

ANNESS I

SOMMARJU TAL-KARATTERISTIČI TAL-PRODOTT

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Xromi 100 mg/ml soluzzjoni orali

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kull ml tas-soluzzjoni fih 100 mg hydroxycarbamide.

Eċċipjenti b'effett magħruf

ml wiehed (1ml) tas-soluzzjoni fih 0.5 mg methyl hydroxybenzoate.

Għal-lista sħiħa ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Soluzzjoni orali.

Likwidu viskuż ċar, bla kulur sa isfar ċar.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Xromi huwa indikat għall-prevenzjoni ta' komplikazzjonijiet vażo-okklużivi tal-Marda tas-Sickle Cell f'pazjenti li għandhom iktar minn età ta' 9 xhur.

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

Il-kura b'hydroxycarbamide għandha tiġi ssorveljata minn tabib jew minn professjonisti oħrajn tal-kura tas-saħħa esperjenzati fil-ġestjoni ta' pazjenti bil-Marda tas-Sickle Cell.

Pożoloġija

Il-pożoloġija għandha tiġi bbażata fuq il-piż tal-ġisem tal-pazjent (kg).

Id-doża tal-bidu tas-soltu ta' hydroxycarbamide hija 15 mg/kg/jum u d-doża normali tal-manteniment hija bejn 20-25 mg/kg/jum. Id-doża massima hija ta' 35 mg/kg/jum. L-għadd sħiħ ta' ċelluli tad-demm biċ-ċellula bajda differenzjali u l-għadd ta' retikuloċiti għandhom jiġu mmonitorjati darba fix-xahar għall-ewwel xahrejn wara l-bidu tal-kura.

Għandu jiġi mmirat għadd tan-newtrofili assolut fil-mira ta' 1 500 - 4 000/ μ L, filwaqt li l-għadd tal-pjastrini jinżamm > 80 000/ μ L. Jekk isseħħ newtopenija jew tromboċitopenija, dożaġġ ta' hydroxycarbamide għandu jitwaqqaf temporanjament u l-għadd sħiħ ta' ċelluli tad-demm b'ċelluli bojod differenzjali għandu jiġi mmonitorjat kull ġimgħa. Meta l-għadd tad-demm ikun irkupra, hydroxycarbamide għandu jerga' jinbada f'doża ta' 5 mg/kg/jum inqas mid-doża mogħtija qabel il-bidu ta' ċitopenji.

Jekk tiġi ġġustifikata zieda fid-doża abbażi ta' sejbiet kliniċi u tal-laboratorju, għandhom jittiehdu l-passi li ġejjin:

- Tiżdied id-doża b'5 mg/kg/jum židiet kull 8 ġimgħat.
- Iż-żidiet fid-doża għandhom ikompli sakemm tinkiseb majelosoppressjoni ħafifa (għadd tan-newtrofili assolut ta' 1 500/ μ L sa 4 000/ μ L), sa massimu ta' 35 mg/kg/jum.
- L-għadd sħiħ ta' ċelluli tad-demm b'ċelluli bojod differenzjali u l-għadd ta' retikuloċiti għandu jiġi mmonitorjat ta' mill-inqas kull 4 ġimgħat meta jiġi aġġustat id-dożaġġ.

Ladarba tiġi stabbilita doża massima ttollerata, il-monitoraġġ tas-sigurtà tal-laboratorju għandu jinkludi l-għadd shih ta' ċelluli tad-demm b'ċelluli bojod differenzjali, l-għadd ta' retikuloċiti, u l-għadd tal-pjastrini kull xahrejn sa 3 xhur.

Il-livelli taċ-ċellula hamra tad-demm (red blood cell, RBC), tal-volum medju taċ-ċelluli (mean cell volume, MCV), u tal-emoglobina fil-fetu (foetal haemoglobin, HbF) għandhom jiġu mmonitorjati għal evidenza ta' rispons konsistenti jew progressiv tal-laboratorju. Madankollu, nuqqas ta' żieda fl-MCV, fl-HbF, jew fit-tnejn li huma, mhuwiex indikazzjoni li titwaqqaf it-terapija jekk il-pazjent jirrispondi klinikament (eż. incidenza mnaqqsa ta' uġiġh jew dħul fl-isptar).

Rispons kliniku għal kura b'hydroxycarbamide jista' jiehū minn 3-6 xhur u għalhekk, hija meħtieġa prova ta' 6 xhur fuq id-doża massima ttollerata qabel ma jiġi kkunsidrat it-twaqqif minhabba falliment tal-kura (kemm jekk minhabba nuqqas ta' konformità jew minhabba nuqqas ta' rispons għat-terapija).

Popolazzjoni pedjatrika

Anzjani

Pazjenti anzjani jistgħu jkunu aktar sensitivi għall-effetti majelosoppressivi ta' hydroxycarbamide, u jistgħu jeħtieġu reġim ta' dożaġġ aktar baxx.

Indeboliment tal-kliwi

Peress li l-eskrezzjoni tal-kliwi hija mogħdija għall-eliminazzjoni, għandu jiġi kkunsidrat it-tnaqqis tad-dożaġġ ta' hydroxycarbamide f'pazjenti b'indeboliment tal-kliwi. F'pazjenti bi tnehhija tal-kreatinina ($\text{CrCl} \leq 60 \text{ ml/min}$) id-doża inizzjali ta' hydroxycarbamide għandha titnaqqas b'50 %. Huwa rakkomandat il-monitoraġġ mill-qrib tal-parametri tad-demm f'dawn il-pazjenti (ara sezzjoni 4.4). Hydroxycarbamide m'għandux jingħata lil pazjenti b'indeboliment tal-kliwi sever ($\text{CrCl} < 30 \text{ ml/min}$) (ara sezzjonijiet 4.3, 4.4, u 5.2).

Indeboliment tal-fwied

M'hemm l-ebda data li tappoġġja aġġustamenti speċifiċi għad-doża f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied. F'dawn il-pazjenti jingħata parir li jkun hemm monitoraġġ mill-qrib tal-parametri tad-demm. Minhabba konsiderazzjonijiet ta' sigurtà, hydroxycarbamide huwa kontraindikata f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied sever (ara sezzjonijiet 4.3 u 4.4).

Tfal ta' età ta' inqas minn 9 xhur

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' hydroxycarbamide fit-tfal mit-twelid sa età ta' 9 xhur għadhom ma ġewx determinati s'issa.

Metodu ta' kif għandu jingħata

Xromi huwa għal użu orali.

Huma pprovduti żewġ siringi tad-dożaġġ (3 ml u 10 ml) għal kejl preċiż tad-doża preskritta tas-soluzzjoni orali. Huwa rakkomandat li l-professionist tal-kura tas-saħħa jagħti parir lill-pazjent jew lil min jiehū hsiebu dwar liema siringa għandha tintuża biex jiżgura li jingħata l-volum korrett.

Is-siringa iżgħar ta' 3 ml, immarkata minn 0.5 ml sa 3 ml, hija għall-kejl tad-doži ta' inqas minn jew daqs 3 ml. Din is-siringa għandha tiġi rakkomandata għal doži inqas minn jew daqs 3 ml (kull gradwazzjoni ta' 0.1 ml fiha 10 mg ta' hydroxycarbamide).

Is-siringa akbar ta' 10 ml, immarkata 1 ml sa 10 ml, hija għall-kejl ta' doži ta' aktar minn 3 ml. Din is-siringa għandha tiġi rakkomandata għal doži ta' aktar minn 3 ml (kull gradwazzjoni ta' 0.5 ml fiha 50 mg ta' hydroxycarbamide).

F'adulti mingħajr diffikultajiet ta' bliġh, formulazzjonijiet orali solidi jistgħu jkunu aktar xierqa u konvenjenti.

Xromi jista' jittiehed mal-ikel jew wara l-ikket fi kwalunkwe hin tal-gurnata, iżda l-pazjenti għandhom jistandardizzaw il-metodu ta' kif għandu jingħata u l-hin tal-jum.

Sabiex tingħata għajjnha fl-ghoti preċiż u konsistenti tad-doża għall-istonku, għandu jittiehed l-ilma wara kull doża ta' Xromi.

4.3 Kontraindikazzjonijiet

Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva jew għal kwalunkwe sustanza mhux attiva elenkata fis-sezzjoni 6.1.

Indeboliment tal-fwied sever (klassifikazzjoni Child-Pugh C).

Indeboliment tal-kliwi sever ($\text{CrCl} < 30 \text{ ml/min}$).

Meded tossiċi ta' majelosuppressjoni kif deskritt f'sezzjoni 4.2.

Treddiġh (ara sezzjoni 4.6).

Tqala (ara sezzjoni 4.6)

Prodotti mediċinali konkometanti antiretrovirali għall-marda tal-HIV (ara sezzjonijiet 4.4 u 4.5)

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Sopressjoni tal-mudullun

L-istatus shih tad-demem, inkluż eżami tal-mudullun, jekk indikat, kif ukoll funzjoni tal-kliwi u funzjoni tal-fwied għandhom jiġu stabbiliti qabel, u ripetutament matul, il-kura. Jekk il-funzjoni tal-mudullun tkun dipressa, m'għandhiex tinbeda kura b'hydroxycarbamide.

L-għadd shih ta' ċelluli tad-demem b'ċelluli bojod differenzjali, l-għadd retikulat u l-għadd tal-pjastrini għandu jiġi mmonitorjat b'mod regolari (ara sezzjoni 4.2).

Hydroxycarbamide jista' jipproduċi sopressjoni tal-mudullun; lewkopenja ġeneralment hija l-ewwel u l-aktar manifestazzjoni komuni. It-tromboċitopenja u l-anemija jsejnhu inqas ta' spiss u rarament jidhru mingħajr lewkopenja preċedenti. Huwa aktar probabbli li jkun hemm dipressjoni tal-mudullun f'pazjenti li kienu rċewew qabel ir-radjoterapija jew xi prodotti mediċinali kimoterapewtiċi tal-kanċer ċitotossiċi; hydroxycarbamide għandu jintuża b'kawtela f'pazjenti b'hal dawn. L-irkupru minn majelosuppressjoni huwa rapidu meta tiġi interrotta t-terapija b'hydroxycarbamide.

It-terapija b'hydroxycarbamide tista' terġa' tinbeda mill-ġdid b'doża aktar baxxa (ara sezzjoni 4.2).

L-anemija severa għandha tiġi kkoreġuta bis-sostituzzjoni shiha tad-demem qabel tinbeda t-terapija b'hydroxycarbamide. Jekk, waqt it-trattament, issejh anemija, ikkoreġiha mingħajr ma tinterrompi t-terapija b'hydroxycarbamide. Anormalitajiet eritrocitiċi; eritropojezi megaloblastika, li tillimita lilha nnifisha, hafna drabi tidher kmieni matul il-kors ta' t-terapija b'hydroxycarbamide. Il-bidla morfologika tixbah l-anemija pernikuża, iżda mhijiex relatata ma' defiċjenza tal-vitamina B₁₂ jew folic acid. Il-makroċitozi tista' taħbi l-iżvilupp inkidentalment ta' defiċjenza ta' folic acid, huma rakkomandati determinazzjonijiet regolari ta' folic acid fis-seru. Hydroxycarbamide jista' jdewwem ukoll ir-rilaxx mill-plażma tal-hadid u jnaqqas ir-rata ta' użu tal-hadid minn eritrociti iżda ma jidhrix li jbidel iż-żmien ta' sopravivenza taċ-ċelluli ħomor tad-demem.

Oħrajn

Il-pazjenti li rċewew terapija tal-irradjazzjoni fl-imġhoddi jista' jkollhom taħrix f'eritema ta' wara l-irradjazzjoni meta jingħata hydroxycarbamide.

Indeboliment tal-kliwi jew tal-fwied

Hydroxycarbamide għandu jintuża b'kawtela f'pazjenti b'disfunzjoni tal-kliwi sinifikanti.

Hydroxycarbamide jista' jikkawża epatotossiċità u waqt il-kura għandhom jiġu mmonitorjati testijiet tal-funzjoni tal-fwied.

Il-parametri tad-demem għal indeboliment tal-kliwi u tal-fwied għandhom jiġu mmonitorjati mill-qrib, u hydroxycarbamide għanu jitwaqqaf jekk ikun meħtieġ. Jekk ikun xieraq, hydroxycarbamide għandu jerġa' jinbeda b'doża aktar baxxa.

Pazjenti bl-HIV

Hydroxycarbamide ma għandux jintuża flimkien ma' prodotti mediċinali antiretrovirali għall-marda tal-HIV u jista' jikkawża falliment tal-kura u tossiċitajiet (f'xi każijiet fatali) f'pazjenti bl-HIV (ara sezzjonijiet 4.3 u 4.5).

