

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

HYDROXYUREA/MEDAC 500 mg καψάκιο, σκληρό

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Ένα καψάκιο περιέχει 500 mg υδροξυκαρβαμίδης.

Έκδοχα με γνωστή δράση

Το φάρμακο αυτό περιέχει 25 mg μονοϋδρικής λακτόζης ανά καψάκιο.

Το φάρμακο αυτό περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά καψάκιο.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Καψάκιο, σκληρό (καψάκιο)

Άσπρα καψάκια.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Αγωγή ασθενών με Χρόνια Μυελογενή Λευχαιμία (ΧΜΛ) στη χρόνια ή εξελισσόμενη φάση της ασθένειας.

Αγωγή ασθενών με ιδιοπαθή θρομβοκυτταραιμία ή γνήσια πολυκυτταραιμία με αυξημένο κίνδυνο θρομβοεμβολικών επιπλοκών.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Δοσολογία

Η θεραπεία θα πρέπει να χορηγείται μόνο από γιατρό με πείρα στον κλάδο της ογκολογίας ή της αιματολογίας. Οι δόσεις βασίζονται στο πραγματικό ή ιδανικό σωματικό βάρος του ασθενούς, όποιο από τα δύο είναι το μικρότερο.

Στη ΧΜΛ, η υδροξυκαρβαμίδα συνήθως χορηγείται σε αρχική δόση 40 mg/kg σωματικού βάρους ημερησίως ανάλογα με τον αριθμό των λευκών αιμοσφαιρίων. Η δόση ελαττώνεται κατά 50 % (20 mg/kg ημερησίως), όταν ο αριθμός των λευκών αιμοσφαιρίων έχει μειωθεί κάτω των $20 \times 10^9/l$. Η δόση ρυθμίζεται τότε ανάλογα με την κάθε περίπτωση, έτσι ώστε ο αριθμός των λευκών αιμοσφαιρίων να διατηρείται στα $5 - 10 \times 10^9/l$. Η δόση της υδροξυκαρβαμίδης θα πρέπει να ελαττώνεται αν ο αριθμός των λευκών αιμοσφαιρίων μειωθεί κάτω του $5 \times 10^9/l$ και θα πρέπει να αυξάνεται αν παρατηρηθεί αριθμός λευκών αιμοσφαιρίων $> 10 \times 10^9/l$.

Αν ο αριθμός των λευκών αιμοσφαιρίων μειωθεί κάτω από $2,5 \times 10^9/l$ ή αν ο αριθμός των αιμοπεταλίων είναι κάτω από $100 \times 10^9/l$, η θεραπεία θα πρέπει να διακοπεί, μέχρις ότου οι αντίστοιχοι αριθμοί αυξηθούν σημαντικά και πλησιάσουν τα φυσιολογικά επίπεδα.

Κατάλληλη δοκιμαστική περίοδος για τον καθορισμό των αντineοπλασματικών επιδράσεων του HYDROXYUREA/MEDAC είναι οι έξι εβδομάδες. Η θεραπεία θα πρέπει να διακοπεί επ' αόριστο αν η νόσος σημειώσει σημαντική εξέλιξη. Αν σημειωθεί σημαντική κλινική ανταπόκριση, η θεραπεία μπορεί να συνεχιστεί επ' αόριστο.

Στην ιδιοπαθή θρομβοκυτταραιμία, η υδροξυκαρβαμίδη συνήθως χορηγείται σε αρχικές δόσεις 15 mg/kg/ημέρα με ρύθμιση της δόσης για τη διατήρηση του αριθμού των αιμοπεταλίων κάτω από $600 \times 10^9/l$ αλλά χωρίς μείωση του αριθμού των λευκοκυττάρων πάνω από $4 \times 10^9/l$.

