

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι
ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Χρομί 100 mg/ml πόσιμο διάλυμα

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Ένα ml διαλύματος περιέχει 100 mg υδροξυκαρβαμίδης.

Έκδοχα με γνωστή δράση

Ένα ml διαλύματος περιέχει 0,5 mg παραϋδροξυβενζοϊκό μεθυλεστέρα.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Πόσιμο διάλυμα.

Διαυγές, άχρωμο έως ωχρό κίτρινο, παχύρρευστο υγρό.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Χρομί ενδείκνυται για την πρόληψη αγγειοαποφρακτικών επιπλοκών της δρεπανοκυτταρικής νόσου σε ασθενείς ηλικίας άνω των 9 μηνών.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η επίβλεψη της θεραπείας με υδροξυκαρβαμίδα πρέπει να πραγματοποιείται από γιατρό ή άλλον επαγγελματία υγείας, με πείρα στη διαχείριση ασθενών με δρεπανοκυτταρική νόσο.

Δοσολογία

Η δοσολογία διαμορφώνεται με βάση το σωματικό βάρος του ασθενή (kg).

Η συνήθης δόση έναρξης υδροξυκαρβαμίδης είναι 15 mg/kg/ημέρα και η συνήθης δόση συντήρησης κυμαίνεται από 20-25 mg/kg/ημέρα. Η μέγιστη δόση είναι 35 mg/kg/ημέρα. Για τους 2 πρώτους μήνες μετά την έναρξη της θεραπείας πρέπει να πραγματοποιείται γενική εξέταση αίματος με συγκριτικές μετρήσεις του αριθμού των λευκοκυττάρων και των δικτυοερυθροκυττάρων μία φορά τον μήνα.

Ο στόχος της θεραπείας είναι η επίτευξη απόλυτου αριθμού ουδετερόφιλων 1.500-4.000/ μ L, ενώ ο αριθμός των αιμοπεταλίων πρέπει να διατηρείται > 80.000/ μ L. Εάν παρατηρηθεί ουδετεροπενία ή θρομβοπενία, το δοσολογικό σχήμα υδροξυκαρβαμίδης πρέπει να διακόπτεται προσωρινά και να πραγματοποιούνται εβδομαδιαίες γενικές εξετάσεις αίματος με συγκριτική μέτρηση του αριθμού των λευκοκυττάρων. Όταν οι τιμές των εξετάσεων αίματος ανακάμψουν, η υδροξυκαρβαμίδα πρέπει να χορηγείται εκ νέου σε δόση κατά 5 mg/kg/ημέρα μικρότερη από τη δόση που χορηγήτο πριν από την εμφάνιση της κυτταροπενίας.

Εάν, βάσει κλινικών και εργαστηριακών ευρημάτων, απαιτείται κλιμάκωση της δόσης, πρέπει να ακολουθούνται τα παρακάτω βήματα:

- Η δόση μπορεί να αυξάνεται σταδιακά κατά 5 mg/kg/ημέρα κάθε 8 εβδομάδες.
- Οι αυξήσεις στη δόση μπορούν να συνεχίζονται έως ότου επιτευχθεί ήπια μυελοκαταστολή (απόλυτος αριθμός ουδετερόφιλων από 1.500/ μ L έως 4.000/ μ L), μέχρι τη μέγιστη δόση των 35 mg/kg/ημέρα.

- Όταν γίνεται προσαρμογή της δόσης πρέπει να πραγματοποιείται γενική εξέταση αίματος με συγκριτικές μετρήσεις του αριθμού των λευκοκυττάρων και των δικτυοερυθροκυττάρων τουλάχιστον κάθε 4 εβδομάδες.

Μόλις επιτευχθεί η μέγιστη ανεκτή δόση, πρέπει να διενεργείται, κάθε 2-3 μήνες, εργαστηριακός έλεγχος της ασφάλειας που θα περιλαμβάνει πλήρη αιματολογικό έλεγχο με συγκριτικές μετρήσεις του αριθμού των λευκοκυττάρων και των δικτυοερυθροκυττάρων, καθώς και του αριθμού των αιμοπεταλίων.

Για την κατάδειξη της συνεκτικής ή εξελισσόμενης εργαστηριακής ανταπόκρισης πρέπει να παρακολουθούνται ο αριθμός ερυθρών αιμοσφαιρίων, ο μέσος όγκος κυττάρων και τα επίπεδα εμβρυϊκής αιμοσφαιρίνης (αιμοσφαιρίνη F, HbF). Ωστόσο, η έλλειψη αύξησης του μέσου όγκου κυττάρων ή των επιπέδων εμβρυϊκής αιμοσφαιρίνης, ή αμφοτέρων, δεν αποτελεί ένδειξη για τη διακοπή της θεραπείας, εφόσον ο ασθενής ανταποκρίνεται κλινικά (π.χ. μείωση της συχνότητας του πόνου ή της νοσηλείας).

Η κλινική ανταπόκριση στη θεραπεία με υδροξυκαρβαμίδα ενδέχεται να χρειάζεται 3-6 μήνες για να εκδηλωθεί και, ως εκ τούτου, απαιτείται 6-μηνη δοκιμαστική περίοδος της μέγιστης ανεκτής δόσης προτού εξεταστεί το ενδεχόμενο διακοπής της θεραπείας λόγω θεραπευτικής αποτυχίας (είτε λόγω έλλειψης συμμόρφωσης είτε λόγω αδυναμίας ανταπόκρισης στη θεραπεία).

Ειδικοί πληθυσμοί

Ηλικιωμένοι

Οι ηλικιωμένοι ασθενείς ενδέχεται να είναι πιο ευαίσθητοι στις μυελοκατασταλτικές επιδράσεις της υδροξυκαρβαμίδης και ενδεχομένως να απαιτείται χαμηλότερο δοσολογικό σχήμα.

Νεφρική δυσλειτουργία

Καθώς η νεφρική απέκκριση αποτελεί οδό αποβολής, πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο μείωσης της δόσης της υδροξυκαρβαμίδης σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία. Σε ασθενείς με καθαρή κρεατινίνης (CrCl) ≤ 60 ml/min, η αρχική δόση υδροξυκαρβαμίδης πρέπει να μειώνεται κατά 50%. Στους ασθενείς αυτούς συνιστάται επίσης στενή παρακολούθηση των αιματολογικών παραμέτρων (βλ. παράγραφο 4.4).

Η υδροξυκαρβαμίδα δεν πρέπει να χορηγείται σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (CrCl < 30 ml/min) (βλ. παραγράφους 4.3, 4.4 και 5.2).

Ηπατική δυσλειτουργία

Δεν υπάρχουν δεδομένα για τη στήριξη συγκεκριμένων προσαρμογών της δόσης σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία. Στους ασθενείς αυτούς συνιστάται στενή παρακολούθηση των αιματολογικών παραμέτρων. Λόγω ζητημάτων ασφάλειας, η υδροξυκαρβαμίδα αντενδείκνυται σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (βλ. παραγράφους 4.3 και 4.4).

Παιδιά ηλικίας κάτω των 9 μηνών

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της υδροξυκαρβαμίδης σε παιδιά ηλικίας από τη γέννηση έως 9 μηνών δεν έχουν ακόμη τεκμηριωθεί.

Τρόπος χορήγησης

Το Xromi προορίζεται για χρήση από το στόμα.

Για την επακριβή μέτρηση της συνταγογραφούμενης δόσης του πόσιμου διαλύματος παρέχονται δύο δοσιμετρικές σύριγγες (μία 3 ml και μία 10 ml).

Συνιστάται ο επαγγελματίας υγείας να υποδεικνύει στον ασθενή ή τον φροντιστή ποια σύριγγα να χρησιμοποιεί ώστε να διασφαλίζεται η χορήγηση της σωστής ποσότητας.

Η μικρότερη σύριγγα των 3 ml, που φέρει ενδείξεις από 0,5 ml έως 3 ml, προορίζεται για τη μέτρηση δόσεων μικρότερων από ή ίσων με 3 ml. Η σύριγγα αυτή πρέπει να χρησιμοποιείται για δόσεις μικρότερες από ή ίσες με 3 ml (κάθε διαβάθμιση του 0,1 ml περιέχει 10 mg υδροξυκαρβαμίδης).

Η μεγαλύτερη σύριγγα των 10 ml, που φέρει ενδείξεις από 1 ml έως 10 ml, προορίζεται για τη μέτρηση δόσεων μεγαλύτερων από 3 ml. Η σύριγγα αυτή πρέπει να χρησιμοποιείται για δόσεις μεγαλύτερες από 3 ml (κάθε διαβάθμιση του 0,5 ml περιέχει 50 mg υδροξυκαρβαμίδης).

Σε ενήλικες χωρίς δυσκολίες κατάποσης, τα στερεά σκευάσματα χορηγούμενα από το στόμα ενδέχεται να είναι πιο κατάλληλα και βολικά.

Το Χρομί μπορεί να λαμβάνεται μαζί ή μετά από γεύματα οποιαδήποτε στιγμή της ημέρας, ωστόσο οι ασθενείς πρέπει να τυποποιούν τον τρόπο χορήγησης και την ώρα της ημέρας.

Για την υποβοήθηση της ακριβούς και σταθερής αποδέσμευσης στο στομάχι, μετά από κάθε δόση Χρομί πρέπει να λαμβάνεται νερό.

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

Σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (Κατηγορία C κατά Child-Pugh).

Σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (CrCl < 30 ml/min).

Τοξικό εύρος μυελοκαταστολής όπως περιγράφεται στην παράγραφο 4.2.

Θηλασμός (βλ. Παράγραφο 4.6).

Κύηση (βλ. Παράγραφο 4.6)

Συγχορήγηση αντιρετροϊκών φαρμακευτικών προϊόντων για τη νόσο HIV (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.5)

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Καταστολή του μυελού των οστών

Η πλήρης αιματολογική εικόνα, περιλαμβανομένης της εξέτασης του μυελού των οστών, εφόσον ενδείκνυται, καθώς και της νεφρικής και ηπατικής λειτουργίας, πρέπει να προσδιορίζονται πριν από την έναρξη της θεραπείας και κατ' επανάληψη κατά τη διάρκεια αυτής. Εάν η λειτουργία του μυελού των οστών βρίσκεται υπό καταστολή, η θεραπεία με υδροξυκαρβαμίδα δεν πρέπει να ξεκινά.

Ο πλήρης αιματολογικός έλεγχος με συγκριτικές μετρήσεις του αριθμού των λευκοκυττάρων, των δικτυοερυθροκυττάρων, καθώς και του αριθμού των αιμοπεταλίων πρέπει να πραγματοποιείται τακτικά (βλ. παράγραφο 4.2).

Η υδροξυκαρβαμίδα ενδέχεται να προκαλέσει καταστολή του μυελού των οστών. Η λευκοπενία αποτελεί εν γένει την πρώτη και συχνότερη εκδήλωσή της. Η θρομβοπενία και η αναιμία εμφανίζονται λιγότερο συχνά, παρατηρούνται δε σπανίως χωρίς να προηγηθεί λευκοπενία. Η καταστολή του μυελού των οστών εμφανίζεται συχνότερα σε ασθενείς που έχουν λάβει στο παρελθόν ακτινοθεραπεία ή κυτταροτοξικούς αντικαρκινικούς χημειοθεραπευτικούς παράγοντες. Η υδροξυκαρβαμίδα πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε αυτούς τους ασθενείς. Η ανάκαμψη από τη μυελοκαταστολή είναι ταχεία όταν διακόπτεται η θεραπεία με υδροξυκαρβαμίδα. Η θεραπεία με υδροξυκαρβαμίδα μπορεί να ξεκινήσει εκ νέου με τη χορήγηση χαμηλότερης δόσης (βλ. παράγραφο 4.2).

Τα περιστατικά σοβαρής αναιμίας πρέπει να αντιμετωπίζονται με αντικατάσταση ολικού αίματος πριν από την έναρξη της θεραπείας με υδροξυκαρβαμίδα. Εάν, κατά τη διάρκεια της θεραπείας, διαπιστωθεί αναιμία, πρέπει να διορθώνεται χωρίς τη διακοπή της θεραπείας με υδροξυκαρβαμίδα. Συχνά, κατά την έναρξη της θεραπείας με υδροξυκαρβαμίδα, παρατηρούνται ανωμαλίες στα ερυθροκύτταρα, καθώς και μεγαλοβλαστική ερυθροποίηση, η οποία είναι αυτοπεριοριζόμενη. Η μορφολογική μεταβολή προσομοιάζει με κακοήγη αναιμία αλλά δεν σχετίζεται με ανεπάρκεια βιταμίνης B₁₂ ή φυλλικού οξέος. Η μακροκυττάρωση ενδέχεται να συγκαλύψει τη συμπτωματική ανεπάρκεια φυλλικού οξέος. Συνιστάται τακτικός προσδιορισμός του φυλλικού οξέος στον ορό. Η υδροξυκαρβαμίδα μπορεί επίσης να καθυστερήσει την κάθαρση σιδήρου από το πλάσμα και να μειώσει το ποσοστό αξιοποίησης του σιδήρου από τα ερυθροκύτταρα, ωστόσο δεν φαίνεται να μεταβάλλει τον χρόνο επιβίωσης των ερυθρών αιμοσφαιρίων.

Άλλο

Οι ασθενείς που έχουν λάβει στο παρελθόν ακτινοθεραπεία και λαμβάνουν υδροξυκαρβαμίδη ενδέχεται να εμφανίσουν έξαρση του ερυθήματος που προκαλείται μετά την ακτινοβολία.

Νεφρική και ηπατική δυσλειτουργία

Η υδροξυκαρβαμίδη πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με έντονη νεφρική δυσλειτουργία.

Η υδροξυκαρβαμίδη ενδέχεται να προκαλέσει ηπατοτοξικότητα και η ηπατική λειτουργία πρέπει να παρακολουθείται κατά τη διάρκεια της θεραπείας.

Οι αιματολογικές παράμετροι της νεφρικής και της ηπατικής δυσλειτουργίας πρέπει να παρακολουθούνται στενά, η δε θεραπεία με υδροξυκαρβαμίδη πρέπει να διακόπτεται, εφόσον κριθεί σκόπιμο. Εάν χρειασθεί, η υδροξυκαρβαμίδη μπορεί να χορηγηθεί εκ νέου σε μικρότερη δόση.

Ασθενείς με HIV

Η υδροξυκαρβαμίδη δεν πρέπει να χορηγείται σε συνδυασμό με αντιρετροϊκά φαρμακευτικά προϊόντα για τη νόσο HIV, ενδέχεται δε να προκαλέσει αποτυχία της θεραπείας και τοξικότητα (σε ορισμένες περιπτώσεις θανατηφόρα) στους ασθενείς με HIV (βλ. παραγράφους 4.3 και 4.5).

