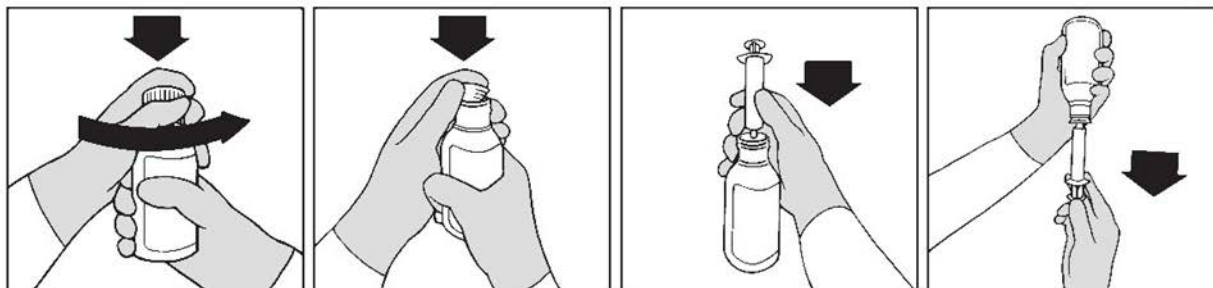
Menší 3ml stříkačka, označená od 0,5 ml do 3 ml, slouží k měření dávek nižších nebo rovných 3 ml. Tuto stříkačku použijte, pokud je celkové množství, které máte užít, menší nebo rovné 3 ml (každý dílek 0,1 ml obsahuje 10 mg hydroxykarbamidu).

Větší 10ml stříkačka, označená od 1 ml do 10 ml, slouží k měření dávek vyšších než 3 ml. Tuto stříkačku použijte, pokud je celkové množství, které máte užít, větší než 3 ml (každý dílek 0,5 ml obsahuje 50 mg hydroxykarbamidu).

Pokud jste rodič nebo pečovatel podávající léčivý přípravek, umyjte si ruce před podáním dávky a i poté. Rozlitého přípravku okamžitě utřete. Aby se snížilo riziko expozice, je třeba při manipulaci s přípravkem Xromi používat jednorázové rukavice. Aby se minimalizoval vznik vzduchových bublin, lahvičku před podáváním dávky neprotřepávejte.

Pokud se přípravek Xromi dostane do kontaktu s kůží, očima nebo nosem, je nutno příslušné místo okamžitě důkladně omýt mýdlem a vodou.

Při užívání tohoto léčivého přípravku se řiďte těmito pokyny:



1. Před manipulací s přípravkem Xromi si nasadíte jednorázové rukavice.
2. Odstraňte uzávěr lahvičky (**obrázek 1**), adaptér pevně zatlačte do hrdla lahvičky a ponechte jej na místě pro příští dávky (**obrázek 2**).
3. Zasuňte hrot dávkovací stříkačky do otvoru v adaptéru (**obrázek 3**). **Lékař nebo lékárník Vám poradí správnou stříkačku, kterou máte použít, abyste získal(a) správnou dávku: buď 3ml, nebo 10ml stříkačku.**
4. Obráťte lahvičku dnem vzhůru (**obrázek 4**).
5. Vytahujte píst stříkačky, abyste natáhl(a) léčivý přípravek z lahvičky do stříkačky. Táhněte píst stříkačky k bodu na stupnici, který odpovídá předepsané dávce (**obrázek 4**). Pokud si nejste jistý(á), kolik léku natáhnout do stříkačky, vždy se poraďte se svým lékařem nebo zdravotní sestrou.
6. Lahvičku otočte zpět dnem dolů a opatrně vyjměte stříkačku z adaptéru; stříkačku držte v oblasti těla stříkačky, nikoliv za píst.
7. Jemně vložte hrot stříkačky do úst, k vnitřní straně tváře.
8. Pomalu a opatrně stlačujte píst a jemně vstříkněte léčivý přípravek k vnitřní straně tváře a polkněte. **NETLAČTE** na píst příliš velkou silou ani nevstříkujte léčivý přípravek do zadní části úst nebo krku, aby nedošlo k dušení.
9. Vyjměte stříkačku z úst.
10. Spolkněte dávku perorálního roztoku, zapijte ji vodou a ujistěte se, že přípravek nezůstal v ústech.
11. Adaptér ponechte na místě a na lahvičku s adaptérem nasadíte uzávěr. Ujistěte se, že je uzávěr pevně uzavřen.
12. Umyjte stříkačku studenou nebo teplou vodou a důkladně ji vypláchněte. Držte stříkačku pod vodou a několikrát posuňte píst nahoru a dolů, aby se vnitřek stříkačky vyčistil. Před dalším použitím nechte stříkačku zcela oschnout. Stříkačku uchovávejte na čistém místě spolu s přípravkem.