Στην γνήσια πολυκυτταραιμία, η θεραπεία με υδροξυκαρβαμίδη θα πρέπει να ξεκινήσει με τη δόση των 15 – 20 mg/kg/ημέρα. Η δόση της υδροξυκαρβαμίδης θα πρέπει να εξατομικευτεί, προκειμένου να διατηρηθεί ο αιματοκρίτης κάτω του 45 % και ο αριθμός αιμοπεταλίων κάτω των $400 \times 10^9/l$. Στους πλείστους ασθενείς αυτό μπορεί να επιτευχθεί με συνεχή χορήγηση υδροξυκαρβαμίδης σε μέση ημερήσια δόση 500 ως 1.000 mg.

Αν ο αιματοκρίτης και ο αριθμός των αιμοπεταλίων μπορούν να ελέγχονται επαρκώς η θεραπεία μπορεί να συνεχιστεί επ' αόριστον.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Λόγω της σπανιότητας των παθήσεων αυτών σε παιδιά, δεν έχει τεκμηριωθεί δοσολογικό σχήμα.

Ηλικιωμένοι

Οι ηλικιωμένοι ασθενείς μπορεί να είναι πιο ευαίσθητοι στις επιδράσεις της υδροξυκαρβαμίδης και να απαιτούν χαμηλότερο δοσολογικό σχήμα.

Νεφρική και/ή ηπατική δυσλειτουργία

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα. Δεν μπορεί να δοθεί σύσταση ως προς τη δοσολογία σε ασθενείς με νεφρική και/ή ηπατική δυσλειτουργία (βλ. παράγραφο 4.4).

Τρόπος χορήγησης

Τα καψάκια πρέπει να καταπίνονται ολόκληρα και να μην αφήνονται να διαλυθούν στο στόμα.

4.3 Αντενδείξεις

- Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1. Η θεραπευτική αγωγή θα πρέπει να διακοπεί αν παρατηρηθεί υπερευαισθησία στο HYDROXYUREA/MEDAC.
- Σοβαρής μορφής καταστολή του μυελού των οστών, λευκοπενία ($< 2,5 \times 10^9$ λευκοκύτταρα/l), θρομβοκυτταροπενία ($< 100 \times 10^9$ αιμοπετάλια/l) ή σοβαρή αναιμία.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Η υδροξυκαρβαμίδη μπορεί να προκαλέσει καταστολή του μυελού των οστών με πρώτη και συχνότερη εκδήλωση τη λευκοπενία. Η θρομβοκυτταραιμία και η αναιμία παρατηρούνται λιγότερο συχνά και είναι σπάνιες όταν δεν έχει προηγηθεί λευκοπενία. Γενικές εξετάσεις αίματος συμπεριλαμβανομένου του καθορισμού του επιπέδου της αιμοσφαιρίνης και του αριθμού, του τύπου των λευκών αιμοσφαιρίων και του αριθμού αιμοπεταλίων θα πρέπει να διενεργείται τακτικά, καθώς και μετά τον καθορισμό της βέλτιστης εξατομικευμένης δόσης. Η συχνότητα ελέγχου θα πρέπει να εξατομικεύεται, αλλά συνήθως είναι μία φορά την εβδομάδα. Αν ο αριθμός των λευκών αιμοσφαιρίων μειωθεί κάτω του $2,5 \times 10^9/l$ ή αν ο αριθμός των αιμοπεταλίων μειωθεί κάτω των $100 \times 10^9/l$, η θεραπεία θα πρέπει να διακοπεί, μέχρις ότου οι αντίστοιχοι αριθμοί σημειώσουν σημαντική άνοδο και προσεγγίσουν τα φυσιολογικά επίπεδα (βλ. παράγραφο 4.2).