Δευτεροπαθής λευχαιμία και καρκίνος του δέρματος

Δευτεροπαθής λευχαιμία έχει αναφερθεί σε ασθενείς που λαμβάνουν μακροχρόνια θεραπεία με υδροξυκαρβαμίδη για μυελοϋπερπλασιακές διαταραχές, όπως η πολυκυτταραιμία. Δεν είναι γνωστό εάν η εν λόγω επίδραση πρόκλησης λευχαιμίας οφείλεται στην υδροξυκαρβαμίδη ή σχετίζεται με την υποκείμενη νόσο του ασθενή. Στους ασθενείς που έλαβαν υδροξυκαρβαμίδη για μεγάλο χρονικό διάστημα αναφέρθηκε καρκίνος του δέρματος. Οι ασθενείς πρέπει να συμβουλευονται να προστατεύουν την επιδερμίδα τους από την έκθεση στον ήλιο. Επιπλέον, οι ασθενείς πρέπει να αυτοεξετάζουν το δέρμα τους κατά τη διάρκεια της θεραπείας με υδροξυκαρβαμίδη, καθώς και μετά τη διακοπή της, όπως επίσης και να παρακολουθούνται για δευτεροπαθείς κακοήθειες κατά τη διάρκεια τακτικών επισκέψεων παρακολούθησης.

Τοξικότητες υπό μορφή δερματικής αγγειίτιδας

Σε ασθενείς με μυελοϋπερπλασιακές διαταραχές έχουν αναφερθεί τοξικότητες υπό μορφή δερματικής αγγειίτιδας, περιλαμβανομένων ελκωτικών βλαβών λόγω αγγειίτιδας και γάγγραινας, κατά τη διάρκεια θεραπείας με υδροξυκαρβαμίδη. Ο κίνδυνος τοξικότητας υπό μορφή αγγειίτιδας είναι αυξημένος σε ασθενείς που έχουν λάβει στο παρελθόν ή λαμβάνουν συντρέχουσα θεραπεία με ιντερφερόνη. Η δακτυλική κατανομή των εν λόγω ελκών αγγειίτιδας και η εξελισσόμενη κλινική συμπεριφορά της περιφερικής αγγειακής ανεπάρκειας που οδηγεί σε έμφραξη του δακτύλου ή γάγγραινα διέφεραν εμφανώς από τα τυπικά έλκη του δέρματος που περιγράφονται γενικά με την υδροξυκαρβαμίδη. Λόγω δυνητικά σοβαρών κλινικών συμπτωμάτων σε περιπτώσεις έλκους δερματικής αγγειίτιδας σε ασθενείς με μυελοϋπερπλασιακές νόσους, η υδροξυκαρβαμίδη πρέπει να διακόπτεται εάν εμφανιστούν εξελκώσεις δερματικής αγγειίτιδας.

Εμβολιασμοί

Η συντρέχουσα χρήση υδροξυκαρβαμίδης με εμβόλιο ζωντανού ιού ενδέχεται να ενισχύσει την αντιγραφή του ιού του εμβολίου ή/και να αυξήσει ορισμένες από τις ανεπιθύμητες ενέργειες του ιού του εμβολίου, καθώς οι φυσιολογικοί μηχανισμοί άμυνας ενδέχεται να κατασταλούν από τη θεραπεία με υδροξυκαρβαμίδη. Ο εμβολιασμός με ζωντανό στέλεχος σε ασθενή που λαμβάνει υδροξυκαρβαμίδη μπορεί να προκαλέσει σοβαρή λοίμωξη. Η ανταπόκριση των αντισωμάτων του ασθενούς στα εμβόλια ενδέχεται να είναι μειωμένη. Η χρήση εμβολίων με ζωντανό στέλεχος πρέπει να αποφεύγεται κατά τη διάρκεια της θεραπείας και για τουλάχιστον έξι μήνες μετά την ολοκλήρωσή της, ενώ κάθε ασθενής θα πρέπει να αναζητά εξατομικευμένες συμβουλές από ειδικό (βλ. παράγραφο 4.5).

Έλκη κάτω άκρων

Η υδροξυκαρβαμίδη πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε ασθενείς με έλκη κάτω άκρων. Τα έλκη κάτω άκρων είναι μια συχνή επιπλοκή της δρεπανοκυτταρικής νόσου, έχουν όμως αναφερθεί και σε ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με υδροξυκαρβαμίδη.

Καρκινογένεση

Η υδροξυκαρβαμίδη είναι αναμφισβήτητα γονιδιοτοξική σε μια ευρεία κλίμακα συστημάτων ελέγχου. Η υδροξυκαρβαμίδη θεωρείται ότι είναι καρκινογόνα ουσία για όλα τα είδη (βλ. παράγραφο 5.3).

Ασφαλής χειρισμός του διαλύματος

Οι γονείς και οι φροντιστές πρέπει να αποφεύγουν την επαφή της υδροξυκαρβαμίδης με το δέρμα ή τους βλεννογόνους. Εάν το διάλυμα έρθει σε επαφή με το δέρμα ή τον βλεννογόνο, θα πρέπει να ξεπλένεται αμέσως και σχολαστικά με σαπούνι και νερό (βλ. παράγραφο 6.6).

Έκδοχα

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει παραϋδροξυβενζοϊκό μεθυλεστέρα (E218), που μπορεί να προκαλέσει αλλεργικές αντιδράσεις (οι οποίες ενδέχεται να εκδηλωθούν με καθυστέρηση).

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Η μυελοκατασταλτική δράση ενδέχεται να ενισχύεται από προηγούμενη ή συντρέχουσα ακτινοθεραπεία ή κυτταροτοξική θεραπεία.

Η συντρέχουσα χρήση υδροξυκαρβαμίδης και άλλων μυελοκατασταλτικών φαρμακευτικών προϊόντων ή ακτινοθεραπείας ενδέχεται να αυξήσει την καταστολή του μυελού των οστών, τις γαστρεντερικές διαταραχές ή τη βλεννογονίτιδα. Το προκαλούμενο από ακτινοθεραπεία ερύθημα μπορεί να επιδεινωθεί με τη θεραπεία με υδροξυκαρβαμίδη.

Οι ασθενείς δεν πρέπει να λαμβάνουν ταυτόχρονα θεραπεία με υδροξυκαρβαμίδη και αντιρετροϊκά φαρμακευτικά προϊόντα (βλ. παραγράφους 4.3 και 4.4).

Θανατηφόρα και μη θανατηφόρα παγκρεατίτιδα παρατηρήθηκε σε ασθενείς με λοίμωξη HIV κατά τη διάρκεια θεραπείας με υδροξυκαρβαμίδη και διδανοσίνη, με ή χωρίς σταβουδίνη.

Κατά τη διάρκεια μετεγκριτικής επιτήρησης ασθενών με λοίμωξη HIV που είχαν λάβει θεραπεία με υδροξυκαρβαμίδη και λοιπά αντιρετροϊκά φαρμακευτικά προϊόντα αναφέρθηκαν ηπατοτοξικότητα και ηπατική ανεπάρκεια που οδηγεί σε θάνατο. Θανατηφόρα ηπατικά περιστατικά αναφέρθηκαν συχνότερα σε ασθενείς που έλαβαν συνδυασμό υδροξυκαρβαμίδης, διδανοσίνης και σταβουδίνης. Περιφερική νευροπάθεια, σε ορισμένες περιπτώσεις σοβαρή, αναφέρθηκε σε ασθενείς με λοίμωξη HIV που έλαβαν υδροξυκαρβαμίδη σε συνδυασμό με αντιρετροϊκά φαρμακευτικά προϊόντα, περιλαμβανομένης της διδανοσίνης, με ή χωρίς σταβουδίνη (βλ. παράγραφο 4.4).

Οι ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με υδροξυκαρβαμίδη σε συνδυασμό με διδανοσίνη, σταβουδίνη και ινδιναβίρη παρουσίασαν μέση μείωση του αριθμού των CD4 κυττάρων κατά περίπου 100/mm³.

Οι μελέτες έδειξαν ότι υπάρχει επίδραση της υδροξυκαρβαμίδης στα ένζυμα (ουρεάση, ουρική και γαλακτική αφυδρογονάση) που χρησιμοποιούνται για τον προσδιορισμό της ουρίας, του ουρικού οξέος και του γαλακτικού οξέος, παρέχοντας στις αναλύσεις ψευδώς αυξημένα αποτελέσματα αυτών σε ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με υδροξυκαρβαμίδη.

Εμβολιασμοί

Υπάρχει αυξημένος κίνδυνος σοβαρών ή θανατηφόρων λοιμώξεων με τη συντρέχουσα χρήση ζωντανών εμβολίων. Τα ζωντανά εμβόλια δεν συνιστώνται σε ανοσοκατασταλμένους ασθενείς. Η συντρέχουσα χρήση υδροξυκαρβαμίδης με εμβόλιο ζωντανού ιού ενδέχεται να ενεργοποιήσει την αντιγραφή του ιού του εμβολίου ή/και να αυξήσει τις ανεπιθύμητες ενέργειες του ιού του εμβολίου, καθώς οι φυσιολογικοί μηχανισμοί άμυνας ενδέχεται να κατασταλούν από τη θεραπεία με υδροξυκαρβαμίδη. Ο εμβολιασμός με ζωντανό στέλεχος σε ασθενή που λαμβάνει υδροξυκαρβαμίδη ενδέχεται να προκαλέσει σοβαρές λοιμώξεις. Γενικά, η ανταπόκριση των αντισωμάτων του ασθενούς στα εμβόλια ενδέχεται να είναι μειωμένη. Η θεραπεία με υδροξυκαρβαμίδη και η ταυτόχρονη ανοσοποίηση με εμβόλια που περιέχουν ζωντανό στέλεχος ιού πρέπει να πραγματοποιείται μόνο εφόσον τα οφέλη υπερτερούν σαφώς των δυνητικών κινδύνων (βλ. παράγραφο 4.4).

Κατά τη διάρκεια θεραπείας με υδροξυκαρβαμίδη, έχουν αναφερθεί σε ασθενείς με μυελοϋπερπλασιακές διαταραχές τοξικότητες υπό μορφή δερματικής αγγειίτιδας, περιλαμβανομένων

ελκωτικών βλαβών λόγω αγγειίτιδας και γάγγραινας. Οι εν λόγω τοξικότητες υπό μορφή αγγειίτιδας αναφέρθηκαν συχνότερα σε ασθενείς με ιστορικό ή συντρέχουσα θεραπεία με ιντερφερόνη (βλ. παράγραφο 4.4).

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία/Αντισύλληψη σε άνδρες και γυναίκες

Φαρμακευτικά προϊόντα που επηρεάζουν τη σύνθεση του DNA, όπως η υδροξυκαρβαμίδα, ενδέχεται να αποτελούν ισχυρές μεταλλαξιογόνες δραστικές ουσίες. Το ενδεχόμενο αυτό πρέπει να λαμβάνεται σοβαρά υπόψη πριν από τη χορήγηση του εν λόγω φαρμακευτικού προϊόντος σε άνδρες ή γυναίκες ασθενείς που προγραμματίζουν σύλληψη.

Η χρήση μέτρων αντισύλληψης πρέπει να συνιστάται τόσο σε άνδρες όσο και σε γυναίκες ασθενείς, πριν και κατά τη διάρκεια της θεραπείας με υδροξυκαρβαμίδα.

Κύηση

Μελέτες σε ζώα έχουν δείξει αναπαραγωγική τοξικότητα (βλ. παράγραφο 5.3). Οι ασθενείς που λαμβάνουν υδροξυκαρβαμίδα πρέπει να ενημερώνονται για τους κινδύνους για το έμβryo.

Υπάρχουν περιορισμένα δεδομένα από τη χρήση της υδροξυκαρβαμίδης σε έγκυες γυναίκες.

Η υδροξυκαρβαμίδα μπορεί να προκαλέσει βλάβη στο έμβryo όταν χορηγείται σε έγκυες γυναίκες. Συνεπώς, δεν πρέπει να χορηγείται σε ασθενείς σε κατάσταση εγκυμοσύνης.

Οι ασθενείς που λαμβάνουν υδροξυκαρβαμίδα και επιθυμούν να συλλάβουν πρέπει να διακόπτουν τη θεραπεία 3 έως 6 μήνες πριν από την εγκυμοσύνη, εάν αυτό είναι εφικτό.

Σε περίπτωση υποψίας κύησης, η ασθενής πρέπει να επικοινωνήσει άμεσα με τον γιατρό της.

Θηλασμός

Η υδροξυκαρβαμίδα απεκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα. Λόγω των πιθανών σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών στα βρέφη που θηλάζουν, ο θηλασμός πρέπει να διακόπτεται κατά τη διάρκεια θεραπείας με υδροξυκαρβαμίδα.

Γονιμότητα

Η γονιμότητα στους άνδρες ενδέχεται να επηρεαστεί από τη θεραπεία. Πολύ συχνά παρατηρείται αναστρέψιμη ολιγοσπερμία και αζωοσπερμία σε άνδρες, παρότι οι εν λόγω διαταραχές σχετίζονται επίσης και με την υποκείμενη νόσο. Υπογονιμότητα παρατηρήθηκε σε αρσενικούς αρουραίους (βλ. Παράγραφο 5.3).

Οι άνδρες ασθενείς θα πρέπει να ενημερώνονται από τους επαγγελματίες υγείας σχετικά με τη δυνατότητα συντήρησης σπέρματος (κρυοσυντήρηση) πριν από την έναρξη της θεραπείας.

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Η υδροξυκαρβαμίδα έχει μικρή επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Κατά τη διάρκεια της θεραπείας με υδροξυκαρβαμίδα, συνιστάται οι ασθενείς να μην οδηγούν και να μην χειρίζονται μηχανήματα εάν νιώθουν ζάλη.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Το προφίλ ασφάλειας της υδροξυκαρβαμίδης στη δρεπανοκυτταρική νόσο τεκμηριώθηκε βάσει κλινικών μελετών και επιβεβαιώθηκε από μελέτες κοόρτης με τη συμμετοχή έως 1935 ενηλίκων και παιδιών ηλικίας άνω των 9 μηνών.

Σύνοψη της εικόνας ασφάλειας

Η καταστολή του μυελού των οστών είναι η σημαντικότερη τοξική επίδραση της υδροξυκαρβαμίδης και σχετίζεται με τη δόση. Σε χαμηλότερες δόσεις, αναφέρθηκε συχνά ήπια, παροδική και

αναστρέψιμη κυτταροπενία σε ασθενείς με δρεπανοκυτταρική νόσο, η οποία είναι αναμενόμενη με βάση τη φαρμακολογία της υδροξυκαρβαμίδης.