Lewkimja sekondarja u kanċer tal-ġilda

Fil-pazjenti li rċevew terapija fit-tul b'hydroxycarbamide għal disturbi mijeloproliferattivi, bħal policitemija, għet irrappurtata lewkimja sekondarja. Mhux magħruf jekk dan l-effett lewkaġeniku huwiex sekondarju għal hydroxycarbamide jew assoċjat mal-marda sottostanti tal-pazjent. Il-kanċer tal-ġilda għe rrapportat f'pazjenti li rċevew hydroxycarbamide fit-tul. Il-pazjenti għandhom jingħataw il-parir biex jipproteġu l-ġilda minn esponiment għax-xemx. Barra minn hekk, il-pazjenti għandhom iwettqu awtospezzjoni tal-ġilda matul il-kura u wara l-waqfien tat-terapija b'hydroxycarbamide u għandhom jiġu skrinjati għal tumuri malinni sekondarji matul iż-żjarat ta' segwitu ta' rutina.

Tossiċitajiet vaskulitiċi tal-ġilda

F'pazjenti b'disturbi mijeloproliferattivi waqt it-terapija b'hydroxycarbamide, sehhew tossiċitajiet vaskulitiċi tal-ġilda inkluż ulċerazzjonijiet vaskulitiċi u gangrena. Ir-riskju ta' tossiċitajiet vaskulitiċi jiżdied f'pazjenti li jirċievu terapija b' interferon preċedenti jew konkomitanti. Id-distribuzzjoni diġitali ta' dawn l-ulċerazzjonijiet vaskulitiċi u l-imġiba klinika progressiva tal-insuffiċjenza vaskulattiva periferali li twassal għal infart jew gangrene diġitali kienet distintivament differenti mill-ulċeri tal-ġilda tipiċi deskritti b'mod ġenerali b'Hydroxycarbamide. Minhabba eżiti kliniċi potenzjalment severi għal ulċeri vaskulitiċi tal-ġilda rrapportati f'pazjenti b'marda mijeloproliferattiva, hydroxycarbamide għandu jitwaqqaf jekk jiżviluppaw ulċerazzjonijiet vaskulitiċi tal-ġilda.

Tilqim

L-użu konkomitanti ta' hydroxycarbamide b'vaċċin haġ tal-virus jista' jsaħħaħ ir-replikazzjoni tal-virus tal-vaċċin u/jew jista' jżid xi wħud mir-reazzjonijiet avversi tal-virus tal-vaċċin minhabba li l-mekkanizmi normali ta' difiża jistgħu jiġu mrażżna minn hydroxycarbamide. It-tilqim b'vaċċin haġ f'pazjent li jkun qed jieħu hydroxycarbamide jista' jirriżulta f'infezzjoni severa. Ir-reazzjoni tal-antikorp tal-pazjent għat-tilqim tista' titnaqqas. L-użu ta' vaċċini haġjin għandu jiġi evitat matul il-kura u għal mill-inqas sitt xhur wara li tintemm il-kura u għandu jintalab parir speċjalizzat individwali (ara sezzjoni 4.5).

Ulċeri fir-riglejn

F'pazjenti b'ulċeri fir-riglejn, hydroxycarbamide għandu jintuża b'kawtela. Ulċeri fir-riglejn huma komplikazzjoni komuni tal-Marda tas-Sickle Cell, iżda ġew irrappurtati wkoll f'pazjenti kkurati b'hydroxycarbamide.

Karċinoġenicità

Hydroxycarbamide huwa ġenotossiku b'mod inekwivoku f'firxa wiesgħa ta' sistemi ta' ttestjar. Hydroxycarbamide huwa preżunt li huwa karċinoġenu transspeċi (ara sezzjoni 5.3).

Immaniġġjar sigur tas-soluzzjoni

Il-ġenituri u dawġ li jieħdu ħsieb il-pazjent għandhom jevitaw il-kuntatt ma' hydroxycarbamide mal-ġilda jew mal-membrana mukuża. Jekk is-soluzzjoni tiġi f'kuntatt mal-ġilda jew mal-mukuża, din għandha tinhasel immedjament u sew bis-sapun u bl-ilma (ara sezzjoni 6.6).

Eċċipjenti

Dan il-prodott mediċinali fih methyl parahydroxybenzoate (E218) li jista' jikkawża reazzjonijiet allergiċi (possibbilment ittardjati).

4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali oħra u forom oħra ta' interazzjoni

L-attività majelosoppressiva tista' tissaħħaħ b'radjoterapija ta' qabel jew konkomitanti jew terapija ċitotossika.

L-użu fl-istess ħin ta' hydroxycarbamide u prodotti mediċinali mijelosuppressivi jew terapija tar-radjazzjoni jista' jżid id-dipressjoni tal-mudullun, id-disturbi gastrointestinali jew il-mukożite.

Eritema kkawżata mit-terapija bir-radjazzjoni tista' tiġi aggravata minn hydroxycarbamide.

Il-pazjenti m'għandhomx jiġu kkurati b'hydroxycarbamide u prodotti mediċinali antiretrovirali fl-istess ħin (ara sezzjonijiet 4.3 u 4.4).

Sehħet pankreatite fatali u mhux fatali f'pazjenti infettati bl-HIV waqt terapija b'hydroxycarbamide u didanosine, ma' jew mingħajr stavudine.

Ġew irrappurtati epatotossicità u insuffiċjenza tal-fwied li rriżultaw f'mewt waqt is-sorveljanza ta' wara t-tqegħid fis-suq f'pazjenti infettati bl-HIV li ġew ikkurati b'hydroxycarbamide u prodotti mediċinali antiretrovirali oħrajn. Avvenimenti epatiċi fatali ġew irrappurtati l-aktar ta' spiss f'pazjenti kkurati bil-kombinazzjoni ta' hydroxycarbamide, didanosine, u stavudine.

Newropatija periferali, li f'xi każijiet kienet severa, ġiet irrappurtata f'pazjenti infettati bl-HIV li rċew hydroxycarbamide flimkien ma' prodotti mediċinali antiretrovirali, inkluż didanosine, ma' jew mingħajr without (ara sezzjoni 4.4).

Pazjenti kkurati b'hydroxycarbamide flimkien ma' didanosine, stavudine, u indinavir urew tnaqqis medjan fiċ-ċelluli CD4 ta' madwar 100/ mm³.

Studji wrew li hemm interferenza analitika ta' hydroxycarbamide mal-enzimi (urease, uricase, u lactic dehydrogenase) użati fid-determinazzjoni ta' urea, uric acid, u lactic acid, li jirrendu riżultati elevati b'mod falz ta' dawn f'pazjenti kkurati b'hydroxycarbamide.

Tilqim

Hemm riskju miżjud ta' infezzjonijiet severi jew fatali bl-użu konkomitanti ta' vaċċini ħajjin. Vaċċini ħajjin mhumiex rakkomandati f'pazjenti immunosoppressi.

L-użu konkomitanti ta' hydroxycarbamide b'vaċċin ħaj tal-virus jista' jsaħħaħ ir-replikazzjoni tal-virus tal-vaċċin u/jew jista' jżid ir-reazzjoni tal-virus tal-vaċċin, minhabba li l-mekkaniżmi tad-difiża normali jistgħu jitrażżnu mit-terapija b'hydroxycarbamide. Tilqim b'vaċċin ħaj f'pazjent li jkun qed jieħu hydroxycarbamide jista' jirriżulta f'infezzjonijiet severi. B'mod ġenerali, ir-rispons tal-antikorp tal-pazjent għall-vaċċini jista' jitnaqqas. Il-kura b'hydroxycarbamide u l-immunizzazzjoni konkomitanti b'vaċċini tal-virus ħaj għandha ssir biss jekk il-benefiċċji tagħha jegħlbu b'mod ċar ir-riskji potenzjali (ara sezzjoni 4.4).

Sehhew tossiċitajiet vaskulitiċi tal-ġilda, inkluż ulċerazzjonijiet vaskulitiċi u gangrene, f'pazjenti b'disturbi mijeloproliferattivi waqt it-terapija b'hydroxycarbamide. Dawn it-tossiċitajiet vaskulitiċi ġew irrappurtati l-aktar ta' spiss f'pazjenti bi storja ta', jew li attwalment kienu qed jirċievu, terapija b'interferon (ara sezzjoni 4.4).

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Nisa li jistgħu joħorgu tqal/Kontraċettiv fl-irġiel u fin-nisa

Prodotti mediċinali li jaffettwaw is-sinteżi tad-DNA, bħal hydroxycarbamide, jistgħu jkunu sustanzi attivi mutaġeniċi qawwija. Din il-possibbiltà għandha tiġi kkunsidrata bir-reqqa qabel ma dan il-prodott mediċinali jingħata lil pazjenti rġiel jew nisa li jistgħu jikkontemplaw il-konċepiment. Kemm il-pazjenti rġiel u kif ukoll nisa għandhom jingħataw il-parir li jużaw miżuri ta' kontraċettiv qabel, waqt u wara l-kura b'hydroxycarbamide. It-tul ta' żmien rakkomandat tal-kontraċezzjoni f'pazjenti rġiel u f'pazjenti nisa wara t-tmim tat-trattament b'hydroxycarbamide għandha tkun 3 xhur u 6 xhur rispettivament.

Tqala

Studji f'annimali urew effett tossiku fuq is-sistema riproduttiva (ara 5.3). Il-pazjenti fuq hydroxycarbamide għandhom ikunu konxji tar-riskji għall-fetu.

Hemm dejta limitata dwar l-użu ta' hydroxycarbamide f'nisa tqal.

Hydroxycarbamide jista' jikkawża ħsara lill-fetu meta jingħata lil mara tqila. Għalhekk m'għandux jingħata lil pazjenti li jkunu tqal.

Pazjenti fuq hydroxycarbamide li jkunu jixtiequ jikkonċepixxu għandhom iwaqqfu l-kura minn 3 sa 6 xhur qabel it-tqala jekk ikun possibbli.

Il-pazjenta għandha tingħata struzzjonijiet biex tikkuntattja immedjatament lil tabib f'każ ta' tqala suspettata.

Treddiġh

Hydroxycarbamide hu eliminat fil-ħalib tas-sider tal-bniedem. Minħabba l-potenzjal ta' reazzjonijiet avversi serji fi trabi li jkunu qed jitreddgħu, it-treddiġh għandu jitwaqqaf waqt li jittiehed hydroxycarbamide.

Fertilità

Il-fertilità fl-irġiel tista' tiġi affettwata mill-kura. Oligo u azoospermja reversibbli komuni ħafna ġew osservati fir-raġel, għalkemm dawn id-disturbi huma assoċjati wkoll mal-marda sottostanti. Ġiet osservata fertilità indebolita fil-firien irġiel (ara sezzjoni 5.3).

Il-pazjenti rġiel għandhom jiġu infurmati mill-professjonisti tal-kura tas-saħħa tagħhom dwar il-possibbiltà ta' konservazzjoni tal-isperma (krijopreżervazzjoni) qabel il-bidu tat-terapija.

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

Hydroxycarbamide għandu effett żgħir fuq il-hila biex issuq u thaddem magni. Il-pazjenti għandhom jingħataw il-parir biex ma jsuqux jew ihaddmu magni, jekk jesperjenzaw sturdament waqt li jkunu qed jieħdu hydroxycarbamide

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Il-profil tas-sigurtà ta' hydroxycarbamide fil-marda tas-sickle cell ġie stabbilit minn studji kliniċi u kkonfermat bi studji ta' koorti fit-tul li inkludew sa 1935 adult u tifel u tifla ta' età ta' aktar minn 9 xhur.

Sommarju tal-profil tas-sigurtà

Soppressjoni tal-mudullun hija l-effett tossiku ewlieni ta' hydroxycarbamide u hija relatata mad-doża. B'dożaġġi aktar baxxi, huma rappurtati b'mod aktar komuni ċitopenji ħfief, temporanji u reversibbli f'pazjenti bil-marda tas-Sickle Cell li hija mistennija bbażata fuq il-farmakoloġija ta' hydroxycarbamide.

Hydroxycarbamide jaffettwa l-ispermatoġeneżi, u għalhekk oligospermja u azospermja huma rappurtati b'mod komuni ħafna.

Effetti avversi oħra rappurtati b'mod komuni jinkludu wkoll nawsja, stitikezza, uġiġħ ta' ras, u sturdament.