Σε περίπτωση αναιμίας που εμφανίζεται πριν ή κατά τη διάρκεια της συνεχούς θεραπευτικής αγωγής, μπορεί να γίνει μετάγγιση ερυθρών αιμοσφαιρίων, όταν παραστεί ανάγκη. Αυτοπεριοριζόμενη μεγαλοβλαστική ερυθροποίηση παρατηρείται συχνά στην αρχή της θεραπείας με υδροξυκαρβαμίδη. Η μορφολογική αλλαγή μοιάζει με κακοήγη αναιμία, αλλά δεν σχετίζεται με έλλειψη βιταμίνης B₁₂ ή φυλλικού οξέος. Έχουν αναφερθεί περιστατικά αιμολυτικής αναιμίας σε ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με υδροξυκαρβαμίδη για μυελοϋπερπλαστικές νόσους. Στους ασθενείς που εκδηλώνουν αναιμία σοβαρής μορφής, οι εργαστηριακές εξετάσεις θα πρέπει να αξιολογούνται για παρουσία αιμόλυσης. Σε περίπτωση τεκμηρίωσης διάγνωσης αιμολυτικής αναιμίας, η χορήγηση της υδροξυκαρβαμίδης θα πρέπει να διακοπεί.

Κατά τη διάρκεια της θεραπείας με HYDROXYUREA/MEDAC θα πρέπει να πραγματοποιείται συχνά αιματολογικός έλεγχος καθώς και έλεγχος της ηπατικής και νεφρικής λειτουργίας. Η εμπειρία από τη χορήγηση του φαρμάκου σε ασθενείς με νεφρική και/ή ηπατική δυσλειτουργία είναι περιορισμένη. Ως εκ τούτου, απαιτείται ιδιαίτερη προσοχή κατά τη θεραπευτική αγωγή των ασθενών αυτών, ιδίως κατά την έναρξη της θεραπείας.

Σε ασθενείς που υποβάλλονται σε μακροχρόνια θεραπεία με υδροξυκαρβαμίδη για μυελοϋπερπλαστικές διαταραχές, όπως η γνήσια πολυκυτταραιμία και η θρομβοκυτταραιμία, μπορεί να αναπτυχθεί δευτεροπαθής λευχαιμία. Δεν είναι προς το παρόν γνωστό σε ποιο βαθμό αυτό συνδέεται με τη βασική νόσο ή με τη θεραπεία με υδροξυκαρβαμίδη.

Έχει αναφερθεί καρκίνος του δέρματος σε ασθενείς κατά τη μακροχρόνια λήψη υδροξυκαρβαμίδης. Θα πρέπει να δίνονται συμβουλές στους ασθενείς να προστατεύουν το δέρμα τους από την έκθεση στον ήλιο. Επιπλέον, οι ασθενείς θα πρέπει να ελέγχουν μόνοι τους το δέρμα τους κατά τη διάρκεια της θεραπείας και μετά τη διακοπή της θεραπείας με υδροξυκαρβαμίδη και να ελέγχονται για δευτεροπαθείς κακοήθειες κατά τη διάρκεια των τακτικών επισκέψεων παρακολούθησης.

Η υδροξυκαρβαμίδη μπορεί να προκαλέσει επώδυνα έλκη της κνήμης, τα οποία συνήθως δύσκολα θεραπεύονται και απαιτούν διακοπή της θεραπείας. Η διακοπή της υδροξυκαρβαμίδης συνήθως οδηγεί σε βραδεία αποχώρηση των ελκών μέσα σε μερικές εβδομάδες.

Τοξικότητες υπό μορφή δερματικής αγγειίτιδας, συμπεριλαμβανομένων εξελκώσεων λόγω αγγειίτιδας και γάγγραινας, έχουν συμβεί σε ασθενείς με μυελοϋπερπλαστικές διαταραχές κατά τη διάρκεια θεραπείας με υδροξυκαρβαμίδη. Ο κίνδυνος για τοξικότητες υπό μορφή αγγειίτιδας είναι αυξημένος σε ασθενείς με ιστορικό θεραπείας ιντερφερόνης ή σε ασθενείς οι οποίοι υποβάλλονται τη συγκεκριμένη εποχή σε θεραπεία με ιντερφερόνη. Λόγω ενδεχομένως σοβαρών κλινικών εκβάσεων για τα έλκη δερματικής αγγειίτιδας που αναφέρθηκαν σε ασθενείς με μυελοϋπερπλαστική νόσο, η υδροξυκαρβαμίδη θα πρέπει να διακόπτεται, αν αναπτυχθούν εξελκώσεις λόγω δερματικής αγγειίτιδας και να γίνεται έναρξη θεραπείας με εναλλακτικά κυτταρομειωτικά φαρμακευτικά προϊόντα, όπως ενδείκνυται.