Η υδροξυκαρβαμίδα επηρεάζει τη σπερματογένεση και, κατά συνέπεια, η ολιγοσπερμία και η αζωοσπερμία αποτελούν πολύ συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες.

Άλλες συχνά αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες είναι επίσης η ναυτία, η δυσκοιλιότητα, η κεφαλαλγία και η ζάλη.

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που επηρεάζουν το δέρμα και τους υποδόριους ιστούς, όπως η εντονότερη μελάγχρωση του δέρματος στην κοίτη των νυχιών, η ξηροδερμία, τα έλκη του δέρματος και η αλωπεκία τείνουν να εμφανίζονται μετά από μακροχρόνια καθημερινή θεραπεία συντήρησης.

Σπάνιως έχουν αναφερθεί έλκη στα κάτω άκρα και πολύ σπάνια συστηματικός ερυθηματώδης λύκος.

Επίσης, υπάρχει σοβαρός κίνδυνος λευχαιμίας, στους δε ηλικιωμένους κίνδυνος καρκίνου του δέρματος, παρότι η συχνότητα δεν είναι γνωστή.

Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών σε μορφή πίνακα

Ο κατάλογος παρουσιάζει τις ανεπιθύμητες ενέργειες ανά κατηγορία/οργανικό σύστημα, με κωδικοποιημένους προτιμώμενους όρους της βάσης MedDRA και σύμφωνα με τις ακόλουθες κατηγορίες συχνότητας: πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$, $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$, $< 1/1000$), πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$) και μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα).

Πίνακας 1: Ανεπιθύμητες ενέργειες

| Κατηγορία/οργανικό σύστημα | Συχνότητα | Ανεπιθύμητη ενέργεια |
|---|--------------|--|
| Νεοπλάσματα καλοήγη, κακοήγη και μη καθορισμένα (περιλαμβάνονται κύστεις και πολύποδες) | Μη γνωστές | Λευχαιμία, καρκίνοι του δέρματος (σε ηλικιωμένους ασθενείς) |
| Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος | Πολύ συχνές | Καταστολή του μυελού των οστών, περιλαμβανομένης της ουδετεροπενίας (<1.500 / μ L), της δικτυοερυθροκυτταροπενίας (<80.000 / μ L), της μακροκυττάρωσης |
| | Συχνές | Θρομβοπενία (<80.000 / μ L), αναιμία (αιμοσφαιρίνη <4,5 g/dl) |
| Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης | Μη γνωστές | Αύξηση σωματικού βάρους, ανεπάρκεια βιταμίνης D |
| Διαταραχές του νευρικού συστήματος | Συχνές | Κεφαλαλγία, ζάλη |
| Αγγειακές διαταραχές | Μη γνωστές | Αιμορραγία |
| Διαταραχές του γαστρεντερικού | Συχνές | Ναυτία, δυσκοιλιότητα |
| | Όχι συχνές | Στοματίτιδα, διάρροια, έμετος |
| | Μη γνωστές | Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος, έλκος του γαστρεντερικού σωλήνα, σοβαρή υπομαγνησισαμία |
| Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων | Όχι συχνές | Αυξημένα επίπεδα ηπατικών ενζύμων, ηπατοτοξικότητα |
| Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού | Συχνές | δερματικό έλκος, υπέρχρωση των οφθαλμών, των ονύχων και του δέρματος, ξηροδερμία, αλωπεκία |
| | Όχι συχνές | Εξάνθημα |
| | Σπάνιες | Έλκη κάτω άκρων |
| | Πολύ σπάνιες | Συστηματικός και δερματικός ερυθηματώδης λύκος |
| Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού | Πολύ συχνές | Ολιγοσπερμία, αζωοσπερμία |
| | Μη γνωστές | Αμηνόρροια |
| Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης | Μη γνωστές | Πυρετός |

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Σε περίπτωση καταστολής του μυελού των οστών, η αιματολογική αποκατάσταση παρατηρείται συνήθως εντός δύο εβδομάδων από τη διακοπή της θεραπείας με υδροξυκαρβαμίδα. Συνιστάται σταδιακή τιτλοποίηση της δόσης για την αποφυγή πιο σοβαρής καταστολής του μυελού των οστών (βλ. παράγραφο 4.2).

Η μακροκυττάρωση που προκαλείται από την υδροξυκαρβαμίδα δεν εξαρτάται από τη βιταμίνη B₁₂ ή το φυλλικό οξύ. Η αναιμία που παρατηρείται συχνά οφείλεται κυρίως σε λοίμωξη από παρβοϊό, σε σπληνική ή ηπατική απολυματοποίηση ή σε νεφρική δυσλειτουργία.

Η αύξηση του σωματικού βάρους κατά τη διάρκεια της θεραπείας με υδροξυκαρβαμίδα ενδέχεται να οφείλεται στη βελτίωση της γενικότερης κατάστασης.

Η oligospermία και η αζωοσπερμία που προκαλούνται από την υδροξυκαρβαμίδα είναι εν γένει αναστρέψιμες, πρέπει ωστόσο να λαμβάνονται υπόψη όταν υπάρχει επιθυμία τεκνοποίησης (βλ. παράγραφο 5.3). Οι εν λόγω διαταραχές σχετίζονται επίσης με την υποκείμενη νόσο.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η συχνότητα, ο τύπος και η σοβαρότητα των ανεπιθύμητων ενεργειών στα παιδιά αναμένεται να είναι παρόμοια με εκείνα των ενηλίκων.

Δεδομένα από μια μελέτη παρατήρησης (ESCORT-HU) της υδροξυκαρβαμίδης σε ένα μεγάλο σύνολο ασθενών (n=1906) με δρεπανοκυτταρική νόσο κατέδειξαν ότι οι ασθενείς ηλικίας 2 έως 10 ετών διέτρεχαν υψηλότερο κίνδυνο για ουδετεροπενία και χαμηλότερο κίνδυνο για ξηροδερμία, αλωπεκία, κεφαλαλγία και αναιμία. Οι ασθενείς ηλικίας 10 έως 18 ετών διέτρεχαν χαμηλότερο κίνδυνο για ξηροδερμία, δερματικό έλκος, αλωπεκία, αύξηση σωματικού βάρους και αναιμία σε σύγκριση με τους ενήλικες.

Τα δεδομένα ασφάλειας σε παιδιά ηλικίας κάτω των 2 ετών είναι περιορισμένα. Η δοκιμή BABY HUG, μια διπλά τυφλή, πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη μελέτη φάσης III σε βρέφη ηλικίας 9-18 μηνών, συνέκρινε μια σταθερή μέτρια δόση υδροξυκαρβαμίδης ίση με 20 mg/kg/ημέρα με εικονικό φάρμακο (Wang et al. 2011). Ήπια έως μέτρια ουδετεροπενία (απόλυτος αριθμός ουδετερόφιλων [ANC] 500-1249/μL) παρατηρήθηκε πιο συχνά στην ομάδα της υδροξυκαρβαμίδης: 107 συμβάντα σε 45 συμμετέχοντες έναντι 34 συμβάντων σε 18 συμμετέχοντες στην ομάδα εικονικού φαρμάκου. Η υποτροπιάζουσα ή εμμένουσα ουδετεροπενία είχε ως αποτέλεσμα εννέα μακροχρόνιες μειώσεις της δόσης (σε 17,5 mg/kg/ημέρα) στην ομάδα της υδροξυκαρβαμίδης και έντε στην ομάδα εικονικού φαρμάκου (p=0,20). Τα βρέφη που έλαβαν θεραπεία με υδροξυκαρβαμίδα δεν παρουσίασαν σημαντικές διαφορές σε σύγκριση με εκείνα που έλαβαν εικονικό φάρμακο σε ό,τι αφορά τα ποσοστά σοβαρής ουδετεροπενίας (ANC <500/μL), θρομβοπενίας (αριθμός αιμοπεταλίων <80.000/μL), αναιμίας (αιμοσφαιρίνη <7 g/dL), δικτυοερυθροκυτταροπενίας (απόλυτος αριθμός δικτυοερυθροκυττάρων <80.000/μL) ή παθολογικά αποτελέσματα σε δοκιμασίες ηπατικής λειτουργίας (αμινοτρανσφεράση αλανίνης >150 μονάδες/L ή χολερυθρίνη >10 mg/dL).

Η ασφάλεια του Χρομί έχει αξιολογηθεί σε 32 παιδιά με δρεπανοκυτταρική αναιμία, ηλικίας 9 μηνών-18 ετών, σε μια μονού σκέλους, ανοιχτή, προοπτική, πολυκεντρική μελέτη για τη φαρμακοκινητική, την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα (μελέτη HUPK). Ο συνολικός αριθμός των ανεπιθύμητων ενεργειών που σχετίζονταν με την υδροξυκαρβαμίδα ήταν 28 (8,3%) σε 9 (28%) ασθενείς. Η αιματολογική τοξικότητα κυριάρχησε με 21 αναφορές (75%) κυτταροπενιών, ακολουθούμενη από δερματικές και υποδόριες διαταραχές (5 αναφορές, 18%). Η ηλικιακή ομάδα 9 μηνών έως 2 ετών είχε 19 σχετιζόμενα συμβάντα (29,2%), υψηλότερο ποσοστό σε σύγκριση με την ηλικιακή ομάδα 2 έως 6 ετών (5 συμβάντα, 3,4%) και την ηλικιακή ομάδα 6 έως 16 ετών (4 συμβάντα, 3,2%). Οι αναφερόμενες κυτταροπενίες ήταν, κατά κανόνα, μεμονωμένες, παροδικές και καλοήθειες.

Η μακροχρόνια ασφάλεια της υδροξυκαρβαμίδης που ξεκινά να χορηγείται σε παιδιά κάτω των 2 ετών είναι επί του παρόντος άγνωστη.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες του τομέα της υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

4.9 Υπερδοσολογία

Συμπτώματα

Οξεία βλεννογονοδερματική τοξικότητα έχει αναφερθεί σε ασθενείς που έλαβαν υδροξυκαρβαμίδη σε δόση αρκετές φορές μεγαλύτερη από τη συνιστώμενη. Παρατηρήθηκε ευαισθησία, ιώδες ερύθημα, οίδημα στις παλάμες και στα πέλματα ακολουθούμενο από φολίδωση των χεριών και των ποδιών, έντονη γενικευμένη υπέρχρωση του δέρματος και σοβαρή οξεία στοματίτιδα.

Σε ασθενείς με δρεπανοκυτταρική νόσο, αναφέρθηκε καταστολή του μυελού των οστών σε μεμονωμένα περιστατικά υπερδοσολογίας υδροξυκαρβαμίδης, από 2 έως 10 φορές τη μέγιστη συνιστώμενη δόση (έως 8.57 φορές τη μέγιστη συνιστώμενη δόση των 35 mg/kg/ημέρα). Συνιστάται η πραγματοποίηση αιματολογικού ελέγχου για διάστημα αρκετών εβδομάδων μετά την υπερδοσολογία επειδή η ανάκαμψη μπορεί να καθυστερήσει.

Θεραπεία

Η άμεση θεραπεία περιλαμβάνει γαστρική πλύση, ακολουθούμενη από υποστηρικτική θεραπεία του καρδιοαναπνευστικού συστήματος, εφόσον απαιτείται. Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται για τα ζωτικά σημεία, τις χημικές αναλύσεις αίματος και ούρων, τη νεφρική και ηπατική λειτουργία και να υποβάλλονται σε πλήρη αιματολογικό έλεγχο για διάστημα τουλάχιστον 3 εβδομάδων.

Ενδέχεται να απαιτείται παράταση του διαστήματος παρακολούθησης. Εφόσον απαιτείται, θα πρέπει να γίνεται μετάγγιση αίματος.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Αντινεοπλασιακοί παράγοντες, άλλοι αντινεοπλασιακοί παράγοντες, κωδικός ATC: L01XX05.

Μηχανισμός δράσης

Η υδροξυκαρβαμίδη είναι από του στόματος λαμβανόμενος αντινεοπλασιακός παράγοντας.

Παρότι ο μηχανισμός δράσης δεν έχει προσδιορισθεί σαφώς, η υδροξυκαρβαμίδη φαίνεται να δρα παρεμβαίνοντας στη σύνθεση του DNA ενεργώντας ως νουκλεοτιδικός αναστολέας ρεδοκτάσης χωρίς να παρεμβαίνει στη σύνθεση του ριβονουκλεϊκού οξέος ή της πρωτεΐνης.

Ένας από τους μηχανισμούς με τους οποίους δρα η υδροξυκαρβαμίδη είναι η αύξηση της συγκέντρωσης της εμβρυϊκής αιμοσφαιρίνης (αιμοσφαιρίνη F, HbF) σε ασθενείς με δρεπανοκυτταρική νόσο. Η εμβρυϊκή αιμοσφαιρίνη παρεμβαίνει στον πολυμερισμό της δρεπανικής αιμοσφαιρίνης και, συνεπώς, εμποδίζει τη δρεπάνωση των ερυθρών αιμοσφαιρίων. Σε όλες τις κλινικές μελέτες, υπήρξε σημαντική αύξηση της εμβρυϊκής αιμοσφαιρίνης από τις αρχικές τιμές μετά τη χρήση υδροξυκαρβαμίδης.

Πρόσφατα, η υδροξυκαρβαμίδη αποδείχθηκε ότι σχετίζεται με την παραγωγή οξειδίου του αζώτου, γεγονός που υποδηλώνει ότι το οξείδιο του αζώτου διεγείρει την παραγωγή κυκλικής μονοφωσφορικής γουανοσίνης, η οποία με τη σειρά της ενεργοποιεί μια πρωτεϊνική κινάση και αυξάνει την παραγωγή εμβρυϊκής αιμοσφαιρίνης. Άλλες γνωστές φαρμακολογικές επιδράσεις της υδροξυκαρβαμίδης, οι οποίες ενδέχεται να συμβάλλουν στις ευεργετικές της επιδράσεις στη δρεπανοκυτταρική νόσο, είναι η μείωση των ουδετερόφιλων, η βελτίωση της παραμόρφωσης των δρεπανοκυττάρων και η αλλοιωμένη συγκόλληση των ερυθρών αιμοσφαιρίων στο ενδοθήλιο.

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Τα αποδεικτικά στοιχεία για την αποτελεσματικότητα της υδροξυκαρβαμίδης στη μείωση των αγγειοαποφρακτικών επιπλοκών της δρεπανοκυτταρικής νόσου σε παιδιά ηλικίας άνω των 9 μηνών προκύπτουν από πέντε τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες δοκιμές (Charache *et al* 1995 [μελέτη MSH], Jain *et al* 2012, Ferster *et al* 1996, Ware *et al* 2015 [TWiTCH], Wang *et al* 2011 [BABY HUG]). Επιπλέον, τα ευρήματα των εν λόγω βασικών μελετών υποστηρίζονται από μελέτες παρατήρησης, μεταξύ των οποίων και ορισμένες μακροχρόνιες μελέτες παρακολούθησης.