Uvedený postup opakujte u každé dávky podle pokynů svého lékaře nebo lékárníka.

Jestliže jste užil(a) více přípravku Xromi, než jste měl(a)

Jestliže jste užil(a) více přípravku Xromi, než jste měl(a), ihned informujte svého lékaře nebo jděte do nemocnice. Vezměte si s sebou balení přípravku a příbalovou informaci. Nejčastější příznaky předávkování přípravkem Xromi jsou:

- zčervenání kůže,
- bolestivost (dotyk vyvolává bolest) a otoky dlaní a chodidel s následným odlupováním kůže z rukou a nohou,
- kůže získává silnou pigmentaci (lokální změny barvy kůže),
- bolestivost nebo otoky v ústech.

Jestliže jste zapomněl(a) užít přípravek Xromi

Informujte svého lékaře. **Nezdvojnásobujte následující dávku, abyste nahradil(a) vynechanou dávku.**

Jestliže jste přestal(a) užívat přípravek Xromi

Nepřestávejte přípravek užívat bez předchozí porady se svým lékařem. Máte-li jakékoli další otázky týkající se užívání tohoto léčivého přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z následujících závažných nežádoucích účinků, sdělte to ihned svému lékaři nebo jděte do nemocnice:

Velmi časté (mohou postihnout více než 1 osobu z 10):

- Těžká infekce
- Horečka nebo zimnice
- Únava a/nebo bledost

Časté (mohou postihnout až 1 osobu z 10):

- Nevysvětlená tvorba modřin (nahromadění krve pod kůží) nebo krvácení
- Bolák (otevřená kožní infekce) na kůži

Méně časté (mohou postihnout až 1 osobu ze 100):

- Zežloutnutí bělma očí nebo kůže (žloutenka)

Vzácné (mohou postihnout až 1 osobu z 1 000):

- Vředy nebo rány na nohou

Velmi vzácné (mohou postihnout až 1 osobu z 10 000):

- Zánět kůže způsobující červené šupinaté plochy, může se vyskytovat společně s bolestí kloubů

Další nežádoucí účinky jsou uvedeny níže. Pokud Vás znepokojuje kterýkoli z těchto nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři.

Velmi časté (mohou postihnout více než 1 osobu z 10):

- Nepřítomnost nebo nízký počet spermií ve spermatu (azoospermie a oligospermie)

Časté (mohou postihnout až 1 osobu z 10):

- Pocit na zvracení
- Bolest hlavy
- Závrať
- Zácpa
- Ztmavnutí kůže, nehtů a úst
- Suchá kůže
- Vypadávání vlasů

Méně časté (mohou postihnout až 1 osobu ze 100):

- Svědivé červené výsevy na kůži (vyrážka)
- Průjem
- Zvracení
- Zánět nebo tvorba vředů v ústech
- Zvýšené hodnoty jaterních enzymů

Další nežádoucí účinky (četnost není známa):

- Ojedinelé případy maligního (zhoubného) onemocnění krvinek (leukémie)
- Rakovina kůže u starších pacientů
- Bolest břicha nebo pálení žáhy
- Vřed v zažívacím ústrojí
- Horečka
- Nepřítomnost menstruačního cyklu (amenorea)
- Zvýšení tělesné hmotnosti
- Nízká hladina vitamínu D v krvi
- Nízká hladina hořčíku v krvi
- Krvácení
- Oční onemocnění způsobující zarudnutí a bolest očí, citlivost na světlo a/nebo snížené vidění (deficit limbálních kmenových buněk). Viz také bod 2.