Έχει αναφερθεί διάμεση πνευμονοπάθεια, συμπεριλαμβανομένης πνευμονικής ίνωσης, πνευμονικής διήθησης, πνευμονίτιδας και κυψελίτιδας/αλλεργικής κυψελίτιδας σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία για μυελοϋπερπλαστικό νεόπλασμα και μπορεί να συσχετίζεται με θανατηφόρα έκβαση. Εάν κάποιος ασθενής εκδηλώσει πυρεξία, βήχα, δύσπνοια ή άλλα συμπτώματα από το αναπνευστικό πρέπει να παρακολουθείται στενά, να ελέγχεται και να υποβάλλεται σε θεραπεία. Η άμεση διακοπή της υδροξυκαρβαμίδης και η θεραπεία με κορτικοστεροειδή φαίνεται να συσχετίζονται με αποδρομή των πνευμονικών συμβάντων (βλ. παράγραφο 4.8).

Η πιθανότητα αύξησης του ουρικού οξέος στον ορό, με αποτέλεσμα την ανάπτυξη ουρικής αρθρίτιδας ή, στη χειρότερη περίπτωση, νεφροπάθειας από ουρικό οξύ, θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη σε ασθενείς που υποβάλλονται σε θεραπεία με υδροξυκαρβαμίδη, ιδίως όταν χρησιμοποιείται με άλλους κυτταροτοξικούς παράγοντες. Επομένως, είναι σημαντικό να παρακολουθούνται τακτικά τα επίπεδα ουρικού οξέος. Πρέπει να γίνεται σύσταση στους ασθενείς να πίνουν άφθονα υγρά.

Παρέμβαση σε εργαστηριακές εξετάσεις

Μια δημοσιευμένη μελέτη έχει δείξει αυξήσεις των εργαστηριακών τιμών της ουρίας, του ουρικού οξέος (5 – 9%) και του γαλακτικού οξέος (6 – 11%) που μετρήθηκαν με *in vitro* ενζυμικές αναλύσεις παρουσία υδροξυκαρβαμίδης (0.1 – 1 mM), υποδεικνύοντας αναλυτική παρεμβολή. Η κλινική σχέση των αποτελεσμάτων αυτών είναι άγνωστη.

Ο συνδυασμός υδροξυκαρβαμίδης και των νουκλεοζιτικών αναστολέων της αντίστροφης τρανσκριπτάσης (NRTI) πιθανό να ενισχύσει τον κίνδυνο ανεπιθύμητων ενεργειών των NRTI, βλ. επίσης παράγραφο 4.5.

Η υδροξυκαρβαμίδα μπορεί να είναι γονοτοξική. Ως εκ τούτου συνιστάται στους άνδρες που κάνουν θεραπεία, η λήψη ασφαλών αντισυλληπτικών μέτρων κατά τη διάρκεια και για τουλάχιστον τρεις μήνες μετά την παύση της θεραπείας. Οι ασθενείς αυτοί θα πρέπει να ενημερώνονται σχετικά με τη δυνατότητα συντήρησης του σπέρματος, πριν από την έναρξη της θεραπείας.

Το HYDROXYUREA/MEDAC δεν πρέπει να χορηγείται σε εγκύους ασθενείς ή σε θηλάζουσες μητέρες, εκτός αν τα οφέλη υπερτερούν των πιθανών κινδύνων (βλ. παράγραφο 4.6).