Πολυκεντρική μελέτη για την υδροξυκαρβαμίδα στη δρεπανοκυτταρική αναιμία (MSH)

Η μελέτη MSH ήταν μια πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη, διπλή τυφλή μελέτη, η οποία συνέκρινε την υδροξυκαρβαμίδα με εικονικό φάρμακο σε ενήλικες με δρεπανοκυτταρική αναιμία (μόνο με γονότυπο HbSS) με στόχο τη μείωση της συχνότητας των κρίσεων πόνου. Συνολικά, τυχαιοποιήθηκαν 299 συμμετέχοντες, 152 στην ομάδα της υδροξυκαρβαμίδης και 147 στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου. Η υδροξυκαρβαμίδα χορηγήθηκε αρχικά σε χαμηλή δόση (15 mg/kg την ημέρα), η οποία αυξήθηκε κατά 5 mg/kg την ημέρα σε διαστήματα 12 εβδομάδων έως ότου επιτευχθεί ήπια καταστολή του μυελού των οστών, όπως συνάγεται είτε από την ουδετεροπενία είτε από τη θρομβοπενία. Μόλις ανέκαμψαν τα επίπεδα στο αίμα, η θεραπεία ξεκίνησε εκ νέου με δόση κατά 2,5 mg/kg την ημέρα μικρότερη από την τοξική δόση.

Υπήρξε στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ της ομάδας υδροξυκαρβαμίδης και της ομάδας εικονικού φαρμάκου στον μέσο ετήσιο ρυθμό κρίσεων (σύνολο των κρίσεων), με μέση διαφορά -2,80 (ΔΕ 95% -4,74 έως -0,86) ($p = 0,005$), για τις δε κρίσεις που έρχονταν νοσηλείας η μέση διαφορά ήταν -1,50 (ΔΕ 95% -2,58 έως -0,42) ($p=0,007$).

Η μελέτη έδειξε επίσης αύξηση του διάμεσου χρόνου από την έναρξη της θεραπείας έως την πρώτη επώδυνη κρίση (2,76 μήνες στο σκέλος υδροξυκαρβαμίδης σε σύγκριση με 1,35 μήνες για το εικονικό φάρμακο ($p = 0,014$), τη δεύτερη επώδυνη κρίση (6,58 μήνες στο σκέλος υδροξυκαρβαμίδης σε σύγκριση με 4,13 μήνες για το εικονικό φάρμακο ($p < 0,0024$), και την τρίτη επώδυνη κρίση (11,9 μήνες στο σκέλος υδροξυκαρβαμίδης σε σύγκριση με 7,04 μήνες για το εικονικό φάρμακο ($p=0,0002$)).

Επίσης, ο ρυθμός οξέος θωρακικού συνδρόμου μειώθηκε στους ασθενείς που λάμβαναν υδροξυκαρβαμίδα σε σύγκριση με τους ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο, αναλογία κινδύνου 0,44 (ΔΕ 95% 0,28 έως 0,68) ($p < 0,001$). Παρόμοιες μειώσεις παρατηρήθηκαν στα ποσοστά μετάγγισης αίματος, έναν υποκατάστατο δείκτη για απειλητικές για τη ζωή νόσους. Η υδροξυκαρβαμίδα δεν μείωσε τον ρυθμό ηπατικής ή σπληνικής απολυματοποίησης σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο.

Σύμφωνα με τον μηχανισμό δράσης της υδροξυκαρβαμίδης, η μελέτη MSH έδειξε επίσης στατιστικά σημαντική αύξηση της εμβρυϊκής αιμοσφαιρίνης (μέση διαφορά 3,9% (ΔΕ 95% 2,69 έως 5,11) ($p<0,0001$)) και των επιπέδων αιμοσφαιρίνης (μέση διαφορά 0,6 g/dL (ΔΕ 95% 0,28 έως 0,92, $p<0,0014$) και μείωση των αιμολυτικών δεικτών στις ομάδες που έλαβαν θεραπεία με υδροξυκαρβαμίδα. Η μελέτη MSH έδειξε αυξημένη αιμοτολογική τοξικότητα, με αποτέλεσμα τη μείωση της δόσης στην ομάδα υδροξυκαρβαμίδης σε σύγκριση με την ομάδα εικονικού φαρμάκου, αλλά δεν υπήρξαν λοιμώξεις σχετιζόμενες με ουδετεροπενία ή αιμορραγικά επεισόδια λόγω θρομβοπενίας.

Παιδιατρικός πληθυσμός

*Διασταυρούμενη σύγκριση με εικονικό φάρμακο (Ferster *et al* 1996)*

Μια τυχαιοποιημένη διασταυρούμενη μελέτη διενεργήθηκε σε 25 παιδιά και νεαρούς ενήλικες (εύρος ηλικιών: από 2 έως 22 ετών) με ομόζυγη δρεπανοκυτταρική αναιμία και σοβαρές κλινικές εκδηλώσεις (οριζόμενες ως >3 αγγειοαποφρακτικές κρίσεις εντός του έτους πριν από τη συμμετοχή στη μελέτη ή/και με ιστορικό εγκεφαλικού επεισοδίου, οξέος θωρακικού συνδρόμου, υποτροπιάζουσών κρίσεων χωρίς ελεύθερο διάστημα, ή σπληνικής απολυματοποίησης). Ο πρωτεύων δείκτης μέτρησης της μελέτης ήταν ο αριθμός και η διάρκεια των νοσηλείων. Οι ασθενείς κατανεμήθηκαν τυχαία και έλαβαν είτε υδροξυκαρβαμίδα αρχικά επί 6 μήνες και στη συνέχεια εικονικό φάρμακο για τους επόμενους 6 μήνες, είτε εικονικό φάρμακο στην αρχή και στη συνέχεια υδροξυκαρβαμίδα επί 6 μήνες. Η υδροξυκαρβαμίδα χορηγήθηκε σε αρχική δόση 20 mg/kg/ημέρα. Η δόση αυξήθηκε σε 25 mg/kg

την ημέρα εφόσον η αλλαγή στην εμβρυική αιμοσφαιρίνη ήταν <2% μετά από 2 μήνες. Η δόση μειώθηκε κατά 50% λόγω τοξικότητας του μυελού των οστών.

Η μελέτη ανέφερε ότι 16 από τους 22 ασθενείς (73%) δεν χρειάστηκαν νοσηλεία για επώδυνα επεισόδια κατά τη διάρκεια της θεραπείας με υδροξυκαρβαμίδη σε σύγκριση με μόνο 3 από τους 22 ασθενείς (14%) που έλαβαν εικονικό φάρμακο. Επιπλέον, παρατηρήθηκε μείωση της μέσης διάρκειας νοσηλείας, 5,3 ημέρες στην ομάδα υδροξυκαρβαμίδης και 15,2 ημέρες στην ομάδα εικονικού φαρμάκου. Δεν αναφέρθηκαν θάνατοι στη μελέτη. Στην ομάδα που έλαβε υδροξυκαρβαμίδη αναφέρθηκε αύξηση της εμβρυϊκής αιμοσφαιρίνης και μείωση του απόλυτου αριθμού ουδετερόφιλων. Ομοίως, μετά από έξι μήνες θεραπείας, η αιμοσφαιρίνη και ο μέσος όγκος κυττάρων αυξήθηκαν σημαντικά, ενώ ο αριθμός των αιμοπεταλίων και των λευκών αιμοσφαιρίων μειώθηκε σημαντικά στην ομάδα που έλαβε υδροξυκαρβαμίδη. Τα αποτελέσματα της εν λόγω μελέτης παρουσιάζονται στους πίνακες 2 και 3 ακολούθως.

Πίνακας 2: Αριθμός νοσηλειών και αριθμός ημερών νοσηλείας ανά θεραπεία (συνδυασμός αμφότερων των περιόδων)(Ferster et al, 1996)

| | Υδροξυκαρβαμίδη (n = 22) | Εικονικό φάρμακο (n = 22) |
|-------------------------------------|-----------------------------|---------------------------------|
| Αριθμός νοσηλειών | | |
| 0 | 16 | 3 |
| 1 | 2 | 13 |
| 2 | 3 | 2 |
| 3 | 0 | 3 |
| 4 | 1 | 0 |
| 5 | 0 | 1 |
| Αριθμός ημερών νοσηλείας | | |
| 0 | 16 | 3 |
| 1– 10 | 2 | 13 |
| >10 | 4 | 6 |
| Εύρος | 0-19 | 0-104 |

Πίνακας 3: Μέσες αιματολογικές τιμές πριν και μετά από τους 6 μήνες θεραπείας με υδροξυκαρβαμίδα (Ferster et al, 1996)

| | Πριν από τη θεραπεία με υδροξυκαρβαμίδα (μέση τιμή ± ΤΑ) | Μετά από τη θεραπεία με υδροξυκαρβαμίδα (μέση τιμή ± ΤΑ) | Τιμή p |
|--|---|---|--------------|
| Αιμοσφαιρίνη (Hb) (g/dL) | 8,1 ± 0,75 | 8,5 ± 0,83 | Μη σημαντική |
| Μέσος όγκος κυττάρων (MCV (fL)) | 85,2 ± 9,74 | 95,5 ± 11,57 | <0,001 |
| Μέση συγκέντρωση αιμοσφαιρίνης (MCHC) (%) | 33,0 ± 2,08 | 32,3 ± 1,12 | Μη σημαντική |
| Αιμοπετάλια (×10⁹/L) | 443,2 ± 189,1 | 386,7 ± 144,6 | Μη σημαντική |
| Λευκοκύτταρα (×10⁹/L) | 12,47 ± 4,58 | 8,9 ± 2,51 | <0,001 |
| Εμβρυική αιμοσφαιρίνη (%) | 4,65 ± 4,81 | 15,34 ± 11,3 | <0,001 |
| Δικτυοερυθροκύτταρα (%) | 148,6 ± 53,8 | 102,7 ± 48,5 | <0,001 |

Χαμηλή σταθερή δόση υδροξυκαρβαμίδης σε παιδιά με δρεπανοκυτταρική νόσο (Jain et al 2012)

Σε μια τυχαιοποιημένη, διπλή τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη που διενεργήθηκε σε νοσοκομείο τριτοβάθμιας περίθαλψης στην Ινδία, 60 παιδιά (ηλικίας 5-18 ετών) που είχαν υποβληθεί σε τρεις ή περισσότερες μεταγγίσεις αίματος ανά έτος ή είχαν υποστεί αγγειοαποφρακτικές κρίσεις που έρχονταν νοσηλείας, τυχαιοποιήθηκαν σε ομάδα σταθερής δόσης 10 mg/mg την ημέρα υδροξυκαρβαμίδης (n=30) και ομάδα εικονικού φαρμάκου (n=30). Το πρωτεύον καταληκτικό σημείο ήταν η μείωση της συχνότητας αγγειοαποφρακτικών κρίσεων ανά ασθενή ανά έτος. Στα δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία περιλαμβάνονται η μείωση της συχνότητας μεταγγίσεων και νοσηλείας, καθώς και η αύξηση των επιπέδων εμβρυϊκής αιμοσφαιρίνης.

Μετά από 18 μήνες θεραπείας, υπήρξε σημαντική διαφορά στον αριθμό των αγγειοαποφρακτικών κρίσεων μεταξύ της ομάδας υδροξυκαρβαμίδης και της ομάδας εικονικού φαρμάκου, με μέση διαφορά -9,60 (ΔΕ 95%, -10,86 έως -8,34) (p <0,00001). Επίσης, υπήρξε σημαντική διαφορά μεταξύ της ομάδας υδροξυκαρβαμίδης και της ομάδας εικονικού φαρμάκου σε ό,τι αφορά τον αριθμό των μεταγγίσεων αίματος, με μέση διαφορά -1,85 (ΔΕ 95%, -2,18 έως -1,52) (p < 0,00001), σε ό,τι αφορά τον αριθμό νοσηλειών, με μέση διαφορά -8,89 (ΔΕ 95% -10,04 έως -7,74) (p < 0,00001) και τη διάρκεια νοσηλείας, με μέση διαφορά -4,00 ημέρες (ΔΕ 95%, -4,87 έως -3,13) (p <0,00001). Τα αποτελέσματα παρουσιάζονται στον Πίνακα 4.

Η μελέτη κατέδειξε επίσης στατιστικά σημαντική αύξηση της εμβρυϊκής αιμοσφαιρίνης και των επιπέδων αιμοσφαιρίνης, καθώς και μείωση των αιμολυτικών δεικτών στις ομάδες που έλαβαν υδροξυκαρβαμίδα.