Hemm it-tendenza li wara diversi snin ta' terapija ta' manteniment ta' kuljum fit-tul, iseħħu reazzjonijiet avversi li jaffettwaw il-ġilda u t-tessut ta' taħt il-ġilda bħal skurar tal-parti t'isfel tad-dwiefer tal-ġilda, ġilda xotta, ulċeri tal-ġilda, u alopeċja. F'każijiet rari, ġew irrappurtati ulċeri tar-riglejn u lupus erythematosus sistematiku rari ħafna.

Hemm ukoll riskju serju ta' lewkimja u fl-anzjani, kanċer tal-ġilda, għalkemm il-frekwenza mhix magħrufa.

Lista f'tabella tar-reazzjonijiet avversi

Il-lista hija ppreżentata skont is -sistema tal-klassifika tal-organi, it u l-frekwenza permezz tal-kategoriji ta' frekwenza li ġejjin: komuni ħafna ($\geq 1/10$), komuni ($\geq 1/100$ sa $< 1/10$), mhux komuni ($\geq 1/1\ 000$ sa $< 1/100$), rari ($\geq 1/10\ 000$ sa $< 1/1\ 000$), rari ħafna ($< 1/10\ 000$), u mhux magħruf (ma tistax tittiehed stima mid-data disponibbli).

Tabella 1: Reazzjonijiet avversi

Sistema tal-klassifika tal-organi	Frekwenza	Reazzjoni avversa
-----------------------------------	-----------	-------------------

Neoplażmi beninni, malinni u daww mhux speċifikati (inklużi ċesti u polipi)	Mhux magħruf	Lewkimja, kanċers tal-ġilda (f'pazjenti anzjani)
Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika	Komuni ħafna	Depressjoni tal-mudullun inklużi newtropsenja (<1 500 / μ L), retikuloċitopenja (< 80 000 / μ L), makroċitożi
	Komuni	Tromboċitopenja (< 80 000 / μ L), anemija (emoglobina < 4.5 g/dl)
Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni	Mhux magħruf	Żieda fil-piż, defiċjenza tal-vitamina D
Disturbi fis-sistema nervuża	Komuni	Uġiġħ ta' ras, sturdament
Disturbi vaskulari	Mhux magħruf	Fsada
Disturbi gastro-intestinali	Komuni	Nawsja, stitikezza
	Mhux komuni	Stomatite, dijarea, rimettar
	Mhux magħruf	Disturbi gastrointestinali, ulċeri gastrointestinali, ipomanjeżemija severa
Disturbi fil-fwied u fil-marrara	Mhux komuni	Żieda fl-enzimi tal-fwied, Epatotossicità
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taħt il-ġilda	Komuni	Ulċera tal-ġilda, iperpigmentazzjoni orali, tad-dwiefer u tal-ġilda, ġilda niexfa, alopeċja
	Mhux komuni	Raxx
	Rari	Ulċeri fir-riglejn
	Rari ħafna	Lupus erythematosus sistemiku u tal-ġilda
Disturbi fis-sistema riproduttiva u fis-sider	Komuni ħafna	Oligospermja, azoospermja
	Mhux magħruf	Amenorrea
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata	Mhux magħruf	Deni

Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula

Fil-każ ta' suppressjoni tal-mudullun, l-irkupru ematoloġiku normalment isehh fi żmien ġimagħtejn tal-irtirar ta' hydroxycarbamide. Titrazzjoni b'doża gradwali hija rrakkomandata biex jiġu evitati suppressjonijiet aktar severi tal-mudullun (ara sezzjoni 4.2).

Il-makroċitożi kkawżata minn hydroxycarbamide ma tiddependix fuq il-vitamina B₁₂ jew il-folic acid. L-anemija li giet osservata b'mod komuni kienet prinċipalment minhabba infezzjoni bil-Parvovirus, sekwestru tal-milsa jew tal-fwied, indeboliment tal-kliewi.

Iż-żieda fil-piż li giet osservata matul il-kura b'hydroxycarbamide tista' tkun effett ta' kundizzjonijiet ġenerali mtejbja.

Oligospermja u azoospermja kkawżati minn hydroxycarbamide huma reversibbli b'mod ġenerali, iżda għandhom jitqiesu meta tkun mixtieqa l-paternità (ara sezzjoni 5.3). Dawn id-disturbi huma assoċjati wkoll mal-marda sottostanti.

Popolazzjoni pedjatrika

Il-frekwenza, it-tip u s-severità ta' reazzjonijiet avversi fit-tfal huma mistennija li jkunu simili għall-adulti. *Data* minn studju ta' osservazzjoni (ESCORT-HU) ta' hydroxycarbamide f'sett kbir ta' pazjenti (n = 1 906) bil-marda tas-sickle cell uriet li l-pazjenti ta' bejn sentejn u 10 snin kienu f'riskju akbar ta' newtropa u f'riskju aktar baxx ta' ġilda xotta, alopeċja, ugiġħ ta' ras u anemija. Il-pazjenti ta' bejn 10 u 18-il sena kienu f'riskju aktar baxx ta' ġilda xotta, ulċera tal-ġilda, alopeċja, żieda fil-piż u anemija ameta mqabbel mal-adulti.

Data tas-sigurtà fit-tfal taht l-età ta' sentejn hija limitata. Il-prova BABY HUG, studju ta' fażi III, double-blinded, multicentru, randomizzat u kkontrollat fi trabi ta' bejn 9 u 18-il xhur, qabbel doża moderata fissa ta' hydroxycarbamide b'20 mg/kg/jum mal-plaċebo (Wang et al. 2011). Newtropa hafifa sa moderata (għadd assolut ta' newtrofili [ANC] 500–1249/ μ L), seħħet aktar ta' spiss fil-grupp ta' hydroxycarbamide; 107 darbiet f'45 parteċipant kontra 34 darba fi 18-il parteċipant fil-grupp tal-plaċebo. Newtropa rikorrenti jew persistenti rriżultat f'disa' episodji ta' tnaqqis fid-doża fit-tul (għal 17.5 mg/kg kull jum) fil-grupp ta' hydroxycarbamide u hamsa fil-grupp tal-plaċebo (p = 0.20). It-trabi ttrattati b'hydroxycarbamide ma kellhomx differenzi sinifikanti minn dawk ittrattati bil-plaċebo fir-rati ta' newtropa severa (ANC < 500/ μ L), tromboċitopenja (għadd tal-pjastri < 80 000/ μ L), anemija (emoglobina < 7 g/dL), retikuloċitopenja (għadd assolut ta' retikuloċiti < 80,000/ μ L), jew testijiet anormali tal-funzjoni tal-fwied (alanina amminotransferazi >150 unità/L jew bilirubina >10 mg/dL).

Is-sigurtà ta' Xromi giet ivvalutata fi 32 tifel u tifla ta' bejn 9 xhur u 18-il sena b'anemija tas-sickle cell fi studju tas-sigurtà u l-effikaċja b'fergħa waħda, open-label, prospettiv, multicentru u farmakokinetiku (l-istudju HUPK). L-għadd totali ta' avvenimenti avversi relatati ma' hydroxycarbamide kien ta' f'9 (28%) pazjenti. It-tossicità ematoloġika ddominat b'21 rapport (75%) ta' ċitopenji mbaġħad disturbi tal-ġilda u ta' taht il-ġilda (5 rapporti; 18%). Il-grupp ta' età bejn 9 xhur u sentejn kellu 19-il avveniment relatat (29.2%), proporzjon oġġla meta mqabbel mal-grupp ta' sentejn sa 6 snin (5 avvenimenti; 3.4%) u l-grupp ta' bejn 6 u 16-il sena (4 avvenimenti; 3.2%). Iċ-ċitopenji rrapportati kienu tipikamenti iżolati, temporanji u beninni.

Is-sigurtà fit-tul ta' hydroxycarbamide mibdi fi tfal ta' inqas minn sentejn bħalissa mhix magħrufa.

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rrapportati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mniżżla f' [Appendiċi V](#).

4.9 Doża eċċessiva

Sintomi

Ġiet irrappurtata tossicità mukokutanja akuta f'pazjenti li kienu qed jirċievu hydroxycarbamide f'dożaġġ diversi drabi akbar minn dak rakkomandat. Ġew osservati sensittività, eritema vjola, edema fuq il-pali tal-id u l-qiegħ tas-sieq segwit minn qoxra tal-idejn u tas-saqajn, iperpigmentazzjoni ġeneralizzata intensa tal-ġilda, u stomatite akuta severa.

F'pazjenti bil-marda tas-sickle cell, giet irrappurtata depressjoni severa tal-mudullun f'każijiet iżolati ta' doża eċċessiva ta' hydroxycarbamide bejn darbtejn u 10 darbiet id-doża preskritta (sa 8.57 darbiet tad-doża massima rakkomandata ta' 35 mg/kg/jum). Huwa rakkomandat li jiġi mmonitorjat l-għadd tad-demem għal diversi ġimgħat wara d-doża eċċessiva peress li l-irkupru jista' jiġi tardjat.

Kura

Il-kura immedjata tikkonsisti f'hasil gastriku, segwit minn terapija ta' sostenn għas-sistemi kardjorespiratorji, jekk dan ikun meħtieġ. Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati għal sinjali

importanti, kimika tad-demmm u tal-awrina, il-funzjoni tal-kliwi u tal-fwied u l-ghadd shih tad-demmm ghal mill-inqas 3 gimghat. Jista' jkun hemm bzonn ta' perjodi itwal ta' monitoragg. Jekk ikun hemm bzonn, id-demmm ghandu jigi trasfuż.

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIČI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamič

Kategorija farmakoterapewtika: Aġenti antineoplastiċi, aġenti neoplastiċi oħra, Kodiċi ATC: L01XX05.

Mekkaniżmu ta' azzjoni

Hydroxycarbamide huwa aġent antineoplastiku attiv b'mod orali.

Għalkemm il-mekkaniżmu ta' azzjoni għadu ma ġiex definit b'mod ċar, hydroxycarbamide jidher li jaġixxi billi jinterferixxi mas-sinteżi tad-DNA billi jaġixxi bħala inibitur ta' ribonucleotide reductase, mingħajr ma jinterferixxi mas-sinteżi ta' ribonucleic acid jew tal-proteina.

Wieħed mill-mekkaniżmi li permezz tiegħu jaġixxi hydroxycarbamide huwa ż-żieda fil-koncentrazzjonijiet tal-HbF f'pazjenti bil-Marda tas-Sickle Cell. HbF jinterferixxi mal-polimerizzazzjoni ta' HbS (emoglobina tas-sickle) u b'hekk jimpedixxi s-sickling taċ-ċellula hamra tad-demmm. Fl-istudji kliniċi kollha, kien hemm żieda sinifikanti fl-HbF mil-linja bażi wara l-użu ta' hydroxycarbamide.

Dan l-aħħar, hydroxycarbamide wera li huwa assoċjat mal-ġenerazzjoni ta' nitric oxide li jissuġġerixxi li nitric oxide jistimula guanosine monophosphatase ċikliku (cGMP), li mbagħad jattiva proteina kinase u jżid il-produzzjoni tal-HbF. Effetti farmakoloġiċi magħrufa oħra ta' hydroxycarbamide li jistgħu jikkontribwixxu għall-effetti benefiċjali tiegħu fil-Marda tas-Sickle Cell jinkludu t-tnaqqis ta' newtrofili, deformabilità mtejbja taċ-ċelluli sickled, u l-ażerzjoni mibdula taċ-ċelluli ħomor tad-demmm għall-endotelju.

Effikaċja klinika u sigurtà

Evidenza għall-effikaċja ta' hydroxycarbamide fit-tnaqqis tal-kumplikazzjonijiet vażookklużivi tal-Marda tas-Sickle Cell fi tfal li għandhom iktar minn 9 xhur tiġi minn ħames studji randomizzati kkontrollati (Charache *et al* 1995 [MSH Study]; Jain *et al* 2012, Ferster *et al* 1996; Ware *et al* 2015 [TWITCH], Wang *et al* 2011 [BABY HUG]). Barra minn hekk, is-sejbiet minn dawn l-istudji piviali huma appoġġati minn studji ta' osservazzjoni li jinkludu xi segwitu fit-tul.

Studju multiċentriku ta' hydroxycarbamide fl-Anemija tas-Sickle Cell (MSH)

L-istudju MSH kien studju multiċentriku, randomizzat u double-blind, li qabbel hydroxycarbamide mal-plaċebo f'adulti b'Anemija tas-Sickle Cell (ġenotip HbSS biss) bil-ghan li titnaqqas il-frekwenza tal-kriżijiet tal-uġiġh. Ġew randomizzati total ta' 299 parteċipant; 152 għal hydroxycarbamide u 147 għal plaċebo li jaqbel. Hydroxycarbamide nbada f'doża baxxa (15 mg/kg kuljum) u żdied f'intervalli ta' 12 fil-ġimgha b'5 mg/kg kuljum sakemm ma tinkisibx dipressjoni ħafifa tal-mudullun, kif iġġudikat jew b'newtropenja jew bi tromboċitopenja. Meta l-ghadd tad-demmm ikun irkupra, il-kura nbdiel mill-ġdid b'rata ta' 2.5 mg/kg kuljum inqas mid-doża tossika.