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím [národního systému hlášení nežádoucích účinků](#) uvedeného v [Dodatku V](#). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek Xromi uchovávat

- Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí. Náhodné požití přípravku může u dětí vést k úmrtí.
- Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabičce a lahvičce za „Použitelné do“. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.
- Veškerý nepoužitý obsah zlikvidujte za 12 týdnů po prvním otevření lahvičky.
- Uchovávejte v chladničce (2 °C–8 °C).
- Uchovávejte lahvičku pevně uzavřenou, aby nedocházelo ke znehodnocení přípravku a aby se minimalizovalo riziko jeho náhodného rozlití.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace**Co přípravek Xromi obsahuje**

Léčivou látkou je hydroxycarbamidum. Jeden ml roztoku obsahuje hydroxycarbamidum 100 mg.

Dalšími složkami jsou xanthanová klovatina, sukralóza (E 955), jahodové aroma, methylparaben (E 218), hydroxid sodný a čištěná voda. Viz bod 2: „Přípravek Xromi obsahuje methylparaben“.

Jak přípravek Xromi vypadá a co obsahuje toto balení

Přípravek Xromi je čirý, bezbarvý až světle žlutý perorální roztok. Dodává se ve skleněných 150ml lahvičkách s dětským bezpečnostním uzávěrem. Balení obsahuje jednu lahvičku, adaptér na lahvičku a 2 dávkovací stříkačky (stříkačku se stupnicí do 3 ml a stříkačku se stupnicí do 10 ml). Lékař nebo lékárník Vám na základě předepsané dávky poradí, kterou stříkačku použít.

Držitel rozhodnutí o registraci a výrobce

Lipomed GmbH
Hegenheimer Strasse 2
79576 Weil am Rhein
Německo

Výrobce

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

Tato příbalová informace byla naposledy revidována

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <https://www.ema.europa.eu>.

PŘÍLOHA IV
VĚDECKÉ ZÁVĚRY A ZDŮVODNĚNÍ ZMĚNY V REGISTRACI

Vědecké závěry

S ohledem na hodnotící zprávu výboru PRAC týkající se pravidelně aktualizované zprávy / aktualizovaných zpráv o bezpečnosti (PSUR) hydroxykarbamidu (pouze pro centralizovaně registrovaný přípravek) dospěl výbor PRAC k těmto vědeckým závěrům:

Vzhledem k údajům o riziku deficitu limbálních kmenových buněk dostupným z literatury a spontánních hlášení, včetně některých případů s úzkou časovou souvislostí, pozitivní dechallenge a/nebo rechallenge, a vzhledem k pravděpodobnému mechanismu účinku považuje výbor PRAC příčinnou souvislost mezi hydroxykarbamidem a deficitem limbálních kmenových buněk za přinejmenším možnou. Výbor PRAC dospěl k závěru, že informace o přípravku týkající se přípravků obsahujících hydroxykarbamid mají být odpovídajícím způsobem změněny.

Po přezkoumání doporučení výboru PRAC výbor CHMP souhlasí s jeho celkovými závěry a zdůvodněním.

Zdůvodnění změny v registraci

Na základě vědeckých závěrů týkajících se hydroxykarbamidu (pouze pro centralizovaně registrovaný přípravek) výbor CHMP zastává stanovisko, že poměr přínosů a rizik léčivého přípravku obsahujícího / léčivých přípravků obsahujících hydroxykarbamid (pouze pro centralizovaně registrovaný přípravek) zůstává nezměněný, a to pod podmínkou, že v informacích o přípravku budou provedeny navrhované změny.

Výbor CHMP doporučuje změnu v registraci.