Πίνακας 4: Σύγκριση του αριθμού κλινικών συμβάντων πριν και μετά από την παρέμβαση στις ομάδες υδροξυκαρβαμίδης και εικονικού φαρμάκου

| Αριθμός συμβάντων/ασθενή/έτος | Υδροξυκαρβαμίδη | | Εικονικό φάρμακο | | Τιμή p ¹ | Τιμή p ² |
|-------------------------------|-----------------|-------------------|------------------|-------------------|---------------------|---------------------|
| | Πριν | Μετά από 18 μήνες | Πριν | Μετά από 18 μήνες | | |
| Αγγειοαποφρακτικές κρίσεις | 12,13 ± 8,56 | 0,6 ± 1,37 | 11,46 ± 3,01 | 10,2 ± 3,24 | 0,10 | <0,001 |
| Μεταγγίσεις αίματος | 2,43 ± 0,69 | 0,13 ± 0,43 | 2,13 ± 0,98 | 1,98 ± 0,82 | 0,25 | <0,001 |
| Νοσηλείες | 10,13 ± 6,56 | 0,70 ± 1,28 | 9,56 ± 2,91 | 9,59 ± 2,94 | | <0,001 |

¹ Η τιμή P χρησιμοποιείται για τη σύγκριση μεταξύ των ομάδων υδροξυκαρβαμίδης και εικονικού φαρμάκου στις αρχικές τιμές

² Η τιμή P χρησιμοποιείται για τη σύγκριση μεταξύ των ομάδων υδροξυκαρβαμίδης και εικονικού φαρμάκου στους 18 μήνες

Αποτελεσματικότητα και ασφάλεια σε βρέφη (μελέτη BABY HUG)

Η BABY HUG ήταν μια διπλά τυφλή, πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη φάσης III σε βρέφη ηλικίας 9-18 μηνών. Οι συμμετέχοντες λάμβαναν από του στόματος υγρή υδροξυκαρβαμίδη 20 mg/kg/ημέρα, χωρίς κλιμάκωση της δόσης, ή εικονικό φάρμακο για δύο έτη. Τα βρέφη παρακολουθούνταν αρχικά κάθε 2 εβδομάδες για ανεπιθύμητες ενέργειες και εργαστηριακές τοξικότητες, μέχρι την επιβεβαίωση της ανεκτικότητας της δόσης και, κατόπιν, κάθε 4 εβδομάδες. Τα πρωτεύοντα καταληκτικά σημεία της μελέτης ήταν η σπληνική λειτουργία (ποιοτική πρόσληψη σε σπινθηρογράφημα σπληνός με 99mTc) και η νεφρική λειτουργία (ρυθμός σπειραματικής διήθησης με κάθαρση 99mTc-DTPA). Οι πρόσθετες αξιολογήσεις περιλάμβαναν γενικές εξετάσεις αίματος, HbF, βιοχημικά προφίλ, βιοδείκτες λειτουργίας σπληνός, ωσμωτικότητα ούρων, νευροανάπτυξη, υπερηχογράφημα TCD, ανάπτυξη και μεταλλαξιγένεση. Ενενήντα έξι συμμετέχοντες έλαβαν υδροξυκαρβαμίδη και 97 εικονικό φάρμακο· το 86% των συμμετεχόντων ολοκλήρωσαν τη μελέτη. Όσον αφορά τα πρωτεύοντα καταληκτικά σημεία, 19 από τους 70 ασθενείς είχαν μειωμένη λειτουργία σπληνός κατά την έξοδο από τη μελέτη στην ομάδα υδροξυκαρβαμίδης έναντι 28 από 74 ασθενείς στην ομάδα εικονικού φαρμάκου και διαφορά στη μέση αύξηση του ρυθμού σπειραματικής διήθησης DTPA στην ομάδα υδροξυκαρβαμίδης έναντι της ομάδας εικονικού φαρμάκου ίση με 2 mL/min ανά 1,73 m². Όσον αφορά τα δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία, παρατηρήθηκαν τα ακόλουθα: 177 συμβάντα άλγους σε 62 ασθενείς στην ομάδα υδροξυκαρβαμίδης έναντι 375 συμβάντων σε 75 ασθενείς στην ομάδα εικονικού φαρμάκου και 24 συμβάντα δακτυλίτιδας σε 14 ασθενείς στην ομάδα υδροξυκαρβαμίδης έναντι 123 συμβάντων σε 42 ασθενείς στην ομάδα εικονικού φαρμάκου. Η αιμοσφαιρίνη και η εμβρυϊκή αιμοσφαιρίνη αυξήθηκαν στην ομάδα της υδροξουρίας σε σύγκριση με την ομάδα εικονικού φαρμάκου, ενώ ο αριθμός των λευκοκυττάρων μειώθηκε. Η διαφορά στα καταληκτικά σημεία μεταξύ των ομάδων δεν ήταν στατιστικά σημαντική. Η τοξικότητα περιλάμβανε ήπια έως μέτρια ουδετεροπενία.

Πρωτογενής πρόληψη εγκεφαλικού επεισοδίου (μελέτη TWiTCH)

Η μελέτη TWiTCH (Διακρανιακό Υπερηχογράφημα (Doppler, TCD) χορήγηση υδροξυκαρβαμίδης αντί μεταγγίσεων) ήταν μια χρηματοδοτούμενη από το Εθνικό Ινστιτούτο Καρδιάς, Πνεύμονα και Αίματος (NHLBI) πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη κλινική δοκιμή φάσης III η οποία συνέκρινε 24 μήνες συνήθους θεραπείας (μηνιαίες μεταγγίσεις αίματος) με εναλλακτική θεραπεία (υδροξυκαρβαμίδη) σε 121 παιδιά ηλικίας 4-16 ετών με δρεπανοκυτταρική νόσο και μη φυσιολογικές ταχύτητες διακρανιακού υπερηχογραφήματος (Doppler, TCD) (≥ 200 cm/s), τα οποία υποβάλλονταν επί τουλάχιστον 12 μήνες σε χρόνιες μεταγγίσεις και δεν έπασχαν από σοβαρή αγγειοπάθεια, τεκμηριωμένο εγκεφαλικό επεισόδιο ή παροδικό ισχαιμικό επεισόδιο. Ο κύριος στόχος της συγκεκριμένης μελέτης ήταν να εξετάσει εάν η υδροξυκαρβαμίδη μπορεί να διατηρήσει τις ταχύτητες του διακρανιακού υπερηχογραφήματος (Doppler), μετά την αρχική περίοδο των μεταγγίσεων, το ίδιο αποτελεσματικά με τις χρόνιες μεταγγίσεις αίματος.

Τα υποκείμενα που κατανεμήθηκαν στη συνήθη θεραπεία (n = 61) συνέχισαν να υποβάλλονται σε μηνιαίες μεταγγίσεις αίματος για τη διατήρηση της εμβρυϊκής αιμοσφαιρίνης στο 30% ή και

χαμηλότερα, ενώ τα υποκείμενα που κατανεμήθηκαν στην εναλλακτική θεραπεία (n = 60), αφού έλαβαν μεταγγίσεις αίματος για 4,5 χρόνια κατά μέσο όρο ($\pm 2,8$), ξεκίνησαν πόσιμη θεραπεία με υδροξυκαρβαμίδη σε δόση 20 mg/kg/ημέρα, η οποία αυξήθηκε σταδιακά στη μέγιστη ανεκτή από τον εκάστοτε συμμετέχοντα δόση. Η δοκιμή διενεργήθηκε βάσει σχεδίου μη κατωτερότητας με πρωτεύον καταληκτικό σημείο την ταχύτητα του διακρανιακού υπερηχογραφήματος στους 24 μήνες, με έλεγχο των αρχικών τιμών (εισαγωγή/συμμετοχή στη μελέτη). Το περιθώριο μη κατωτερότητας ήταν 15 cm/s. Κατά την πρώτη προγραμματισμένη ενδιάμεση ανάλυση, αποδείχθηκε μη κατωτερότητα και ο υποστηρικτής διέκοψε τη μελέτη. Οι τελικές ταχύτητες διακρανιακού υπερηχογραφήματος βάσει μοντέλου ήταν 143 cm/s (ΔE 95% 140-146) σε παιδιά που έλαβαν συνήθεις μεταγγίσεις και 138 cm/s (ΔE 95% 135-142) στα παιδιά που έλαβαν υδροξυκαρβαμίδη, με διαφορά 4,54 cm/s (ΔE 95% 0,10- 8,98). Τα κριτήρια της μη κατωτερότητας ($p = 8,82 \times 10^{-16}$) και της εκ των υστέρων ανωτερότητας ($p = 0,023$) ικανοποιήθηκαν. Δεν υπήρξε καμία διαφορά μεταξύ των ομάδων θεραπείας σε ό,τι αφορά τα απειλητικά για τη ζωή νευρολογικά συμβάντα. Η υπερσιδήρωση βελτιώθηκε περισσότερο στην ομάδα υδροξυκαρβαμίδης σε σύγκριση με το σκέλος μετάγγισης, με μεγαλύτερη μέση αλλαγή στη φερριτίνη ορού (-1805 έναντι -38 ng/mL, $p < 0,0001$) και στη συγκέντρωση σιδήρου στο ήπαρ (κατά μέσο όρο $-1,9$ mg/g έναντι $+2,4$ mg/g ξηρού βάρους ήπατος, $p = 0,0011$).

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Απορρόφηση

Μετά από χορήγηση από του στόματος, η υδροξυκαρβαμίδη απορροφάται άμεσα από τον γαστρεντερικό σωλήνα. Οι μέγιστες συγκεντρώσεις στο πλάσμα παρατηρούνται εντός 2 ωρών και εντός 24 ωρών οι συγκεντρώσεις στον ορό ουσιαστικά μηδενίζονται. Η βιοδιαθεσιμότητα είναι πλήρης ή σχεδόν πλήρης σε ασθενείς με καρκίνο.

Μετά την από του στόματος χορήγηση πόσιμου διαλύματος υδροξυκαρβαμίδης σε παιδιά με δρεπανοκυτταρική νόσο, ηλικίας 6 μηνών έως 18 ετών, οι μέγιστες συγκεντρώσεις στο πλάσμα παρατηρούνται σε 0 έως 2 ώρες. Οι μέσες μέγιστες συγκεντρώσεις στο πλάσμα και η AUC αυξάνονται αναλογικά με την αύξηση της δόσης. Σε μια συγκριτική μελέτη βιοδιαθεσιμότητας σε υγιείς ενήλικες εθελοντές (n=28), τα 500 mg πόσιμου διαλύματος υδροξυκαρβαμίδης αποδείχθηκαν βιοϊσοδύναμα με το καψάκιο αναφοράς των 500 mg, τόσο ως προς τη μέγιστη συγκέντρωση όσο και ως προς την επιφάνεια κάτω από την καμπύλη. Η μείωση του χρόνου έως την επίτευξη της μέγιστης συγκέντρωσης ήταν στατιστικά σημαντική με το πόσιμο διάλυμα υδροξυκαρβαμίδης σε σύγκριση με το καψάκιο αναφοράς 500 mg (0,5 έναντι 0,75 ώρες, $p = 0,0467$), γεγονός που υποδηλώνει ταχύτερο ρυθμό απορρόφησης.

Σε μια μελέτη σε παιδιά με δρεπανοκυτταρική νόσο, τα υγρά σκευάσματα και τα καψάκια είχαν παρόμοιο εμβαδόν κάτω από την καμπύλη, μέγιστες συγκεντρώσεις και ημιζωή. Η μεγαλύτερη διαφορά στη φαρμακοκινητική εικόνα ήταν η τάση για συντομότερο χρόνο μέχρι τη μέγιστη συγκέντρωση μετά την κατάποση του υγρού σε σύγκριση με το καψάκιο, αλλά η διαφορά αυτή δεν ήταν στατιστικά σημαντική (0,74 έναντι 0,97 ώρες, $p = 0,14$).

Κατανομή

Η υδροξυκαρβαμίδη κατανέμεται ταχέως στο ανθρώπινο σώμα, εισέρχεται στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό, εμφανίζεται στο περιτοναϊκό υγρό και στον ασκίτη και συσσωρεύεται στα λευκοκύτταρα και στα ερυθροκύτταρα. Ο εκτιμώμενος όγκος κατανομής της υδροξυκαρβαμίδης προσεγγίζει τον συνολικό όγκο νερού του σώματος. Ο όγκος κατανομής μετά από τη χορήγηση πόσιμης δόσης υδροξυκαρβαμίδης είναι περίπου ίσος με τον συνολικό όγκο νερού του σώματος: για τους ενήλικες αναφέρθηκαν τιμές από 0,48-0,90 L/kg, ενώ για τον παιδιατρικό πληθυσμό αναφέρθηκαν τιμές περίπου 0,7 L/kg. Το εύρος δέσμευσης της υδροξυκαρβαμίδης σε πρωτεΐνες δεν είναι γνωστό.

Βιομετασχηματισμός

Φαίνεται ότι το νιτροξύλιο, το αντίστοιχο καρβοξυλικό οξύ και το οξείδιο του αζώτου είναι μεταβολίτες: Η ουρία αποδείχθηκε επίσης μεταβολίτης της υδροξυκαρβαμίδης. Η υδροξυκαρβαμίδη σε δόση 30, 100 και 300 μM δεν μεταβολίζεται in vitro από το κυτόχρωμα P450 των ανθρώπινων ηπατικών μικροσωμάτων. Σε συγκεντρώσεις που κυμαίνονται από 10 έως 300 μM , η υδροξυκαρβαμίδη δεν διεγείρει in vitro τη δραστηριότητα ATPάσης της ανασυνδυασμένης ανθρώπινης P γλυκοπρωτεΐνης (P-gp), υποδηλώνοντας ότι η υδροξυκαρβαμίδη δεν αποτελεί

υπόστρωμα της P-gr. Κατά συνέπεια, δεν αναμένεται καμία αλληλεπίδραση σε περίπτωση ταυτόχρονης χορήγησης ουσιών που αποτελούν υποστρώματα του κυτοχρώματος P450 ή της P-gr.

Αποβολή

Η συνολική κάθαρση της υδροξυκαρβαμίδης από τον οργανισμό σε ενήλικες ασθενείς με δρεπανοκυτταρική νόσο είναι 0,17 L/h/kg. Η αντίστοιχη τιμή για τα παιδιά είναι παρόμοια, 0,22 L/h/kg.

Ένα σημαντικό κλάσμα της υδροξυκαρβαμίδης αποβάλλεται μέσω μη νεφρικών μηχανισμών (κυρίως ηπατικών). Σε ενήλικες, η ανάκτηση του αναλλοίωτου φαρμάκου στα ούρα ανέρχεται σε ποσοστό περίπου 37% της πόσιμης δόσης, σε περιπτώσεις φυσιολογικής νεφρικής λειτουργίας. Σε παιδιά, το κλάσμα της υδροξυκαρβαμίδης που απεκκρίνεται αναλλοίωτο με τα ούρα ανέρχεται περίπου στο 50%.

Σε ενήλικες ασθενείς με καρκίνο, η υδροξυκαρβαμίδα αποβάλλεται με ημίσεια διάρκεια ζωής περίπου 2-3 ώρες. Σε παιδιά με δρεπανοκυτταρική νόσο, προκύπτει ότι η μέση διάρκεια ημίσειας ζωής είναι 3,9 ώρες.

Ηλικιωμένοι

Παρότι δεν υπάρχουν αποδείξεις επίδρασης της ηλικίας στη σχέση φαρμακοκινητικής/φαρμακοδυναμικής, οι ηλικιωμένοι ασθενείς ενδέχεται να είναι πιο ευαίσθητοι στις επιδράσεις της υδροξυκαρβαμίδης και, ως εκ τούτου, πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο έναρξης της θεραπείας με χαμηλότερη αρχική δόση και πιο προσεκτική σταδιακή αύξηση της δόσης. Συνιστάται επίσης στενή παρακολούθηση των αιματολογικών παραμέτρων (βλ. παράγραφο 4.2).

Νεφρική δυσλειτουργία

Καθώς η νεφρική απέκκριση αποτελεί οδό αποβολής, πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο μείωσης της δόσης της υδροξυκαρβαμίδης σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία. Σε μια ανοιχτή μελέτη εφάπαξ δόσης σε ενήλικες ασθενείς με δρεπανοκυτταρική νόσο, αξιολογήθηκε η επίδραση της νεφρικής λειτουργίας στη φαρμακοκινητική της υδροξυκαρβαμίδης. Οι ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία (CrCl > 90 ml/min), με ήπια (CrCl 60-89 ml/min), μέτρια (CrCl 30-59 ml/min), σοβαρή (CrCl 15-29 ml/min) νεφρική δυσλειτουργία και νεφρική νόσο τελικού σταδίου (CrCl < 15 ml/min) έλαβαν υδροξυκαρβαμίδα ως εφάπαξ δόση 15 mg/kg σωματικού βάρους. Στους ασθενείς στους οποίους η CrCl ήταν κάτω από 60 ml/min ή στους ασθενείς με νεφρική νόσο τελικού σταδίου η μέση έκθεση στην υδροξυκαρβαμίδα ήταν περίπου 64% υψηλότερη από την έκθεση των ασθενών με φυσιολογική νεφρική λειτουργία.