Kien hemm differenza statistikament sinifikanti bejn il-grupp ta' hydroxycarbamide u l-grupp tal-plaċebo fir-rata medja annwali tal-kriżi (il-kriżijiet kollha), differenza medja -2.80 (95 % CI -4.74 sa -0.86) ($p = 0.005$), u għal kriżijiet li jehtieġu d-dhul fl-isptar, differenza medja -1.50 (95% CI -2.58 sa -0.42) ($p = 0.007$).

L-istudju wera wkoll żieda fiż-żmien medjan mill-bidu tal-kura sal-ewwel kriżi ta' uġiġh (2.76 xahar fil-fergħa ta' hydroxycarbamide meta mqabbel ma' 1.35 xhur fuq il-plaċebo ($p = 0.014$), it-tieni kriżi ta' uġiġh (6.58 xhur fil-grupp ta' hydroxycarbamide meta mqabbel ma' 4.13 xhur fuq il-plaċebo ($p < 0.0024$), u t-tielet kriżi ta' uġiġh (11.9 xhur fil-grupp ta' hydroxycarbamide meta mqabbel ma' 7.04 xhur fuq il-plaċebo ($p = 0.0002$).

Barra minn hekk, ir-rati tas-sindrome tas-sider akut tnaqqsu f'dawk li kienu qed jieħdu hydroxycarbamide meta mqabbel ma' dawk li kienu qed jieħdu l-plaċebo;

RR 0.44 (95% CI 0.28 to 0.68) ($p < 0.001$). Tnaqqis simili deher fir-rati ta' trasfużjoni tad-demmm,

surrogat għal marda ta' periklu għall-hajja. Hydroxycarbamide ma naqqasx ir-rati tas-sekwestru tal-fwied jew tal-milsa meta mqabbel mal-plaċebo.

F'konformità mal-mekkanizmu ta' azzjoni ta' hydroxycarbamide, l-istudju tal-MSH wera wkoll żieda statistikament sinifikanti fl-HbF (differenza medja 3.9 % (95 % CI 2.69 sa 5.11 ($p < 0.0001$)) u fil-livelli tal-emoglobina (differenza medja 0.6 g/dL (95 % CI 0.28 sa 0.92, $p < 0.0014$) u tnaqqis fil-markaturi emolitici fil-gruppi kkurati b'hydroxycarbamide. L-istudju tal-MSH wera tossiċità ematoloġika miżjuda li rriżultat fi tnaqqis fid-doża fil-grupp ta' hydroxycarbamide meta mqabbel mal-plaċebo, iżda ma kienx hemm infezzjonijiet relatati ma' newtropenja jew episodji ta' fsada minħabba tromboċitopenja.

Popolazzjoni pedjatrika

Tqabbil inkroċjat mal-plaċebo (Ferster et al 1996)

Sar studju randomizzat inkroċjat f'25 tifel u tifla u f'adulti żgħażaġh (medda ta' età: 2 u 22 sena) b'anemija tas-sickle cell omożiġoża u b'manifestazzjonijiet kliniċi severi (definiti bhala > 3 kriżijiet vażookkluzivi fis-sena ta' qabel id-dhul fl-istudju u/jew bi storja preċedenti ta' puplesija, sindrome tas-sider akut, kriżijiet rikorrenti mingħajr intervall liberu, jew sekwestru tal-milsa). Il-kejl tar-riżultat primarju tal-istudju kien l-għadd u t-tul ta' żmien ta' nies li jiddaħhlu l-isptar. Il-pazjenti ġew assenjati b'mod randomizzat biex jirċievu jew hydroxycarbamide għall-ewwel darba għal 6 xhur, segwit mill-plaċebo għal 6 xhur, jew il-plaċebo l-ewwel, segwit minn hydroxycarbamide għal 6 xhur. Hydroxycarbamide ngħata b'doża inizjali ta' 20 mg/kg/jum. Id-doża żdiedet għal 25 mg/kg kuljum jekk il-bidla fl-HbF kienet <2% wara xahrejn. Id-doża tnaqqset b'50 % għat-tossiċità tal-mudullun. L-istudju rrapporta li 16-il pazjent minn 22 (73 %) ma kienu jehtieġu l-ebda rikoveru l-isptar għal episodji ta' uġiġh meta ġew ikkurati b'hydroxycarbamide meta mqabbel ma' 3 biss minn 22 (14 %) meta ġew ikkurati bil-plaċebo. Barra minn hekk, kien hemm tnaqqis fid-dewmien medju fl-isptar; 5.3 jiem fil-grupp ta' hydroxycarbamide u 15.2 jiem fil-grupp tal-plaċebo. Ma kien hemm l-ebda mewt irrappurtata fl-istudju. Żieda fl-HbF u tnaqqis fl-għadd assolut ta' newtrofili ġew irrappurtati fil-grupp ta' hydroxycarbamide. Bl-istess mod, wara sitt xhur ta' kura, l-emoglobina u MCV żdiedu b'mod sinifikanti filwaqt li l-għadd ta' pjastrini u ċ-ċelluli bojod tad-dem (WBC) naqsu b'mod sinifikanti fil-grupp ta' hydroxycarbamide. Ir-riżultati ta' dan l-istudju huma ppreżentati fit-Tabelli 2 u 3 ta' hawn taht.

Tabella 2: Numru ta' dhul fl-isptar u għadd ta' jiem fl-isptar skont il-kura (iż-żewġ perjodi kkombinati) (Ferster et al, 1996)

	Hydroxycarbamide (n=22)	Plaċebo (n=22)
Numru ta' dhul fl-isptar		
0	16	3
1	2	13
2	3	2
3	0	3
4	1	0
5	0	1
Numru ta' jiem fl-isptar		
0	16	3
1 – 10	2	13
>10	4	6

Medda	0-19	0-104
-------	------	-------

Tabella 3: Valuri ematoloġiċi medji qabel u wara kura ta' 6 xhur b'hydroxycarbamide (Ferster et al, 1996)

	Qabel terapija b'Hydroxycarbamide (medja ± SD)	Wara terapija b'Hydroxycarbamide (medja ± SD)	Valur p
Emoglobina (Hb) (g/dL)	8.1 ± 0.75	8.5 ± 0.83	Mhux sinifikanti
MCV (fL)	85.2 ± 9.74	95.5 ± 11.57	<0.001
Konċentrazzjoni tal- emoglobina korpuskolari medja (MCHC) (%)	33.0 ± 2.08	32.3 ± 1.12	Mhux sinifikanti
Pjastrini (×10⁹/L)	443.2 ± 189.1	386.7 ± 144.6	Mhux sinifikanti
WBC (×10⁹/L)	12.47 ± 4.58	8.9 ± 2.51	<0.001
HbF (%)	4.65 ± 4.81	15.34 ± 11.3	<0.001
Retikuloċiti (%)	148.6 ± 53.8	102.7 ± 48.5	<0.001

Doża baxxa fissa ta' hydroxycarbamide fit-tfal bil-Marda tas-Sickle Cell (Jain et al 2012)

Fi studju randomizzat, double-blind, ikkontrollat bi placebo mwettaq fi sptar terzjarju fl-Indja, 60 tifel u tifla (li għandhom bejn 5 u 18-il sena) bi tliet trasfużjonijiet tad-demmi jew kriżijiet vażookklużivi jew aktar li jehtieġu kura fl-isptar kull sena, ġew randomizzati għad-doża fissa 10 mg/mg għal kuljum hydroxycarbamide (n = 30) jew għall-placebo mqabbel (n = 30). Ir-riżultat primarju kien it-tnaqqis fil-frekwenza ta' kriżijiet vażookklużivi għal kull pazjent kull sena. Ir-riżultati sekondarji kienu jinkludu t-tnaqqis fil-frekwenza tat-trasfużjonijiet tad-demmi u dħul fl-isptar, u ż-żieda fil-livelli tal-HbF.

Wara 18-il xahar ta' kura, kien hemm differenza sinifikanti fin-numru ta' kriżijiet vażookklużivi bejn il-grupp ta' hydroxycarbamide u l-grupp tal-placebo, differenza medja -9.60 (95% CI -10.86 sa -8.34) (p < 0.00001). Kien hemm ukoll differenza sinifikanti bejn il-grupp ta' hydroxycarbamide u l-gruppi tal-placebo fl-għadd ta' trasfużjonijiet tad-demmi, differenza medja -1.85 (95% CI -2.18 sa -1.52) (p < 0.00001), fl-għadd ta' nies li jiddaħhlu l-isptar, differenza medja -8.89 (95% CI -10.04 sa -7.74) (p < 0.00001), u t-tul taż-żmien l-isptar, differenza medja -4.00 ijiem (95% CI -4.87 sa -3.13) (p < 0.00001). Ir-riżultati huma ppreżentati fit-Tabella 4.

L-istudju wera wkoll żieda statistikament sinifikanti fil-livelli ta' HbF u Hb u tnaqqis fil-markaturi emolitiċi fil-gruppi kkurati b'hydroxycarbamide.

Tabella 4: Paragun tan-numru ta' avvenimenti kliniċi qabel u wara intervent fil-gruppi ta' hydroxycarbamide u placebo

	Hydroxycarbamide		Placebo			
Għadd ta' avvenimenti / pazjent/ sena	Qabel	Wara 18- il xahar	Qabel	Wara 18- il xahar	Valur p ¹	Valur p ²
Kriżijiet vażookklużivi	12.13 ± 8.56	0.6 ± 1.37	11.46 ± 3.01	10.2 ± 3.24	0.10	<0.001
Trasfużjonijiet tad- demmi	2.43 ± 0.69	0.13 ± 0.43	2.13 ± 0.98	1.98 ± 0.82	0.25	<0.001
Dħul fl-isptar	10.13 ± 6.56	0.70 ± 1.28	9.56 ± 2.91	9.59 ± 2.94		<0.001

¹ Il-valur p huwa għall-paragun bejn il-gruppi ta' hydroxycarbamide u placebo fil-linja bażi

². *Il-valur p huwa għall-paragun bejn il-gruppi ta' hydroxycarbamide u placebo wara 18- il xahar*

Effikaċja u sigurtà fit-trabi (l-istudju BABY HUG)

BABY HUG kien studju ta' fażi III, double-blinded, multiċentriku, randomizzat, ikkontrollat bil-placebo fi trabi ta' bejn 9 u 18-il xahar. L-individwi rċewew hydroxycarbamide likwidu orali b'20mg/kg/jum mingħajr eskalazzjoni, jew placebo għal sentejn. It-trabi ġew inizjalment immonitorjati kull ġimagħtejn għal avvenimenti avversi u tossiċitajiet tal-laboratorju sakemm giet ikkonfermata t-tollerabbiltà tad-doża, imbagħad kull 4 ġimgħat. Il-punti ta' tmiem primarji tal-istudju kienu l-funzjoni tal-milsa (assorbiment kwalitattiv fuq skenn tal-milsa ta' 99mTc) u l-funzjoni tal-kliwi (rata ta' filtrazzjoni glomerulari bi tneħħija ta' 99mTc-DTPA). Evalwazzjonijiet addizzjonali kienu jinkludu l-għadd tad-demem, l-HbF, il-profilu tal-kimika, il-bijomarkaturi tal-funzjoni tal-milsa, l-ożmolalità tal-awrina, l-iżvilupp newroloġiku, ultrasonografija ta' TCD, tkabbir u mutageniċità. Sitta u disghin individwu rċewew hydroxycarbamide u 97 placebo; 86 % temmew l-istudju. Fir-rigward tal-punti ta' tmiem primarji, 19 minn 70 pazjent kellhom tnaqqis fil-funzjoni tal-milsa meta ħarġu mill-istudju fil-grupp ta' hydroxycarbamide kontra 28 minn 74 pazjent fil-grupp tal-placebo u differenza fiż-żieda medja fir-rata ta' filtrazzjoni glomerulari ta' DTPA fil-grupp ta' hydroxycarbamide kontra l-grupp tal-placebo ta' 2 mL/min għal kull 1.73 m². Fir-rigward tal-punti ta' tmiem sekondarji, ġie osservat dan li ġej: 177 avveniment ta' uġiġh fi 62 pazjent fil-grupp ta' hydroxycarbamide kontra 375 avveniment f'75 pazjent fil-grupp tal-placebo u 24 avveniment ta' daktilite f'14-il pazjent fil-grupp ta' hydroxycarbamide kontra 123 avveniment fi 42 pazjent fil-grupp tal-placebo. L-emoglobina u l-emoglobina tal-fetu żdiedu fil-grupp ta' hydroxycarbamide meta mqabbel mal-grupp tal-placebo, filwaqt li l-għadd ta' ċelluli bojod tad-demem naqas. Id-differenza fil-punti ta' tmiem bejn il-gruppi ma kinitx statistikament sinifikanti. It-tossiċità kienet tinkludi newtropenja hafifa għal moderata.