Συνιστάται η δόση έναρξης να μειώνεται κατά 50% σε ασθενείς με CrCl < 60 ml/min (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.3).

Στους ασθενείς αυτούς συνιστάται στενή παρακολούθηση των αιματολογικών παραμέτρων.

Ηπατική δυσλειτουργία

Δεν υπάρχουν δεδομένα που να υποστηρίζουν ειδική καθοδήγηση για τη ρύθμιση της δόσης σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία, ωστόσο, λόγω ανησυχιών σχετικά με την ασφάλεια, η υδροξυκαρβαμίδα αντενδείκνυται σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (βλ. παράγραφο 4.3). Στους ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία συνιστάται στενή παρακολούθηση των αιματολογικών παραμέτρων.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Οι προκλινικές μελέτες τοξικότητας κατέδειξαν ότι η συχνότερη παρατηρηθείσα επίδραση σε αρουραίους, σκύλους και πιθήκους είναι η καταστολή του μυελού των οστών. Σε ορισμένα είδη παρατηρήθηκαν επίσης καρδιαγγειακές και αιματολογικές επιδράσεις. Οι παρατηρήσεις σε πιθήκους κατέδειξαν λεμφική ατροφία και εκφύλιση του λεπτού και του παχέος εντέρου. Οι τοξικολογικές μελέτες κατέδειξαν επίσης ατροφία όρχεων με μειωμένη σπερματογένεση και αριθμό σπερματοζωαρίων σε αρουραίους, καθώς επίσης και μειωμένο βάρος όρχεων και μειωμένο αριθμό σπερματοζωαρίων σε ποντίκια. Στους σκύλους παρατηρήθηκε αναστρέψιμη αναστολή σπερματογένεσης.

Η υδροξυκαρβαμίδη είναι αδιαμφισβήτητα γονιδοτοξική και, παρότι δεν έχουν διεξαχθεί συμβατικές μακροχρόνιες μελέτες καρκινογένεσης, η υδροξυκαρβαμίδη θεωρείται ότι είναι καρκινογόνα για όλα τα είδη, υποδηλώνοντας κίνδυνο καρκινογένεσης για τους ανθρώπους.

Η υδροξυκαρβαμίδη διαπερνά τον πλακούντιο φραγμό, όπως αποδείχθηκε σε έγκυες μητέρες ζώων που εκτέθηκαν στην υδροξυκαρβαμίδη κατά τη διάρκεια της κύησης. Η εμβρυοτοξικότητα η οποία εκδηλώνεται ως μειωμένη εμβρυική βιωσιμότητα, μειωμένο μέγεθος των νεογέννητων και καθυστέρηση στην ανάπτυξη έχει αναφερθεί σε είδη όπως ποντίκια, κρικητούς, γάτες, σκύλους και πιθήκους σε δόσεις συγκρίσιμες με τις δόσεις που χορηγούνται σε ανθρώπους. Η τερατογόνος δράση εκδηλώνεται με ατελή οστεοποίηση των κρανιακών οστών, απουσία οφθαλμικής κοιλότητας, υδροκεφαλία, δισχιδή στερνίδια και ελλείποντες οσφυϊκούς σπονδύλους.

Η υδροξυκαρβαμίδη χορηγούμενη σε αρσενικούς αρουραίους σε δόση 60 mg/kg σωματικού βάρους/ημέρα (περίπου τη διπλή από τη συνιστώμενη συνήθη μέγιστη δόση σε ανθρώπους) προκάλεσε ατροφία όρχεων, μειωμένη σπερματογένεση και σημαντική μείωση της ικανότητάς τους να γονιμοποιήσουν τα θηλυκά.

Συνολικά, η έκθεση στην υδροξυκαρβαμίδη προκαλεί ανωμαλίες σε αρκετά είδη πειραματόζωων και επηρεάζει την αναπαραγωγική ικανότητα αρσενικών και θηλυκών ζώων.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Ξανθάνης κόμμι (E415)
Σουκραλόζη (E955)
Βελτιωτικό γεύσης φράουλα
Παραϋδροξυβενζοϊκός μεθυλεστέρας (E218)
Νατρίου υδροξείδιο (E524)
Υδωρ κεκαθαρισμένο

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

2 χρόνια.
Μετά το πρώτο άνοιγμα: 12 εβδομάδες.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Φυλάσσετε σε ψυγείο (2 °C – 8 °C).

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Γυάλινη φιάλη κεχριμπαρένιου χρώματος τύπου III με πάμα ασφαλείας ανθεκτικό στη χρήση από παιδιά (πολυαιθυλένιο υψηλής πυκνότητας με εκτεταμένη επένδυση πολυαιθυλενίου) που περιέχει 150 ml πόσιμου διαλύματος.

Κάθε συσκευασία περιέχει μία φιάλη, έναν προσαρμογέα φιάλης LDPE και 2 δοσιμετρικές σύριγγες (μία σύριγγα με βαθμονόμηση 3 ml και μία σύριγγα με βαθμονόμηση 10 ml).

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

Ασφαλής χειρισμός

Τα άτομα που χειρίζονται την υδροξυκαρβαμίδα πρέπει να πλένουν τα χέρια τους πριν και μετά από τη χορήγηση της δόσης. Για να μειωθεί ο κίνδυνος έκθεσης, οι γονείς και οι φροντιστές πρέπει να φορούν γάντια μίας χρήσης κατά τον χειρισμό της υδροξυκαρβαμίδης. Για την ελαχιστοποίηση των φυσαλίδων αέρα, η φιάλη δεν πρέπει να ανακινείται πριν από τη χορήγηση της δόσης.

Η επαφή της υδροξυκαρβαμίδης με το δέρμα ή τους βλεννογόνους πρέπει να αποφεύγεται. Εάν η υδροξυκαρβαμίδα έρθει σε επαφή με το δέρμα ή τους βλεννογόνους, πρέπει να ξεπλένεται αμέσως και σχολαστικά με σαπούνι και νερό. Τυχόν διαρρέουσα ποσότητα πρέπει να καθαρίζεται αμέσως.

Οι γυναίκες που είναι έγκυες, σχεδιάζουν να μείνουν έγκυες ή θηλάζουν δεν πρέπει να χειρίζονται την υδροξυκαρβαμίδα.

Θα πρέπει να δίδονται οδηγίες σε γονείς / φροντιστές και ασθενείς ώστε να φυλάσσουν την υδροξυκαρβαμίδα σε θέση την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά. Η τυχαία κατάποση είναι δυνατόν να προκαλέσει τον θάνατο στα παιδιά.

Φυλάσσετε τη φιάλη καλά κλεισμένη για την προστασία της ακεραιότητας του προϊόντος και την ελαχιστοποίηση του κινδύνου τυχαίας διαρροής.

Οι σύριγγες πρέπει να ξεπλένονται και να πλένονται με κρύο ή ζεστό νερό και στη συνέχεια να αφήνονται να στεγνώνουν καλά πριν από την επόμενη χρήση. Αποθηκεύετε τις σύριγγες σε χώρο υγιεινής μαζί με το φάρμακο.

Απόρριψη

Η υδροξυκαρβαμίδα είναι κυτταροτοξική. Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

8. ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/19/1366/001

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 01 Ιουλίου 2019

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον διαδικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων <http://www.ema.europa.eu>.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ

- Α. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- Β. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**
- Γ. ΆΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**
- Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ(ΕΣ) ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ(ΟΙ) ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ

Όνομα και διεύθυνση του(των) παρασκευαστή(ών) που είναι υπεύθυνος(οι) για την αποδέσμευση των παρτίδων

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

B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται περιορισμένη ιατρική συνταγή (βλ. παράρτημα I: Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος, παράγραφος 4.2).

Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

- **Εκθέσεις περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας (PSURs)**

Οι απαιτήσεις για την υποβολή (PSURs) για το εν λόγω φαρμακευτικό προϊόν ορίζονται στον κατάλογο με τις ημερομηνίες αναφοράς της Ένωσης (κατάλογος EURD) που παρατίθεται στην παράγραφο 7, του άρθρου 107γ, της οδηγίας 2001/83/ΕΚ και κάθε επακόλουθης επικαιροποίησης όπως δημοσιεύεται στην ευρωπαϊκή δικτυακή πύλη για τα φάρμακα.

Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

- **Σχέδιο Διαχείρισης Κινδύνου (ΣΔΚ)**

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) θα διεξαγάγει τις απαιτούμενες δραστηριότητες και παρεμβάσεις φαρμακοεπαγρύπνησης όπως παρουσιάζονται στο συμφωνηθέν ΣΔΚ που παρουσιάζεται στην ενότητα 1.8.2 της άδειας κυκλοφορίας και οποιεσδήποτε επακόλουθες εγκεκριμένες αναθεωρήσεις του ΣΔΚ.

Ένα επικαιροποιημένο ΣΔΚ θα πρέπει να κατατεθεί:

- μετά από αίτημα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων,
- οποτεδήποτε τροποποιείται το σύστημα διαχείρισης κινδύνου, ειδικά ως αποτέλεσμα λήψης νέων πληροφοριών που μπορούν να επιφέρουν σημαντική αλλαγή στη σχέση οφέλους-κινδύνου ή ως αποτέλεσμα της επίτευξης ενός σημαντικού οροσήμου (φαρμακοεπαγρύπνηση ή ελαχιστοποίηση κινδύνου).
- **Επιπρόσθετα μέτρα ελαχιστοποίησης κινδύνου**

Πριν από την κυκλοφορία του Χromi σε κάθε κράτος μέλος, ο Κάτοχος της Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) πρέπει να συμφωνήσει με την εθνική αρμόδια αρχή σχετικά με το περιεχόμενο και τη μορφή του εκπαιδευτικού προγράμματος, συμπεριλαμβανομένων των μέσων επικοινωνίας, των μεθόδων διανομής και τυχόν άλλων ζητημάτων που αφορούν το πρόγραμμα.

Το εκπαιδευτικό πρόγραμμα στοχεύει στη διασφάλιση της αποτελεσματικής και ασφαλούς χρήσης του προϊόντος, στην ελαχιστοποίηση των κινδύνων που αναφέρονται ακολούθως και στη μείωση του φορτίου των ανεπιθύμητων ενεργειών του Χromi.

Ο ΚΑΚ θα διασφαλίσει ότι σε κάθε κράτος μέλος όπου κυκλοφορεί το Χρομί, όλοι οι επαγγελματίες του τομέα της υγείας και οι ασθενείς/φροντιστές που αναμένεται να συνταγογραφήσουν και να χρησιμοποιήσουν το Χρομί έχουν πρόσβαση/τους παρέχεται το ακόλουθο εκπαιδευτικό υλικό, από τους αντίστοιχους επαγγελματικούς φορείς:

- Εκπαιδευτικό υλικό για γιατρούς
- Ενημερωτικός οδηγός για τον ασθενή

Το **εκπαιδευτικό υλικό** για γιατρούς πρέπει να περιλαμβάνει:

- Την Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος
- Οδηγό για τους επαγγελματίες υγείας

Ο **Οδηγός για τους επαγγελματίες υγείας** πρέπει να περιέχει τα ακόλουθα βασικά στοιχεία:

- Ένδειξη, δοσολογία και προσαρμογή της δόσης
- Περιγραφή του ασφαλούς χειρισμού του Χρομί, περιλαμβανομένου του κινδύνου σφάλματος δοσολογίας του φαρμάκου λόγω της χρήσης δύο διαφορετικών συρίγγων δοσολογίας
- Προειδοποιήσεις σχετικά με σημαντικούς κινδύνους που σχετίζονται με τη χρήση του Χρομί:
 - ο Μετάβαση των ασθενών από καψάκιο και δισκίο σε υγρό σκεύασμα
 - ο Ανάγκη αντισύλληψης
 - ο Κίνδυνος για τη γονιμότητα ανδρών και γυναικών, πιθανός κίνδυνος για το έμβρυο και γαλουχία
 - ο Διαχείριση των ανεπιθύμητων ενεργειών του φαρμάκου

Το **πακέτο πληροφοριών ασθενούς** πρέπει να περιλαμβάνει:

- Το φύλλο οδηγιών χρήσης
- Οδηγό για ασθενείς/φροντιστές

Ο **Οδηγός για ασθενείς/φροντιστές** πρέπει να περιέχει τα ακόλουθα βασικά στοιχεία:

- Ένδειξη
- Οδηγίες για ορθή και ασφαλή χρήση του προϊόντος, περιλαμβανομένων σαφών οδηγιών σχετικά με τη χρήση δύο διαφορετικών δοσομετρικών συρίγγων για την αποφυγή του κινδύνου σφάλματος δοσολογίας του φαρμάκου.
- Ανάγκη αντισύλληψης
- Κίνδυνος για τη γονιμότητα ανδρών και γυναικών, πιθανός κίνδυνος για το έμβρυο και γαλουχία

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ
ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Α. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

ΚΟΥΤΙ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Χρομι 100 mg/ml πόσιμο διάλυμα
Υδροξυκαρβαμίδη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Ένα ml διαλύματος περιέχει 100 mg υδροξυκαρβαμίδης.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Περιέχει επίσης: παραϋδροξυβενζοϊκό μεθυλεστέρα (E218) Για περισσότερες πληροφορίες, ανατρέξτε στο φύλλο οδηγιών χρήσης.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Πόσιμο διάλυμα.

Φιάλη
Προσαρμογέας φιάλης
Δοσιμετρικές σύριγγες των 3 ml και των 10 ml.

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.
Από του στόματος χρήση.
Λαμβάνεται σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού σας χρησιμοποιώντας τις παρεχόμενες δοσιμετρικές σύριγγες.
Μην ανακινείτε τη φιάλη.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

Κυτταροτοξικό: Χειρισμός με προσοχή.

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ:

Απορρίπτετε 12 εβδομάδες μετά το πρώτο άνοιγμα.

Ημερομηνία ανοίγματος: _____

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσετε σε ψυγείο.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/19/1366/001

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα:

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ****16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Xromi

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC:

SN:

NN:

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΕΤΙΚΕΤΑ ΦΙΑΛΗΣ**

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Χρομι 100 mg/ml πόσιμο διάλυμα
Υδροξυκαρβαμίδη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Ένα ml διαλύματος περιέχει 100 mg υδροξυκαρβαμίδης.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Περιέχει επίσης: παραϋδροξυβενζοϊκό μεθυλεστέρα (E218) Για περισσότερες πληροφορίες, ανατρέξτε στο φύλλο οδηγιών χρήσης.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Πόσιμο διάλυμα.