Prevenzjoni ta' puplesija primarja (l-istudju TWiTCH)

Doppler Transkrani (TCD) bi Trasfużjonijiet li jinbidlu għal Hydroxycarbamide (TWiTCH) kienet studju kliniku randomizzat multiċentriku tal-Fażi III iffinanzjat minn NHLBI, ta' 24 xahar ta' kura standard (trasfużjonijiet tad-demem ta' kull xahar) għal kura alternattiva (hydroxycarbamide) f'121 tifel u tifla ta' età bejn 4-16-il sena bil-Marda tas-Sickle Cell u veloċitajiet ta' TCD anormali (≥ 200 cm/s) li kienu rċewew mill-inqas 12-il xahar ta' trasfużjonijiet kroniċi u ma kellhomx vavaspatija severa, puplesija klinika ddokumentata, jew attakk iskemiku temporanju. L-oġettiv primarju ta' dan l-istudju kien li jiġi eżaminat jekk hydroxycarbamide jistax iżomm il-veloċitajiet TCD wara perjodu inizjali ta' trasfużjonijiet b'mod effettiv bħal trasfużjonijiet tad-demem kroniku. Individwi assenjati għal kura standard (n = 61) komplew jirċievu trasfużjonijiet tad-demem ta' kull xahar biex iżommu l-HbS ta' 30 % jew inqas, filwaqt li daww assenjati għall-kura alternattiva (n = 60), wara li jkunu rċewew trasfużjonijiet tad-demem għal tul medju ta' 4.5 snin (± 2.8), bdew hydroxycarbamide mill-ħalq b'20 mg/kg/jum, li żdied għad-doża massima tollerata ta' kull partecipant. Dan l-istudju uża disinn ta' studju ta' noninferjorità b'punt ta' tmiem primarju ta' veloċità ta' TCD ta' 24 xahar, li jikkontrolla għall-valuri tal-linja bażi (reġistrazzjoni). Il-marġini ta' noninferjorità kien 15 cm/s. Fl-ewwel analiżi interim skedata, intweriet in-noninferjorità u l-isponsor temm l-istudju. Il-veloċitajiet ta' TCD finali abbażi ta' mudell kienu 143 cm/s (95% CI 140-146) fi tfal li rċewew trasfużjonijiet standard u 138 cm/s (95% CI 135-142) f'dawk li rċewew hydroxycarbamide, b'differenza ta' 4.54 cm/s (95% CI 0.10-8.98). Ġew issodisfati n-noninferjorità ($p = 8.82 \times 10^{-16}$) u s-superjorità post-hoc ($p = 0.023$). Ma kienx hemm differenza f'avvenimenti newroloġiċi ta' periklu għall-ħajja bejn il-gruppi ta' kura. It-tagħbija eċċessiva tal-ħadid tjeibet aktar fil-fergħa ta' hydroxycarbamide milli f'tat-trasfużjoni, b'bidla medja ikbar fil-ferritin fis-seru (-1805 kontra -38 ng/mL; $p < 0.0001$) u konċentrazzjoni tal-ħadid fil-fwied (medja = -1.9 mg/g kontra +2.4 mg/g piż niexef tal-fwied; $p = 0.0011$).

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Assorbiment

Wara l-ghoti mill-ħalq, hydroxycarbamide jiġi assorbit faċilment mill-passaġġ gastrointestinali. L-oghla konċentrazzjonijiet tal-plażma jintlaħqu fi żmien sagħtejn u sa 24 siegħa l-konċentrazzjonijiet tas-seru huma virtwalment żero. Il-bijodisponibbiltà hija shiħa jew kważi shiħa f'pazjenti bil-kanċer.

Wara l-ghoti orali ta' hydroxycarbamide soluzzjoni orali fi tfal ta' bejn 6 xhur u 18-il sena bil-marda tas-sickle cell, il-koncentrazzjonijiet massimi fil-plazma jintlahqu wara 0 sa sagħtejn. Il-koncentrazzjonijiet massimi medji fil-plazma u l-AUCs jizdiedu b'mod proporzjonali b'zieda fid-doża.

Fi studju komparattiv tal-bijodisponibbiltà f'voluntiera b'saħħithom ($n = 28$), 500 mg ta' hydroxycarbamide soluzzjoni orali intweriet li hija bijoekwivalenti għall-kapsula ta' referenza ta' 500 mg, fir-rigward ta' kemm il-koncentrazzjoni massima kif ukoll l-erja taħt il-kurva. Kien hem tnaqqis statistikament sinifikanti fil-hin għal koncentrazzjoni massima b'hydroxycarbamide soluzzjoni orali meta mqabbel mal-kapsula ta' referenza ta' 500 mg (0.5 kontra 0.75 sigħat, $p = 0.0467$), li jindika rata ta' assorbiment aktar mgħaġġla.

Fi studju tat-tfal bil-Marda tas-Sickle Cell, il-formulazzjonijiet likwidi u tal-kapsula rriżultaw f'erja simili taħt il-kurva, l-ogħla koncentrazzjonijiet, u n-nofs ħajja. L-akbar differenza fil-profil farmakokinetiku kienet xejra lejn żmien iqsar għall-koncentrazzjoni massima wara l-ingestjoni tal-likwidu mqabbel mal-kapsula, izda dik id-differenza ma laħqitx sinifikanza statistika (0.74 kontra 0.97 sigħat, $p = 0.14$).

Distribuzzjoni

Hydroxycarbamide jiddistribwixxi malajr fil-ġisem tal-bniedem kollu, jidhul fil-fluwidu ċerebrospinali, jidher fil-fluwidu peritoneali u l-axxite, u jikkoncentra fil-lewkoċiti u l-eritroċiti. Il-volum stmat ta' distribuzzjoni ta' hydroxycarbamide jjarreb l-ilma totali tal-ġisem. Il-volum ta' distribuzzjoni wara dożaġġ orali ta' hydroxycarbamide huwa madwar daqs l-ilma totali tal-ġisem: ġew irrappurtati valuri fl-adulti ta' 0.48 – 0.90 L/kg, filwaqt li fit-tfal ġiet irrappurtata stima tal-popolazzjoni ta' 0.7 L/kg. Il-livell ta' twaħhil tal-proteina ta' hydroxycarbamide mhuwiex magħruf.

Bijotrasformazzjoni

Jidher linitroxyl, carboxylic acid korrispondenti u nitric oxide huma metaboliti: Intwera wkoll li l-urea hija metabolit ta' hydroxycarbamide. Hydroxycarbamide fi 30, 100 u 300 μM mhuwiex metabolizzat *in vitro* minn ċitokromu P450s ta' mikrożomi tal-fwied tal-bniedem. F'koncentrazzjonijiet li jvarjaw minn 10 sa 300 μM , hydroxybamide ma jstimulax l-attività *in vitro* ta' ATPase tal-glikoproteina P rikombinanti tal-bniedem (P-gp), li jindika li hydroxycarbamide mhuwiex substrat ta' P-gp. Għalhekk, m'għandha tkun mistennija l-ebda interazzjoni fil-każ ta' għoti konkometanti ma' sustanzi li huma substrati ta' ċitokromi P450 jew P-gp.

Eliminazzjoni

It-tneħħija tal-ġisem totali ta' hydroxycarbamide f'pazjenti adulti bil-Marda tas-Sickle Cell hija 0.17 L/h/kg. Il-valur rispettiv fit-tfal kien simili, 0.22 L/h/kg.

Frazzjoni sinifikanti ta' hydroxycarbamide tiġi eliminata permezz ta' mekkaniżmi mhux tal-kliewi (prinċipalment tal-fwied). Fl-adulti, l-irkupru tal-awrina ta' medicina mhux mibdula huwa rrapportat li huwa bejn wiehded u ieħor 37 % tad-doża orali meta l-funzjoni tal-kliewi tkun normali. Fit-tfal, il-frazzjoni ta' hydroxycarbamide li tneħħiet mill-ġisem mhux mibdula fl-awrina kienet ta' madwar 50 %.

F'pazjenti adulti bil-kanċer, hydroxycarbamide ġie eliminat b'nofs ħajja ta' madwar 2-3 sigħat. Fit-tfal bil-Marda tas-Sickle Cell, in-nofs ħajja medja kienet irrappurtata li hija 3.9 sigħat.

Anzjani

Għalkemm m'hemm l-ebda evidenza ta' effett tal-età fuq ir-relazzjoni farmakokinetika farmakodinamika, il-pazjenti anzjani jistgħu jkunu aktar sensittivi għall-effetti ta' hydroxycarbamide u għalhekk għandha tingħata kunsiderazzjoni għall-bidu b'doża inizjali aktar baxxa u zieda fid-doża aktar kawta. Huwa rrakkomandat monitoraġġ mill-qrib tal-parametri tad-dem (ara sezzjoni 4.2).

Indeboliment tal-kliewi

Peress li l-eskrezzjoni tal-kliewi hija mogħdija tal-eliminazzjoni, għandu jiġi kkunsidrat li titnaqqas id-doża ta' hydroxycarbamide f'pazjenti b'indeboliment tal-kliewi. Fi studju b'doża waħda miftuh f'pazjenti adulti bil-Marda tas-Sickle Cell, ġiet ivvalutata l-influwenza tal-funzjoni tal-kliewi fuq il-farmakokinetika ta' hydroxycarbamide. Pazjenti b'indeboliment tal-kliewi normali ($\text{CrCl} > 90 \text{ ml/min}$),

ħafif (CrCl 60-89 ml/min), moderat (CrCl 30-59 ml/min), sever (CrCl 15-29 ml/min), au Marda tal-Kliwi fl-Aħħar Stadju (CrCl < 15 ml/min) irċivew hydroxycarbamide bħala doża waħda ta' 15 mg/kg piż tal-ġisem. Fil-pazjenti, li l-CrCl tagħhom kien inqas minn 60 ml/min jew pazjenti b'Marda tal-Kliwi fl-Aħħar Stadju, l-esponiment medju għal hydroxycarbamide kien madwar 64 % oghla minn f'pazjenti b'funzjoni tal-kliwi normali.

Huwa rakkomandat li d-doża tal-bidu titnaqqas b'50 % f'pazjenti b'CrCl <60 ml/min (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.3).

F'dawn il-pazjenti jingħata parir li jkun hemm monitoraġġ mill-qrib tal-parametri tad-demem.

Indeboliment tal-fwied

M'hemm l-ebda data li tappoġġja gwida speċifika għall-aġġustament tad-doża f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied, iżda, minħabba kunsiderazzjonijiet ta' sigurtà, hydroxycarbamide huwa kontraindikata f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied sever (ara sezzjoni 4.3). F'pazjenti b'indeboliment tal-fwied jingħata parir li jkun hemm monitoraġġ mill-qrib tal-parametri tad-demem.

5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà

L-istudji dwar it-tossiċità preklinika wrew li l-effetti osservati l-aktar komuni jinkludu d-dipressjoni tal-mudullun fil-firien, klieb u xadini. F'xi speċijiet ġew osservati wkoll effetti kardjovaskulari u ematoloġiċi. L-osservazzjonijiet fix-xadini urew ukoll l-atrofija limfojde u d-deġenerazzjoni tal-musrana ż-żgħira u l-kbira. L-istudji tossikoloġiċi wrew ukoll atrofiya testikolari bi spermatogeneżi u għadd ta' sperma mnaqqas fil-firien u piż tat-testikoli mnaqqas u għadd ta' sperma mnaqqas fil-ġrieden ukoll. Filwaqt li fi klieb, ġie nnotat arrest spermatogeniku reversibbli.

Hydroxycarbamide huwa ġenotossiku b'mod inekwivoku u għalkemm ma sarux studji ta' karċinogeniċità fit-tul konvenzjonali, hydroxycarbamide huwa preżunt li huwa karċinogenu transspeċi li jimplika riskju karċinogeniku għall-bnedmin.