150 ml.

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.

Από του στόματος χρήση.

Λαμβάνεται σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού σας χρησιμοποιώντας τις παρεχόμενες δοσιμετρικές σύριγγες.

Μην ανακινείτε.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

Κυτταροτοξικό: Χειρισμός με προσοχή.

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ:

Απορρίπτετε 12 εβδομάδες μετά το πρώτο άνοιγμα.

Ημερομηνία ανοίγματος: _____

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσετε σε ψυγείο.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/19/1366/001

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα:

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον χρήστη

Χρομί 100 mg/ml πόσιμο διάλυμα Υδροξυκαρβαμίδη

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης προτού αρχίσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας.
- Η συνταγή για αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε αποκλειστικά για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα συμπτώματα της ασθένειάς τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:

1. Τι είναι το Χρομί και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Χρομί
3. Πώς να πάρετε το Χρομί
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το Χρομί
6. Περιεχόμενο της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

1. Τι είναι το Χρομί και ποια είναι η χρήση του

Το Χρομί περιέχει υδροξυκαρβαμίδη, μια ουσία που μειώνει την ανάπτυξη και τον πολλαπλασιασμό ορισμένων κυττάρων στον μυελό των οστών. Οι επιδράσεις αυτές οδηγούν σε μείωση των κυκλοφορούντων ερυθρών, λευκών αιμοσφαιρίων και των αιμοπεταλίων. Στη δρεπανοκυτταρική νόσο, η υδροξυκαρβαμίδη βοηθάει επίσης στην πρόληψη του μη φυσιολογικού δρεπανοειδούς σχηματισμού των ερυθρών αιμοσφαιρίων.

Η δρεπανοκυτταρική νόσος είναι μια κληρονομική αιματολογική διαταραχή που πλήττει τα δισκοειδή ερυθρά αιμοσφαίρια.

Ορισμένα ερυθρά αιμοσφαίρια αποκτούν μη φυσιολογική μορφή, καθίστανται σκληρά και παίρνουν μηννοειδές σχήμα ή το σχήμα δρεπανιού, γεγονός που οδηγεί σε αναιμία.

Τα ερυθρά αιμοσφαίρια σε σχήμα δρεπανιού κολλάνε επίσης στα αιμοφόρα αγγεία και αποφράσσουν τη ροή του αίματος. Αυτό μπορεί να προκαλέσει κρίσεις οξέος πόνου και βλάβη οργάνου.

Το Χρομί χρησιμοποιείται για την πρόληψη επιπλοκών αποφραγμένων αιμοφόρων αγγείων που προκαλούνται λόγω της δρεπανοκυτταρικής νόσου σε ασθενείς ηλικίας άνω των 9 μηνών. Το Χρομί μειώνει τον αριθμό των επώδυνων κρίσεων και την ανάγκη νοσηλείας λόγω της ασθένειας.

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Χρομί

Μην πάρετε το Χρομί

- σε περίπτωση αλλεργίας στην υδροξυκαρβαμίδη ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά του Χρομί (αναφέρονται στην παράγραφο 6).
- εάν πάσχετε από σοβαρή ηπατική νόσο
- εάν πάσχετε από σοβαρή νεφρική νόσο
- εάν έχετε μειωμένη παραγωγή ερυθρών, λευκών αιμοσφαιρίων ή αιμοπεταλίων (μυελοκαταστολή), όπως περιγράφεται στην παράγραφο 3 «Πώς να πάρετε το Χρομί, Παρακολούθηση της θεραπείας»

- εάν είστε έγκυος ή θηλάζετε (βλ. παράγραφο «Κύηση, γαλουχία και γονιμότητα»)
- εάν λαμβάνεται αντιρετροϊκά φάρμακα για τη θεραπεία της λοίμωξης από τον ιό της ανθρώπινης ανοσοανεπάρκειας (HIV), τον ιό που προκαλεί το AIDS

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Εξετάσεις και έλεγχοι

Ο γιατρός σας θα ζητήσει να υποβληθείτε σε εξετάσεις αίματος:

- για να ελέγξει τις συγκεντρώσεις στο αίμα σας πριν και κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Χρομί
- για να παρακολουθεί την ηπατική λειτουργία σας πριν και κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Χρομί
- για να παρακολουθεί τη νεφρική λειτουργία πριν και κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Χρομί

Απευθυνθείτε στον γιατρό, στον φαρμακοποιό ή στον νοσοκόμο σας πριν πάρετε το Χρομί

- εάν νιώθετε υπερβολική κόπωση, αδυναμία και δυσκολία στην αναπνοή, τα οποία ενδέχεται να αποτελούν συμπτώματα έλλειψης ερυθρών αιμοσφαιρίων (αναιμία).
- εάν αιμορραγείτε ή μελανιάζετε εύκολα, τα οποία ενδέχεται να αποτελούν συμπτώματα χαμηλών επιπέδων κυττάρων στο αίμα, γνωστών ως αιμοπεταλίων.
- εάν πάσχετε από ηπατική νόσο (ενδέχεται να απαιτείται πρόσθετη παρακολούθηση)
- εάν πάσχετε από νεφρική νόσο (ενδέχεται να απαιτείται προσαρμογή της δόσης)
- εάν πάσχετε από έλκη κάτω άκρων
- εάν πάσχετε από γνωστή έλλειψη βιταμίνης B₁₂ ή φυλλικού οξέος

Απευθυνθείτε στον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας πριν πάρετε το Χρομί, αν δεν είστε σίγουροι κατά πόσο κάποιο από τα παραπάνω ισχύει στην περίπτωσή σας.

Σε ασθενείς που λάμβαναν υδροξυκαρβαμίδη για μεγάλο χρονικό διάστημα αναφέρθηκε καρκίνος του δέρματος. Πρέπει να προστατεύετε το δέρμα σας από τον ήλιο, να αυτοεξετάζετε τακτικά το δέρμα σας κατά τη διάρκεια της θεραπείας, καθώς και μετά τη διακοπή της θεραπείας με υδροξυκαρβαμίδη. Ο γιατρός σας θα εξετάζει το δέρμα σας κατά τη διάρκεια των τακτικών επισκέψεων παρακολούθησης.

Παιδιά

Μην χορηγείτε αυτό το φάρμακο σε παιδιά από τη γέννηση έως την ηλικία των 9 μηνών, καθώς είναι απίθανο να είναι ασφαλές.

Άλλα φάρμακα και Χρομί

Ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα.

Συγκεκριμένα, ενημερώστε τον γιατρό, τον νοσοκόμο ή τον φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε οποιοδήποτε από τα παρακάτω φάρμακα:

- άλλα μυελοκατασταλτικά φάρμακα (αυτά που μειώνουν την παραγωγή ερυθρών, λευκών αιμοσφαιρίων ή αιμοπεταλίων)
- ακτινοθεραπεία ή χημειοθεραπεία
- οποιαδήποτε φάρμακα για τη θεραπεία του καρκίνου, ειδικότερα η θεραπεία με ιντερφερόνη, η οποία όταν χορηγείται σε συνδυασμό με το Χρομί έχει μεγαλύτερες πιθανότητες πρόκλησης ανεπιθύμητων ενεργειών όπως η αναιμία

- αντιρετροϊκά φάρμακα (φάρμακα που αναστέλλουν ή καταστρέφουν έναν ρετροϊό, όπως ο HIV), π.χ. διδανοσίνη, σταβουδίνη και ινδιναβίρη (ενδέχεται να παρατηρηθεί μείωση του αριθμού των λευκών αιμοσφαιρίων σας)
- ζωντανά εμβόλια, π.χ. ιλαράς, παρωτίτιδας, ερυθράς (MMR), ανεμοβλογιάς

Κύηση, θηλασμός και γονιμότητα

Μην πάρετε το Χρομί εάν σχεδιάζετε να αποκτήσετε παιδί χωρίς προηγουμένως να συμβουλευτείτε τον γιατρό σας. Ο περιορισμός αυτός ισχύει τόσο για άνδρες όσο και για γυναίκες. Το Χρομί μπορεί να είναι επιβλαβές για το σπέρμα ή τα ωάρια.

Το Χρομί δεν πρέπει να χορηγείται κατά τη διάρκεια της κύησης. Το Χρομί πρέπει να διακόπτεται 3 με 6 μήνες πριν από την κύηση, εφόσον είναι δυνατόν.

Ενημερώστε άμεσα τον γιατρό σας εάν νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος.

Συνιστάται θερμά η χρήση αποτελεσματικής αντισύλληψης τόσο για τους άνδρες όσο και για τις γυναίκες ασθενείς.

Για τους άνδρες ασθενείς που λαμβάνουν Χρομί, εάν η σύντροφός σας μείνει έγκυος ή σκοπεύει να μείνει έγκυος, ο γιατρός σας θα συζητήσει μαζί σας τα δυνητικά οφέλη και τους κινδύνους συνέχισης της θεραπείας με Χρομί.

Η υδροξυκαρβαμίδη, η δραστική ουσία του Χρομί, απεκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα. Μην θηλάζετε ενώ παίρνετε Χρομί. Συμβουλευτείτε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων

Το Χρομί μπορεί να σας προκαλέσει υπνηλία. Δεν πρέπει να οδηγείτε ή να χειρίζεστε μηχανήματα, εκτός εάν έχει αποδειχθεί ότι δεν σας επηρεάζει και το έχετε συζητήσει με τον γιατρό σας.

Το Χρομί περιέχει παραϋδροξυβενζοϊκό μεθυλεστέρα (E218)

Το Χρομί περιέχει παραϋδροξυβενζοϊκό μεθυλεστέρα (E218) που ενδέχεται να προκαλέσει αλλεργική αντίδραση (πιθανώς με καθυστέρηση).

3. Πώς να πάρετε το Χρομί

Πάντοτε να παίρνετε αυτό το φάρμακο αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού σας ή του φαρμακοποιού σας. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

Το Χρομί πρέπει να σας χορηγείται μόνο από εξειδικευμένο γιατρό με πείρα στην αντιμετώπιση αιματολογικών προβλημάτων.

- Κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Χρομί ο γιατρός σας θα σας ζητήσει να υποβάλλεστε τακτικά σε εξετάσεις αίματος, για να ελέγχει τον αριθμό και το είδος των κυττάρων στο αίμα σας, το ήπαρ και τους νεφρούς σας.
- Ανάλογα με τη δόση που παίρνετε, οι εξετάσεις αυτές μπορεί να διενεργούνται αρχικά μία φορά τον μήνα και, στη συνέχεια, κάθε 2-3 μήνες.
- Ανάλογα με τα αποτελέσματα, ο γιατρός σας ενδέχεται να αλλάξει τη δόση σας.

Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Η συνήθης δόση έναρξης για τους ενήλικες, τους εφήβους και τα παιδιά ηλικίας άνω των 9 μηνών είναι 15 mg/kg την ημέρα και η συνήθης δόση συντήρησης κυμαίνεται από 20-25 mg/kg. Ο γιατρός σας θα συνταγογραφήσει τη σωστή δόση για εσάς. Ορισμένες φορές, ο γιατρός σας ενδέχεται να αλλάξει τη δόση του Χρομί, για παράδειγμα, ανάλογα με τα αποτελέσματα των διάφορων εξετάσεων. Εάν έχετε αμφιβολίες για την

ποσότητα του φαρμάκου που πρέπει να λαμβάνετε, να ρωτάτε πάντα τον γιατρό ή τον/την νοσοκόμο σας.

Το Χρομί με τροφή και ποτό

Μπορείτε να πάρετε αυτό το φάρμακο μαζί με τροφή ή μετά από γεύμα οποιαδήποτε στιγμή της ημέρας. Ωστόσο, η μέθοδος και η ώρα της ημέρας που επιλέγετε πρέπει να είναι ίδια κάθε μέρα.

Χρήση σε ηλικιωμένους

Μπορεί να είστε περισσότερο ευαίσθητοι στις επιδράσεις του Χρομί και ο γιατρός σας ενδέχεται να πρέπει να σας δώσει χαμηλότερη δόση.

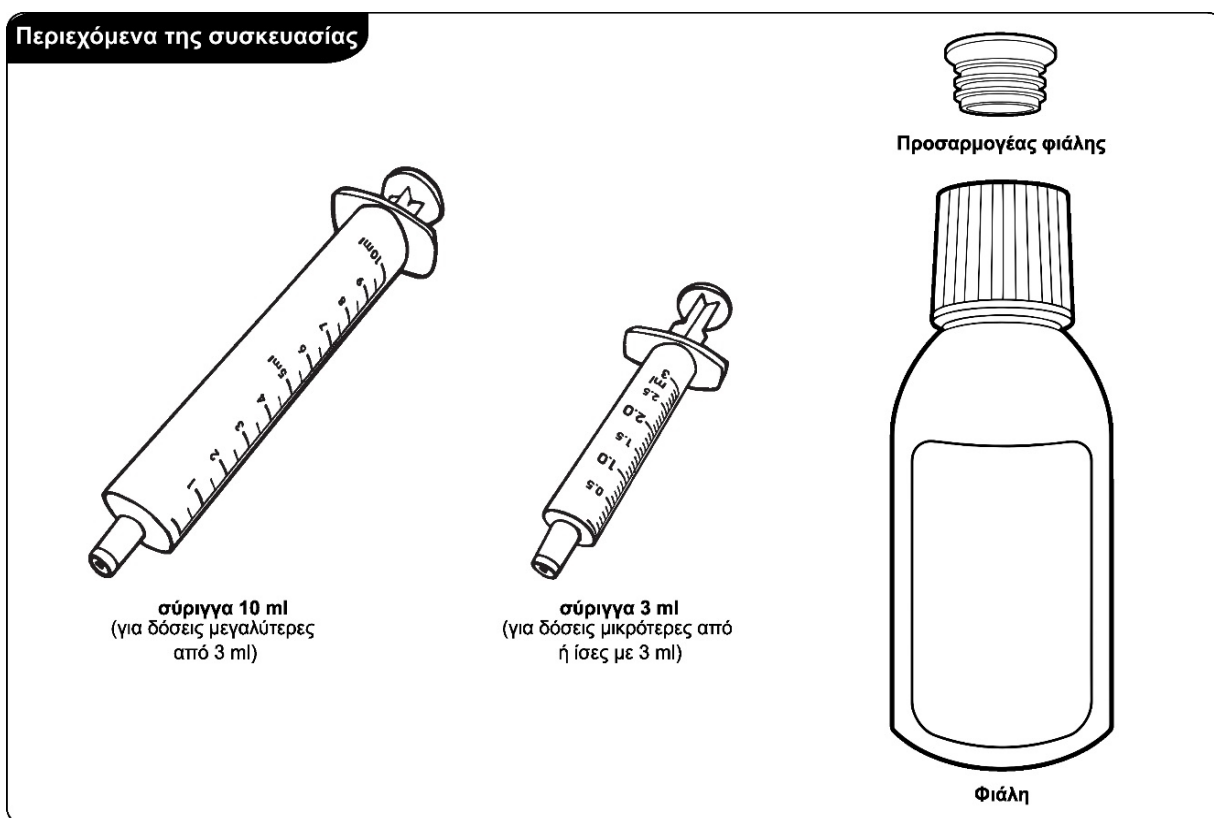
Εάν έχετε νεφρική νόσο

Ο γιατρός σας ενδέχεται να πρέπει να σας δώσει χαμηλότερη δόση. Δεν πρέπει να παίρνετε Χρομί εάν πάσχετε από σοβαρή νεφρική νόσο.