Hydroxycarbamide jaqsam il-barriera tal-plaċenta, li jintwera mid-digi esposti għal hydroxycarbamide matul il-ġestazzjoni. L-embrijotossiċità li dehret bħala tnaqqis fil-vijabbiltà tal-fetu, tnaqqis fid-daqsijiet ta' frieh ħajjin, u dewmien fl-iżvilupp ġiet irrappurtata fi speċijiet inkluż ġrieden, ħamsters, qtates, klieb, u xadini f'dożi komparabbli ma' dożi tal-bniedem. L-effetti teratoġeniċi li dehru bħala għadam kranjali parzjalment mgħaddra, nuqqas ta' sokits tal-għajnejn, idroċefalija, bipartite sternebrae, u vertebri lumbari neqsin.

Hydroxycarbamide mogħti lil firien irġiel b'60 mg/kg piż tal-ġisem/jum (madwar id-doppju tad-doża massima rakkomandata tas-soltu fil-bniedem) ipproduċa atrofiya testikolari, naqqas l-ispermatogeneżi u naqqas b'mod sinifikanti l-ħila tagħhom li joħorġu lin-nisa tqal.

B'mod ġenerali, l-esponiment għal hydroxycarbamide jipproduċi anormalitajiet f'diversi speċi ta' annimali sperimentali u jaffettwa l-kapaċità riproduttiva tal-annimali rġiel u nisa.

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Xanthan gum (E415)
Sucralose (E955)
Togħma ta' frawli
Methyl parahydroxybenzoate (E218)
Sodium hydroxide (E524)
Ilma ppurifikat

6.2 Inkompatibbiltajiet

Mhux applikabbli.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

Sentejn.

Wara li jinfetħ għall-ewwel darba: 12-il ġimgħa.

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Aħżen fi frigġ (2 °C – 8 °C).

6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih

Flixxun tal-ħġieġ tat-tip III ta' kulur ambra b'għeluq rezistenti għat-tfal li ma jistax jitbagħbas (HDPE b'rita ta' polietilen estiż) li fih 150 ml ta' soluzzjoni orali.

Kull pakkett fih flixxun wieħed, adapter tal-flixxun LDPE u 2 siringi tad-dożaġġ (siringa ggradwata għal 3 ml u siringa ggradwata għal 10 ml).

6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi u għal immaniġġar iehor

Immaniġġar sigur

Kull min jimmaniġġa hydroxycarbamide għandu jaħsel idejha qabel u wara l-ġhoti ta' doża. Biex jitnaqqas ir-riskju ta' esponiment, il-ġenituri u l-persuni jiehdu ħsieb lill-pazjent għandhom jilbsu ingwanti li jintużaw darba biss meta jimmaniġġjaw hydroxycarbamide. Biex jitnaqqsu l-bżieġaq tal-arja, il-flixxun m'għandux jithawwad qabel id-dożaġġ.

Għandu jiġi evitat il-kuntatt ta' hydroxycarbamide mal-ġilda jew mal-membrana mukuża. Jekk hydroxycarbamide jiġi f'kuntatt mal-ġilda jew mal-mukuża, dawn għandhom jinħaslu minnufih u sew bis-sapun u bl-ilma. It-tixrid għandu jintmesaħ minnufih.

Nisa li huma tqal, li qed jippjanaw li johorġu tqal jew li qed ireddegħu m'għandhomx jimmaniġġaw hydroxycarbamide.

Il-ġenituri / persuni li jiehdu ħsieb il-pazjent għandhom jingħataw il-parir li jzommu hydroxycarbamide fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal. Inġestjoni aċċidentali tista' tkun letali għat-tfal.

Żomm il-flixxun magħluq sewwa sabiex tipproteġi l-integrità tal-prodott u timminimizza r-riskju ta' tixrid aċċidentali.

Is-siringi għandhom jitlaħalhu u jinħaslu b'ilma kiesaħ jew shun u jitnixxfu kompletament qabel l-użu li jmiss. Aħżen is-siringi f'post iġjeniku mal-prodott mediċinali.

Rimi

Hydroxycarbamide huwa ċitotossiku. Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali.

7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/19/1366/001

9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 01 Lulju 2019

Data tal-aħħar tiġdid:

10. DATA TA' REVIZJONI TAT-TEST

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini <http://www.ema.europa.eu>.

ANNESS II

- A. MANIFATTUR RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT**
- B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU**
- C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**
- D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFETTIV TAL-PRODOTT MEDICINALI**

A. MANIFATTUR RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT

Isem u indirizz tal-manifattur responsabbli għall-hruġ tal-lott

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

B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU

Prodott mediċinali li jingħata b'riċetta ristretta tat-tabib (ara Anness I: Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott, sezzjoni 4.2).

C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

• Rapporti perjodiċi aġġornati dwar is-sigurtà (PSURs)

Ir-rekwiżiti biex jiġu pprezentati PSURs għal dan il-prodott mediċinali huma mnizzla fil-lista tad-dati ta' referenza tal-Unjoni (lista EURD) prevista skont l-Artikolu 107c(7) tad-Direttiva 2001/83/KE u kwalunkwe aġġornament sussegwenti ppubblikat fuq il-portal elettroniku Ewropew tal-mediċini.

D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFIKAĊI TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

• Pjan tal-Ġestjoni tar-Riskju (RMP)

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq (MAH) għandu jwettaq l-attivitajiet u l-interventi meħtieġa ta' farmakoviġilanza dettaljati fl-RMP maqbul ipprezentat fil-Modulu 1.8.2 tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq u kwalunkwe aġġornament sussegwenti maqbul tal-RMP.

RMP aġġornat għandu jiġi pprezentat:

- Meta l-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini titlob din l-informazzjoni;
 - Kull meta s-sistema tal-ġestjoni tar-riskju tiġi modifikata speċjalment minhabba li tasal informazzjoni ġdida li tista' twassal għal bidla sinifikanti fil-profil bejn il-benefiċċju u r-riskju jew minhabba li jintlaħaq għan importanti (farmakoviġilanza jew minimizzazzjoni tar-riskji).
- ### **• Miżuri addizzjonali għall-minimizzazzjoni tar-riskji**

Qabel ma Xromi jitnieda f'kull Stat Membru, id-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq (MAH) għandu jaqbel fuq il-kontenut u l-format tal-programm edukattiv, inkluż il-mezzi ta' komunikazzjoni, il-modalitajiet ta' distribuzzjoni, u kull aspett ieħor tal-programm, mal-Awtorità Nazzjonali Kompetenti.

Il-programm edukattiv għandu l-għan li jiżgura l-użu sigur u effettiv tal-prodott, li jimminimizza r-riskji elenkati hawn taħt u li jnaqqas il-piż ta' reazzjonijiet avversi bi Xromi.

L-MAH għandu jiżgura li f'kull Stat Membru fejn jitqiegħed fis-suq Xromi, il-professjonisti tal-kura tas-saħħa kollha u l-pazjenti/persuni li jieħdu hsieb il-pazjent li huma mistennija jagħtu b'riċetta u

jużaw Xromi ikollhom aċċess għal/jingħataw il-pakkett edukattiv li ġej biex jinxtered fil-korpi professjonali:

- Materjal edukattiv għat-tabib
- Pakkett ta' informazzjoni għall-pazjent

Il-materjal edukattiv għat-tabib għandu jkun fih:

- Is-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott
- Gwida għall-professjonisti tal-kura tas-saħħa

Il-Gwida għall-professjonisti tal-kura tas-saħħa għandu jkun fiha l-elementi ewlenin li ġejjin:

- L-indikazzjoni, id-dożaġġ u l-aġġustament tad-doża;
- Deskrizzjoni tal-immaniġġjar sigur ta' Xromi, inkluż ir-riskju ta' żball fil- medikazzjoni minhabba l-użu ta' żewġ siringi ta' dożaġġ differenti;
- Twissijiet dwar riskji importanti assoċjati mal-użu ta' Xromi:
 - o Il-bdil tal-pazjenti mill-kapsula u l-pillola għall-formulazzjoni likwida;
 - o Il-bżonn ta' kontraċezzjoni;
 - o Ir-riskju għall-fertilità maskili u femminili, ir-riskju potenzjali għall-fetu u t-treddiġħ;
 - o Immaniġjar ta' reazzjonijiet avversi tal-medicina

Il-pakkett ta' informazzjoni għall-pazjent għandu jkun fih:

- Fuljett ta' tagħrif għall-pazjent
- Gwida għall-pazjent/persuna li tiegħu hsieb il-pazjent

Il-Gwida għall-pazjent/persuna li tiegħu hsieb il-pazjent għandu jkun fiha l-elementi ewlenin li ġejjin:

- Indikazzjoni;
- Istruzzjonijiet għal użu xieraq u sigur tal-prodott, inkluż istruzzjonijiet ċari dwar l-użu ta' żewġ siringi ta' dożaġġ differenti biex jiġi evitat ir-riskju ta' żball fil-medikazzjoni;
- Il-bżonn ta' kontraċezzjoni;
- Ir-riskju għall-fertilità maskili u femminili, ir-riskju potenzjali għall-fetu u t-treddiġħ

ANNESS III

TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF

A. TIKKETAR

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA**KARTUNA****1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Xromi 100 mg/ml soluzzjoni orali
hydroxycarbamide

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull ml tas-soluzzjoni fih 100 mg hydroxycarbamide.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fih ukoll: methyl parahydroxybenzoate (E218). Għal aktar informazzjoni ara l-fuljett ta' tagħrif.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Soluzzjoni orali.

Flixxun
Adapter tal-flixxun
Siringi tad-dożaġġ ta' 3 ml u 10 ml.

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.
Użu orali.
Hu kif ordnatek it-tabib tiegħek billi tuża s-siringi tad-dożaġġ ipprovduti.
Thawwadx il-flixxun.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

Ċitotossiku: Immaniġġja b'kawtela.

8. DATA TA' SKADENZA

JIS:
Armi 12-il ġimgħa wara li jinfetaħ għall-ewwel darba.
Data meta nfetaħ: _____

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Ahżen fi frigġ.

10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-ligijiet lokali.

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/19/1366/001

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott:

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Xromi

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - <i>DATA</i> LI TINQARA MILL-BNIEDEM
--

PC
SN
NN

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT LI JMISS MAL-PRODOTT

TIKKETTA TAL-FLIXKUN

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Xromi 100 mg/ml soluzzjoni orali
hydroxycarbamide

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull ml tas-soluzzjoni fih 100 mg hydroxycarbamide.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fih ukoll: methyl parahydroxybenzoate (E218). Għal aktar informazzjoni ara l-fuljett ta' tagħrif.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Soluzzjoni orali.

150 ml.

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

Użu orali.

Hu kif ordnalek it-tabib tiegħek billi tuża s-siringi tad-dożaġġ ipprovduti.

Thawdux.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

Ċitotossiku: Immaniġġja b'kawtela.

8. DATA TA' SKADENZA

JIS:

Armi 12-il ġimġha wara li jinfetaħ għall-ewwel darba.

Data meta nfetaħ: _____

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Ahżen fi frigġ.

10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GĦAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża għandu jintrema kif jitolbu l-ligijiet lokali.

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/19/1366/001

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott:

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

B. FULJETT TA' TAGHRIF

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-utent

Xromi 100 mg/ml soluzzjoni orali hydroxycarbamide

Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tiehu din il-medicina peress li fih informazzjoni importanti għalik.

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib, lill-ispizjar, jew l-infermier tiegħek.
- Din il-medicina għet mogħtija lilek biss. M'għandekx tgħaddiha lil persuni oħra. Tista' tagħmlilhom il-ħsara anke jekk għandhom l-istess sinjali ta' mard bħal tiegħek.
- Jekk ikollok xi effetti sekondarju kellem lit-tabib tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

F'dan il-fuljett

1. X'inhum Xromi u għalxiex jintuza
2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Xromi
3. Kif għandek tiehu Xromi
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħżen Xromi
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

1. X'inhum Xromi u għalxiex jintuza

Xromi fiha hydroxycarbamide, sustanza li tnaqqas it-tkabbir u l-multiplikazzjoni ta' xi ċelluli fil-mudullun. Dawn l-effetti jwasslu għal tnaqqis fiċ-ċelluli ħomor, bojod u ta' koagulazzjoni tad-demm li jkun qed jiċċirkola. Fil-Marda tas-Sickle Cell, hydroxycarbamide jgħin ukoll biex jipprevjeni ċ-ċelluli ħomor tad-demm milli jieħdu l-forma anormali tal-mingel.

Il-marda tas-Sickle Cell hija disturb tad-demm li jintiret li jaffettwa ċ-ċelluli ħomor f'forma ta' diska tad-demm.

Xi ċelluli jsiru anormali, riġidi u jieħdu sura ta' qamar jew mingel li twassal għall-anemija.

Iċ-ċelluli tas-sickle jehlu wkoll fil-vini tad-demm, u b'hekk jimblukaw il-fluss tad-demm. Dan jista' jikkawża kriżijiet ta' uġiġħ akut u ħsara lill-organi.