Χειρισμός

Η συσκευασία του Χρομί περιέχει μια φιάλη φαρμάκου, ένα πώμα, έναν προσαρμογέα φιάλης και δύο δοσιμετρικές σύριγγες (μία σύριγγα των 3 ml και μία σύριγγα των 10 ml).

Χρησιμοποιείτε πάντα τις σύριγγες που παρέχονται για να λάβετε το φάρμακό σας.



Είναι σημαντικό να χρησιμοποιείτε τη σωστή δοσιμετρική σύριγγα για το φάρμακό σας. Ο γιατρός ή ο φαρμακοποιός σας θα σας υποδείξουν τη σύριγγα που πρέπει να χρησιμοποιήσετε ανάλογα με τη δόση που έχει συνταγογραφηθεί.

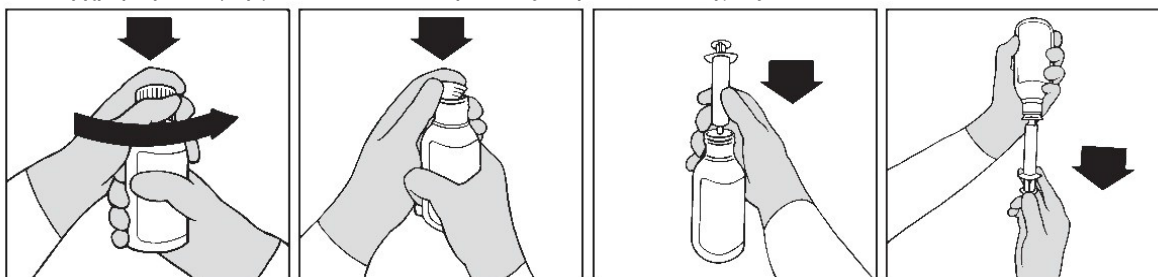
Η μικρότερη σύριγγα των 3 ml, που φέρει ενδείξεις από 0,5 ml έως 3 ml, προορίζεται για τη μέτρηση δόσεων μικρότερων από ή ίσων με 3 ml. Αυτή τη σύριγγα πρέπει να χρησιμοποιείτε εάν η συνολική ποσότητα που πρέπει να λάβετε είναι μικρότερη από ή ίση με 3 ml (κάθε διαβάθμιση 0,1 ml περιέχει 10 mg υδροξυκαρβαμίδης).

Η μεγαλύτερη σύριγγα των 10 ml, που φέρει ενδείξεις από 1 ml έως 10 ml, προορίζεται για τη μέτρηση δόσεων μεγαλύτερων από 3 ml. Αυτή τη σύριγγα πρέπει να χρησιμοποιείτε εάν η συνολική ποσότητα που πρέπει να λάβετε είναι μεγαλύτερη από 3 ml (κάθε διαβάθμιση 0, 5 ml περιέχει 50 mg υδροξυκαρβαμίδης).

Εάν είστε γονέας ή φροντιστής που χορηγεί το φάρμακο, να πλένετε τα χέρια σας πριν από τη χορήγηση της δόσης και μετά από αυτήν. Να καθαρίζετε τυχόν διαρρέουσα ποσότητα αμέσως. Για να περιορίσετε τον κίνδυνο έκθεσης, κατά τον χειρισμό του Χρομί πρέπει να χρησιμοποιείτε γάντια μίας χρήσης. Για την ελαχιστοποίηση των φυσαλίδων αέρα, η φιάλη δεν πρέπει να ανακινείται πριν από τη χορήγηση της δόσης.

Εάν το Χρομί έρθει σε επαφή με το δέρμα, τα μάτια ή τη μύτη, πρέπει να ξεπλένεται αμέσως και σχολαστικά με σαπούνι και νερό.

Κατά τη χρήση του φαρμάκου ακολουθήστε τις παρακάτω οδηγίες:



1. Φορέστε γάντια μίας χρήσης πριν από τον χειρισμό του Χρομί.
2. Αφαιρέστε το πώμα της φιάλης (εικόνα 1), πιέστε τον προσαρμογέα σταθερά στο άνω τμήμα της φιάλης και αφήστε τον στο σημείο αυτό για τις μελλοντικές δόσεις (εικόνα 2).
3. Ωθήστε το άκρο της δοσιμετρικής σύριγγας μέσα στην οπή του προσαρμογέα (εικόνα 3). **Ο γιατρός ή ο φαρμακοποιός σας θα σας ενημερώσει για τη χρήση της σωστής σύριγγας, είτε των 3 ml είτε των 10 ml σύριγγα ώστε να λαμβάνετε τη σωστή δόση.**
4. Γυρίστε τη φιάλη ανάποδα (εικόνα 4).
5. Τραβήξτε το έμβολο της σύριγγας κατά τρόπο ώστε να εξαχθεί φάρμακο από τη φιάλη στη σύριγγα. Τραβήξτε το έμβολο έως το σημείο της κλίμακας που αντιστοιχεί στη συνταγογραφούμενη δόση (εικόνα 4). Εάν έχετε αμφιβολίες για την ποσότητα του φαρμάκου που πρέπει να εξαχθεί στη σύριγγα, να ρωτάτε πάντα τον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας.
6. Επαναφέρετε τη φιάλη σε όρθια θέση και αφαιρέστε προσεχτικά τη σύριγγα από τον προσαρμογέα, κρατώντας την από τον κύλινδρο και όχι από το έμβολο.
7. Βάλτε απαλά την άκρη της σύριγγας στο στόμα σας και στο εσωτερικό του μάγουλου.
8. Αργά και απαλά πιέστε το έμβολο προς τα κάτω ώστε το φάρμακο να εκτοξευτεί απαλά στο εσωτερικό του μάγουλού σας και να το καταπιείτε. ΜΗΝ πιέσετε βίαια το έμβολο και μην εκτοξεύετε το φάρμακο στο πίσω μέρος του στόματος ή του λαιμού σας διότι υπάρχει κίνδυνος να πνιγείτε.
9. Απομακρύνετε τη σύριγγα από το στόμα σας.
10. Καταπιείτε τη δόση του πόσιμου διαλύματος και, στη συνέχεια, πείτε λίγο νερό και βεβαιωθείτε ότι δεν έχει μείνει φάρμακο στο στόμα σας.
11. Τοποθετήστε το πώμα στη φιάλη με τον προσαρμογέα στη θέση του. Βεβαιωθείτε ότι το πώμα είναι ερμητικά κλειστό.
12. Πλύνετε τη σύριγγα με κρύο ή χλιαρό νερό και ξεπλύνετε καλά. Κρατήστε τη σύριγγα κάτω από το νερό και κινήστε το έμβολο προς τα επάνω και προς τα κάτω αρκετές φορές ώστε να βεβαιωθείτε ότι το εσωτερικό της σύριγγας είναι καθαρό. Αφήστε τη σύριγγα να στεγνώσει εντελώς προτού τη χρησιμοποιήσετε και πάλι για δοσομέτρηση. Αποθηκεύετε τη σύριγγα σε χώρο υγιεινής μαζί με το φάρμακο.

Επαναλάβετε τα παραπάνω για κάθε δόση όπως σας έχει υποδείξει ο γιατρός ή ο φαρμακοποιός σας.

Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση Χρομι από την κανονική

Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση Χρομι από την κανονική, ενημερώστε τον γιατρό σας ή μεταβείτε αμέσως σε νοσοκομείο. Πάρτε μαζί σας τη συσκευασία του φαρμάκου και το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Τα πιο συχνά συμπτώματα υπερδοσολογίας με Χρομι είναι:

- Ερυθρότητα στο δέρμα
- Ευαισθησία (άλγος στο άγγιγμα) και οίδημα στις παλάμες των χεριών και στα πέλματα των ποδιών, συνοδευόμενα από φολίδες στα χέρια και στα πόδια
- Η επιδερμίδα χρωματίζεται έντονα (τοπικές αλλαγές στο χρώμα)
- Ευαισθησία ή οίδημα στο στόμα.

Εάν ξεχάσετε να πάρετε το Χρομι

Ενημερώστε τον γιατρό σας. **Μην πάρετε διπλή δόση για να αναπληρώσετε τη δόση που ξεχάσατε.**

Εάν σταματήσετε να παίρνετε το Χρομι

Μην σταματήσετε να παίρνετε το φάρμακά σας προτού συμβουλευτείτε τον γιατρό σας. Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Εάν εμφανιστεί οποιαδήποτε από τις παρακάτω ανεπιθύμητες ενέργειες, ενημερώστε τον γιατρό σας ή μεταβείτε αμέσως σε νοσοκομείο:

Πολύ συχνές: μπορεί να επηρεάσουν περισσότερα από 1 στα 10 άτομα

- Σοβαρή λοίμωξη
- Πυρετός ή ρίγη
- Κόπωση ή/και ωχρότητα

Συχνές: μπορεί να επηρεάσουν μέχρι 1 στα 10 άτομα

- Ανεξήγητοι μώλωπες (συσσώρευση αίματος κάτω από το δέρμα) ή αιμορραγία
- Έλκη (ανοιχτές λοιμώξεις στο δέρμα) στο δέρμα

Όχι συχνές: μπορεί να επηρεάσουν μέχρι 1 στα 100 άτομα

- Τυχόν κιτρίνισμα του λευκού μέρους των οφθαλμών ή του δέρματος (ίκτερος)

Σπάνιες: μπορεί να επηρεάσουν μέχρι 1 στα 1000 άτομα

- Έλκη ή πληγές στα κάτω άκρα

Πολύ σπάνιες: μπορεί να επηρεάσουν μέχρι 1 στα 10.000 άτομα

- Φλεγμονή στο δέρμα που προκαλεί ερυθρές, φολιδωτές πλάκες και συνοδεύεται πιθανόν από άλγος στις αρθρώσεις

Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες που δεν έχουν αναφερθεί ανωτέρω, παρατίθενται στη συνέχεια. Απευθυνθείτε στον γιατρό σας αν παρουσιάσετε κάποια από τις ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες.

Πολύ συχνές: μπορεί να επηρεάσουν περισσότερα από 1 στα 10 άτομα

- Απουσία ή χαμηλός αριθμός σπερματοζωαρίων στο σπέρμα (αζωοσπερμία ή ολιγοσπερμία).

Συχνές: μπορεί να επηρεάσουν μέχρι 1 στα 10 άτομα

- Ναυτία
- Κεφαλαλγία
- Ζάλη
- Δυσκοιλιότητα
- Εντονότερη μελάγχρωση του δέρματος, των νυχιών και του στόματος
- Ξηροδερμία
- Τριχόπτωση

Όχι συχνές: μπορεί να επηρεάσουν μέχρι 1 στα 100 άτομα

- Ερυθρές κηλίδες στο δέρμα που προκαλούν φαγούρα (εξάνθημα)
- Διάρροια
- Έμετος
- Φλεγμονή ή εξελκώσεις στο στόμα
- Αυξημένα ηπατικά ένζυμα

Λοιπές ανεπιθύμητες ενέργειες (η συχνότητα είναι άγνωστη)

- Μεμονωμένα περιστατικά κακοήθους νόσου των αιμοσφαιρίων (λευχαιμία)
- Καρκίνοι του δέρματος σε ηλικιωμένους ασθενείς
- Πόνος στο στομάχι ή αίσθημα καύσου
- Γαστρεντερικό έλκος
- Πυρετός
- Απουσία εμμηνόρροιας (αμηνόρροια)
- Αύξηση σωματικού βάρους
- Χαμηλά επίπεδα βιταμίνης D στις εξετάσεις αίματος
- Χαμηλά επίπεδα μαγνησίου στις εξετάσεις αίματος
- Αιμορραγία

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

5. Πώς να φυλάσσετε το Χromi

- Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά. Η τυχαία κατάποση είναι δυνατόν να προκαλέσει τον θάνατο στα παιδιά.
- Να μη χρησιμοποιείται αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στο εξωτερικό κουτί και στη φιάλη μετά τη λέξη «EXP» (ΛΗΞΗ). Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.
- Απορρίψτε τυχόν περιεχόμενο που δεν έχει χρησιμοποιηθεί μετά το πέρας 12 εβδομάδων από το πρώτο άνοιγμα της φιάλης.
- Φυλάσσετε σε ψυγείο (2 °C – 8 °C).
- Διατηρείτε τη φιάλη καλά κλεισμένη για την αποφυγή της αλλοίωσης του φαρμάκου και τη μείωση του κινδύνου τυχαίας διαρροής.

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα οικιακά απορρίμματα. Ρωτήστε τον φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

6. Περιεχόμενο της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το Χρομί

Η δραστική ουσία είναι η υδροξυκαρβαμίδη. Ένα ml διαλύματος περιέχει 100 mg υδροξυκαρβαμίδης.

Τα άλλα συστατικά είναι ξανθάνης κόμμι, σουκραλόζη (E955), βελτιωτικό με γεύση φράουλας, παραϋδροξυβενζοϊκός μεθυλεστέρας (E218), νατρίου υδροξείδιο και ύδωρ κεκαθαρμένο. Βλ. παράγραφο 2 «Το Χρομί περιέχει παραϋδροξυβενζοϊκό μεθυλεστέρα».

Εμφάνιση του Χρομί και περιεχόμενα της συσκευασίας

Το Χρομί είναι ένα διαυγές, άχρωμο έως υποκίτρινο πόσιμο διάλυμα. Διατίθεται σε γυάλινες φιάλες των 150 ml που κλείνουν με ανθεκτικό πώμα ασφαλείας για λόγους προστασίας των παιδιών. Κάθε συσκευασία περιέχει μία φιάλη, έναν προσαρμογέα φιάλης και δύο δοσιμετρικές σύριγγες (μία σύριγγα με βαθμονόμηση 3 ml και μία σύριγγα με βαθμονόμηση 10 ml).

Η σύριγγα που πρέπει να χρησιμοποιείτε θα σας υποδειχθεί από τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας ανάλογα με τη δόση που έχει συνταγογραφηθεί.

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας

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

Παρασκευαστής

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

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στον διαδικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.