Xromi jintuza biex jipprevjeni l-kumplikazzjonijiet ta' važi tad-demm ibblokkati ikkawżati mill-Marda tas-Sickle Cell f'pazjenti li għandhom aktar minn 9 xhur. Xromi ser inaqqas l-għadd ta' kriżijiet ta' uġiġħ kif ukoll il-ħtieġa għal dħul fl-isptar bħala riżultat tal-marda.

2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Xromi

Tihux Xromi

- jekk inti allergiku għal hydroxycarbamide jew għal xi sustanza oħra ta' Xromi (imnizzla fis-sezzjoni 6).
- jekk għandek mard tal-fwied sever
- jekk għandek mard tal-kliewi sever
- jekk għandek produzzjoni taċ-ċelluli ħomor, bojod, jew tal-koagulazzjoni tad-demm li jiċċirkola ("majelosoppressi") kif deskritt f'sezzjoni 3 "Kif għandek tiehu Xromi, Segwitu tal-kura"
- jekk inti tqila jew qed tredda' (ara sezzjoni "Tqala, treddiġ u fertilità")
- jekk tiehu medicini antiretrovirali għall-kura tal-Virus tal-Immunodeficienza Umana (HIV), il-virus li jikkawża l-AIDS

Twissijiet u prekawzjonijiet

Testijiet u kontrolli

It-tabib tiegħek ser iwettaq testijiet tad-demmm:

- biex jiċċekkja l-ghadd tad-demmm tiegħek qabel u waqt il-kura b'Xromi
- biex jimmonitorja l-fwied tiegħek qabel u waqt il-kura b'Xromi
- biex jissorvelja l-kliwi tiegħek qabel u waqt il-kura b'Xromi

Għid lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek qabel tieħu Xromi

- jekk għandek gheja estrema, dgħufija u qtugħ ta' nifs estremi, li jistgħu jkunu sintomi ta' nuqqas ta' ċelluli homor tad-demmm (anemija).
- Jekk għandek fsada jew titbengel faċilment, li jistgħu jkunu sintomi ta' livelli baxxi ta' ċelluli fid-demmm magħrufa bħala pjastrini.
- jekk għandek marda tal-fwied (jista' jkun hemm bżonn ta' monitoraġġ)
- jekk għandek marda tal-kliwi (id-doża tista' tiġi aġġustata)
- jekk għandek ulċeri tar-riglejn
- jekk għandek nuqqas magħruf ta' vitamina B12 jew ta' folate
- jekk qabel irċevejt radjoterapija jew kemoterapija, jew bħalissa qed tieħu mediċini oħra għat-trattament tal-kanċer, b'mod speċjali terapija b'interferon

Jekk ikollok xi dubju jekk xi waħda minn dawn t'hawn fuq tapplikax għalik, kellek lit-tabib jew lill-ispizjar qabel tieħu Xromi.

Kellek lit-tabib tiegħek immedjatament waqt li tkun qed tieħu Xromi

- jekk għandek gheja, qtugħ ta' nifs, tbengil jew fsada bla spjegazzjoni, li jistgħu jkunu sintomi ta' lewkimja sekondarja. Lewkimja sekondarja giet irrappurtata f'pazjenti li qed jirċievu hydroxycarbamide fit-tul għal xi tipi ta' kanċer tad-demmm (disturbi majeloproliferattivi, bħal policitemija).
- jekk għandek ulċeri, li jistgħu jkunu sintomi ta' tossiċitajiet vaskulitiċi fil-ġilda. Tossiċitajiet vaskulitiċi fil-ġilda huma lezjonijiet fil-ġilda li ġew irrappurtati f'pazjenti b'xi tipi ta' kanċer tad-demmm (disturbi majeloproliferattivi) waqt terapija b'hydroxycarbamide, l-aktar spiss f'pazjenti bi storja ta', jew li bħalissa qed jirċievu terapija b'interferon.
- jekk għandek bidliet suspettuzi fil-ġilda tiegħek, bħal tebghat godda u bidliet fin-nemex jew fl-ghazez eżistenti, li jistgħu jkunu sintomi ta' kanċer tal-ġilda. Il-kanċer tal-ġilda gie rrappurtat f'pazjenti li kienu qed jirċievu hydroxycarbamide fit-tul.
Għandek tipprotegi l-ġilda mix-xemx u tispezzjona regolarment il-ġilda tiegħek waqt il-kura u wara li tieqaf mit-terapija biXromi. It-tabib tiegħek ser jispezzjona wkoll il-ġilda tiegħek waqt iż-żjarat ta' segwitu ta' rutina.

Tfal

Tagħtix din il-mediċina lil tfal mit-twelid sal-età ta' 9 xhur minhabba li x'aktarx ma tkunx sigura.

Mediċini oħra u Xromi

Għid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek jekk qed tieħu, haċt dan l-aħħar jew tista' tieħu xi mediċini oħra.

B'mod partikolari, għid lit-tabib, lill-infermier jew lill-ispizjar tiegħek jekk qed tieħu xi waħda milli ġejjin:

- mediċini majelosuppressivi oħrajn (dawk li jnaqqsu l-produzzjoni ta' ċelluli tad-demmm homor, bojod jew koagulant)
- terapija ta' radjazzjoni jew kimoterapija
- kwalunkwe mediċina għall-kura tal-kanċer, speċjalment terapija b'interferon - meta tintuza ma' Xromi hemm probabbiltà akbar ta' effetti sekondarji, bħal anemija
- mediċini antiretrovirali (dawk li jinibixxu jew jeqirdu retrovirus bħall-HIV), eż. didanosine, stavudine, u indinavir (jista' jseħh tnaqqis fl-ghadd ta' ċelluli bojod tiegħek)

- vaċċini ħajjin, eż. hosba, gattone, rubella (MMR), ġidri r-riħ

Tqala, treddigh u fertilità

Tiħux Xromi jekk qed tippjana li jkollok tarbija mingħajr ma l-ewwel titkellem mat-tabib tiegħek għal parir. Dan japplika kemm għall-irġiel kif ukoll għan-nisa. Xromi jista' jkun ta' ħsara għall-isperma jew il-bajd.

Xromi m'għandux jintuża waqt it-tqala. Xromi għandu jitwaqqaf 3 sa 6 xhur qabel ma toħroġ tqila, jekk possibbli.

Jekk jogħġbok ikkuntattja lit-tabib tiegħek immedjatement jekk taħseb li tista' tkun tqila.

Int u s-sieheb/sieħba tiegħek għandkom tużaw metodi ta' kontraċezzjoni effettivi qabel, waqt u wara t-trattament tiegħek bi Xromi. L-użu ta' metodi ta' kontraċezzjoni effettivi għandu jtkompla wara t-tmiem tal-kura tiegħek bi Xromi, għal mill-inqas 6 xhur għall-pazjenti nisa u 3 xhur għall-pazjenti rġiel.

Għal pazjenti rġiel li jieħdu Xromi, jekk is-sieħba tiegħek toħroġ tqila jew tippjana li toħroġ tqila, it-tabib tiegħek ser jiddiskuti miegħek il-benefiċċji u r-riskji potenzjali tat-tkomplija tal-użu ta' Xromi.

Hydroxycarbamide, is-sustanza attiva ta' Xromi, tgħaddi ġol-ħalib tas-sider tal-bniedem. Treddax waqt li tkun qed tieħu Xromi. Staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek għal parir.

Sewqan u thaddim tal-magni

Xromi jista' jagħmlek bi nġhas. M'għandekx issuq jew thaddem xi makkinarju sakemm ma jkunx intwera li ma jaffetwakx u tkun iddiskutejt dan mat-tabib tiegħek.

Xromi fih methyl parahydroxybenzoate (E218)

Xromi fih methyl parahydroxybenzoate (E218) li jista' jikkawża reazzjonijiet allergiċi (possibbilment ittardjati).

3. Kif għandek tieħu Xromi

Dejjem għandek tieħu din il-medicina skont il-parir eżatt tat-tabib jew l-ispizjar tiegħek. Iċċekkja mat-tabib jew mal-ispizjar tiegħek jekk ikollok xi dubju.

Xromi għandu jingħatalek biss minn tabib speċjalista li jkollu esperjenza fil-kura ta' problemi tad-demem.

- Meta tieħu Xromi, it-tabib tiegħek ser jagħmel testijiet regolari tad-demem. Dan biex jiċċekkja n-numru u t-tip ta' ċelluli fid-demem tiegħek u jiċċekkja l-fwied u l-kliwi tiegħek.
- Skont id-doża li tieħu, dawn it-testijiet jistgħu jsiru inizjalment darba fix-xahar u mbagħad kull 2-3 xhur.
- Skont dawn ir-riżultati, it-tabib tiegħek jista' jibdel id-doża tiegħek ta' Xromi.

Iċċekkja mat-tabib jew mal-ispizjar tiegħek jekk ikollok xi dubju. Id-doża tal-bidu tas-soltu għall-adulti, adolexxenti u tfal li għandhom aktar minn 9 xhur hija ta' 15 mg/kg kuljum u d-doża ta' manteniment tas-soltu hija ta' bejn 20-25 mg/kg. It-tabib tiegħek ser jiktiblek id-doża l-korretta għalik. Xi drabi t-tabib jista' jibdel id-doża ta' Xromi, pereżempju bħala riżultat ta' testijiet differenti. Jekk m'intix ċert kemm għandek tieħu medicina, dejjem staqsi lit-tabib jew lill-infermier tiegħek.

Xromi ma' ikel u xorb

Tista' tieħu din il-medicina ma' jew wara l-ikel fi kwalunkwe ħin tal-ġurnata. Madankollu, l-għażla tal-metodu u l-ħin tal-ġurnata għandha tkun konsistenti minn jum għal jum.

L-użu fl-anzjani

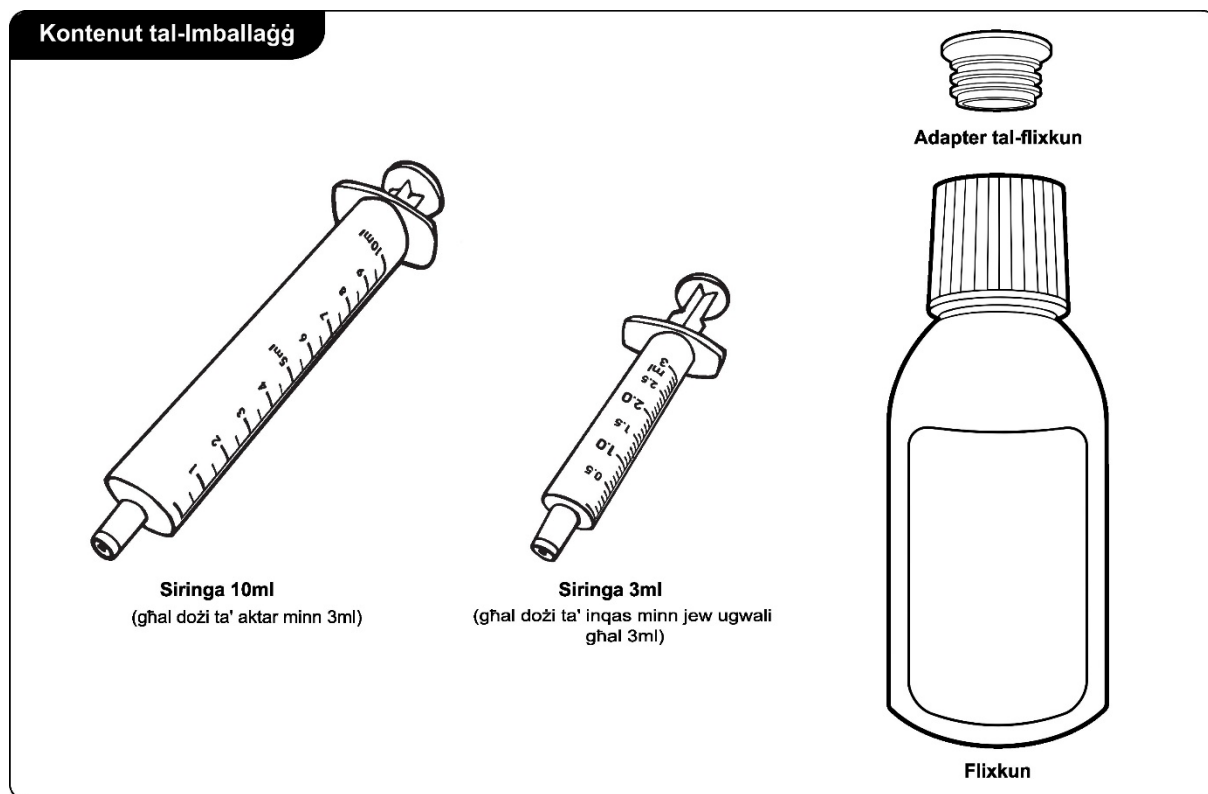
Tista' tkun aktar sensitiv għall-effetti ta' Xromi u t-tabib tiegħek jista' jkollu bżonn li jagħtik doża aktar baxxa.

Jekk għandek marda tal-kliewi

It-tabib tiegħek jista' jkollu bżonn li jagħtik doża aktar baxxa. M'għandekx tiegħu Xromi jekk għandek marda severa tal-kliewi.

Immaniġġjar

Il-pakkett tiegħek ta' Xromi fih flixxun tal-medicina, tapp, adapter tal-flixxun u żewġ siringi tad-dożaġġ (siringa ta' 3 ml u ta' 10 ml). Dejjem uża s-siringi pprovduti biex tiegħu l- medicina tiegħek.



Huwa importanti li tuża s-siringa tad-dożaġġ korretta għall-medicina tiegħek. It-tabib jew l-ispizjar tiegħek ser jagħti parir dwar liema siringa tuża skont id-doża li tkun giet preskritta.

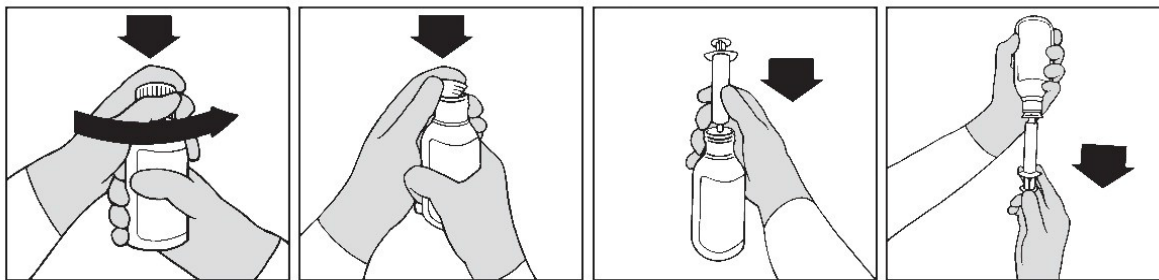
Is-siringa iżgħar ta' 3 ml, immarkata minn 0.5 ml sa 3 ml, hija għall-kejl tad-doži ta' inqas minn jew daqs 3 ml. Għandek tuża din jekk l-ammont totali li trid tiegħu huwa inqas minn jew daqs 3 ml (kull gradwazzjoni ta' 0.1 ml fiha 10 mg ta' hydroxycarbamide).

Is-siringa akbar ta' 10 ml, immarkata 1 ml sa 10 ml, hija għall-kejl ta' doži ta' aktar minn 3 ml. Għandek tuża din jekk l-ammont totali li trid tiegħu huwa aktar minn 3 ml (kull gradwazzjoni ta' 0.5 ml fiha 50 mg ta' hydroxycarbamide).

Jekk inti ġenitur jew persuna li tiegħu hsieb il-pazjent li ser tagħti l-medicina, ahsel idejk qabel u wara li tagħti doża. Imsaħ kwalunkwe tixrid minnufih. Sabiex jitnaqqas ir-riskju ta' esponiment għandhom jintużaw ingwanti li jintużaw darba biss waqt l-immaniġġjar ta' Xromi. Biex jitnaqqsu l-bżieġaq tal-arja, thawwad il-flixxun qabel ma tagħti doża.

Jekk Xromi jiġi f'kuntatt mal-ġilda jew mal-mukuża, dawn għandhom jinħaslu immedjatament u sew bis-sapun u bl-ilma.

Meta tuża l-medicina segwi l-istruzzjonijiet ta' hawn taħt:



1. Ilbes l-ingwanti li jintużaw darba biss qabel l-immaniġġjar ta' Xromi.
2. Nehhi t-tapp tal-flixxun (**figura 1**) u aghfas l-adapter b'mod sod fin-naħa ta' fuq tal-flixxun u hallih f'postu għal doża futuri (**figura 2**).
3. Aghfas il-ponta tas-siringa tad-dożaġġ ġewwa t-toqba fl-adapter (**figura 3**). **It-tabib jew l-ispiżjar tiegħek ser jagħtik parir dwar is-siringa korretta li għandek tuża, jew 3 ml jew 10 ml siringa sabiex tagħti d-doża korretta.**
4. Aqleb il-flixxun rasu 'l isfel (**figura 4**).
5. Iġbed il-plaġer tas-siringa b'lura sabiex il-medicina tingħbed mill-flixxun fis-siringa. Iġbed il-plaġer lura sal-punt fuq l-iskala li jikkorrispondi mad-doża preskritta (**figura 4**). Jekk ikollok xi dubju dwar kemm medicina għandek tiġbed fis-siringa, dejjem staqsi lit-tabib jew lill-infermier tiegħek għal parir.
6. Aqleb il-flixxun lura għan-normal u bil-mod nehhi s-siringa mill-adapter, billi żżommha mit-tubu minflok mill-plaġer.
7. Poġġi l-ponta tas-siringa bil-mod f'haqek u lejn il-ġewwieni tal-hadd tiegħek.
8. Bil-mod u b'mod ġentili aghfas il-plaġer 'l isfel biex bil-mod titfa' l-medicina lejn in-naħa ta' ġewwa tal-hadd tiegħek u tiblagħha. **TIMBUTAX** il-plaġer 'l isfel bis-saħħa, jew titfax il-medicina lejn il-parti ta' wara tal-halq jew il-gerżuma tiegħek, għax tista' tifga'.
9. Nehhi s-siringa minn haqek.
10. Ibla' d-doża tas-soluzzjoni orali u wara ixrob ftit ilma, biex tkun ċert li ma baqax medicina f'haqek.
11. Poġġi l-ghatu lura fuq il-flixxun u bl-adapter f'postu. Kun ċert li l-ghatu huwa magħluq sewwa.
12. Aħsel is-siringa b'ilma kiesaħ jew shun u laħlaħ sew. Żomm is-siringa taħt l-ilma u ċċaqlaq il-plaġer 'il fuq u 'l isfel diversi drabi biex tiżgura li l-parti ta' ġewwa tas-siringa tkun nadifa. Halli s-siringa tinxf kompletament qabel tuża dik is-siringa għal darb' oħra għad-dożaġġ. Aħżen is-siringa f'post iġjeniku mal-medicina.

Irrepeti ta' hawn fuq għal kull doża kif ordnalek it-tabib jew l-ispiżjar tiegħek.

Jekk tiehu Xromi aktar milli suppost

Jekk tiehu Xromi aktar milli suppost, għid lit-tabib tiegħek jew mur l-isptar immedjatament. Hu l-pakkett tal-medicina u dan il-fuljett miegħek. L-aktar sintomi komuni ta' doża eċċessiva bi Xromi huma:

- Ħmura tal-ġilda;
- Sensittività (il-mess ikun ta' uġiġħ) u nefha tal-pali tal-idejn u l-qiegħ tas-saqajn segwit minn qoxra fl-idejn u fis-saqajn,
- Il-ġilda tkun qed ikollha hafna pigmentazzjoni (tibdil lokali fil-kuluri),
- Sensittività jew nefha fil-halq.

Jekk tinsa tiehu Xromi

Għid lit-tabib tiegħek. **Ma għandekx tiehu doża doppja biex tpatti għal kull doża li tkun insejt tiehu.**

Jekk tieqaf tiehu Xromi

Tiqafx tiehu din il-medicina sakemm ma jgħidlekx it-tabib tiegħek. Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' din il-medicina, staqsi lit-tabib jew lill-ispiżjar tiegħek.

4. Effetti sekundarji possibbli

Bhal kull medicina ohra, din il-medicina tista' tikkawza effetti sekundarji, ghalkemm ma jidhrux f'kulhadd.

Jekk ikollok xi wiehed mill-effetti sekundarji serji li ghejjin, kellem lit-tabib tieghek jew mur l-isptar immedjatement:

Komuni hafna (jistghu jaffettwaw izjed minn persuna 1 minn kull 10 persuni):

- Infezzjoni severa
- Deni jew sirdat
- Gheja u/jew tidher pallidu/a

Komuni (jistghu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 10 persuni):

- Tbenġil mhux spjegat (akkumulazzjoni ta' demm taht il-gilda) jew fsada
- Sensittivita' (infezzjoni tal-gilda miftuha) fuq il-gilda tieghek

Mhux komuni (jistghu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 100 persuna):

- Kull sfurija tal-abjad tal-ghajnejn jew tal-gilda (suffejra)

Rari (jistghu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 1000 persuna):

- Ulceri jew griehi fuq saqajk

Rari hafna (jistghu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 10,000 persuna):

- Infjammazzjoni tal-gilda li tikkawza rqajja' homor bil-qoxra u possibilment flimkien ma' ugigh fil-gogi

Effetti sekundarji ohrajn li mhumiex imsemmija hawn fuq huma elenkati hawn taht. Kellem lit-tabib tieghek jekk imhasseb/imhassba dwar kwalunkwe wiehed minn dawn l-effetti sekundarji.

Komuni hafna (jistghu jaffettwaw izjed minn persuna 1 minn kull 10 persuni):

- Nuqqas jew ammont zghir ta' sperma fis-semen (azoospermja jew oligospermja).

Komuni (jistghu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 10 persuni):

- Dardir
- Ugigh ta' ras
- Sturdament
- Stitikezza
- Skurar tal-gilda, tad-dwiefer u tal-halq
- Gilda xotta
- Telf ta' xaghar

Mhux komuni (jistghu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 100 persuna):

- Eruzzjoni hamra tal-gilda bil-hakk (raxx)
- Dijarea
- Rimettar
- Infjammazzjoni jew ulcerazzjoni tal-halq
- Zieda fl-enzimi tal-fwied

Effetti sekundarji ohra (il-frekwenza mhix maghrufa):

- Kazijiet izolati ta' mard malinn ta' celluli tad-demm (lewkimja)
- Kancers tal-gilda f'pazjenti anzjani
- Ugigh jew skumdità fl-istonku
- Ulcera gastrointestinali
- Deni
- Nuqqas ta' cikli mestrwali (amenorrea)
- Zieda fil-piz

- Livell baxx ta' Vitamina D fit-test tad-demmm
- Livell baxx ta' manjeżju fit-test tad-demmm
- Fsada

Rappurtar tal-effetti sekondarji

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellem lit-tabib, lill-ispizjar jew l-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarji possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mnizzla f' [Appendiċi V](#). Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

5. Kif tahžen Xromi

- Żomm din il-medicina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal. Inġestjoni aċċidentali tista' tkun letali għat-tfal.
- Tużax din il-medicina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq il-kartuna u l-flixxkun wara 'JIS'.
- Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar ġurnata ta' dak ix-xahar.
- Wara l-ewwel ftuħ tal-flixxkun, armi kwalunkwe kontenut li ma jkunx intuża wara 12-il ġimgħa.
- Aħžen fi friġġ ($2^{\circ}\text{C} - 8^{\circ}\text{C}$).
- Żomm il-flixxkun magħluq sewwa biex tevita t-taħsir tal-medicina u tnaqqas ir-riskju ta' tifrix aċċidentali.

Tarmix medicini mal-ilma tad-dranaġġ jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispizjar tiegħek dwar kif għandek tarmi medicini li m'għadekx tuża. Dawn il-miżuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

X'fih Xromi

Is-sustanza attiva hi hydroxycarbamide. ml wiehed tas-soluzzjoni fih 100 mg ta' hydroxycarbamide.

Is-sustanzi mhux attivi l-oħra huma xanthan gum, sucralose (E955), toġhma ta' frawli, methyl parahydroxybenzoate (E218), sodium hydroxide, u ilma ppurifikat. Ara sezzjoni 2 "Xromi fih methyl parahydroxybenzoate".

Kif jidher Xromi u l-kontenut tal-pakkett

Xromi huwa soluzzjoni ċara, mingħajr kulur li tagħti fl-isfar ċar. Dan jiġi fi fliexken tal-ħġieġ ta' 150 ml magħluqin b'għeluq rezistenti għat-tfal. Kull pakkett fih flixxkun wiehed, adapter tal-flixxkun u żewġ siringi tad-dożaġġ (siringa ggradwata għal 3 ml u siringa ggradwata għal 10 ml). It-tabib jew l-ispizjar tiegħek ser jagħti parir dwar liema siringa għandek tuża skont id-doża li giet preskritta.

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq

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

Manifattur

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

Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f'

Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini <http://www.ema.europa.eu/>