Οι ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα δυσανεξίας στη γαλακτόζη, έλλειψη λακτάσης Lapp ή κακή απορρόφηση γλυκόζης- γαλακτόζης δεν πρέπει να πάρουν αυτό το φαρμακευτικό προϊόν.

Εμβολιασμοί

Η ταυτόχρονη χρήση του HYDROXYUREA/MEDAC με ένα εμβόλιο ζώντων ιών μπορεί να ενισχύσει την αντιγραφή του ιού του εμβολίου ή/και μπορεί να αυξήσει ορισμένες από τις ανεπιθύμητες ενέργειες του ιού του εμβολίου, διότι οι φυσιολογικοί αμυντικοί μηχανισμοί μπορεί να κατασταλούν από την υδροξυκαρβαμίδα. Ο εμβολιασμός με εμβόλιο ζώντων ιών σε ένα ασθενή που παίρνει HYDROXYUREA/MEDAC μπορεί να οδηγήσει σε σοβαρή λοίμωξη. Η ανταπόκριση των αντισωμάτων του ασθενούς στα εμβόλια μπορεί να είναι μειωμένη. Η χρήση ζώντων εμβολίων θα πρέπει να αποφεύγεται κατά τη διάρκεια της θεραπείας και για τουλάχιστον έξι μήνες μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας και να γίνεται αφού έχει ζητηθεί η συμβουλή ειδικού (βλ. παράγραφο 4.5).

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Η υδροξυκαρβαμίδα πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε ασθενείς που έχουν υποβληθεί στο παρελθόν ή υποβάλλονται ταυτόχρονα σε ακτινοθεραπεία ή σε κυτταροτοξική θεραπεία. Σε αυτές τις περιπτώσεις, οι ασθενείς διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης καταστολής του μυελού των οστών, γαστρικού ερεθισμού και βλεννογονίτιδας (μεγαλύτερης σοβαρότητας, υψηλότερης συχνότητας). Επιπλέον, μπορεί να παρατηρηθεί επιδείνωση ερυθήματος που έχει προκληθεί από προηγούμενη ή ταυτόχρονη ακτινοβολήση.

Μελέτες *in-vitro* έχουν δείξει την ικανότητα της υδροξυκαρβαμίδης να ενισχύει την κυτταροτοξικότητα του ara-C και των φθοροπυριμιδινών.

Η υδροξυκαρβαμίδα πιθανό να ενισχύσει την αντιρετροϊκή δράση των νουκλεοζιτικών αναστολέων της αντίστροφης τρανσκριπτάσης όπως είναι η διδανοσίνη και η σταβουδίνη. Η υδροξυκαρβαμίδα αναστέλλει τη σύνθεση του DNA του ιού HIV και την αναδίπλωση του ιού HIV μειώνοντας την ποσότητα των ενδοκυτταρικών δεσοξυνουκλεοτιδίων. Οι ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με υδροξυκαρβαμίδα σε συνδυασμό με διδανοσίνη, σταβουδίνη και ινδιναβίρη στη μελέτη ACTG 5025 παρουσίασαν διάμεση μείωση των CD4 κυττάρων περίπου 100/mm³. Η υδροξυκαρβαμίδα πιθανόν επίσης να ενισχύει τις δυνητικές ανεπιθύμητες ενέργειες των νουκλεοζιτικών αναστολέων της αντίστροφης τρανσκριπτάσης όπως ηπατοτοξικότητα, παγκρεατίτιδα και περιφερική νευροπάθεια (βλ. παράγραφο 4.8).

Εμβολιασμοί

Υπάρχει αυξημένος κίνδυνος σοβαρών ή θανατηφόρων λοιμώξεων με την ταυτόχρονη χρήση ζώντων εμβολίων. Τα ζώντα εμβόλια δεν συνιστώνται στους ανοσοκατεσταλμένους ασθενείς (βλ. παράγραφο 4.4).

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Κύηση

Η υδροξυκαρβαμίδη μπορεί να είναι ισχυρός μεταλλαξιογόνος παράγοντας. Μελέτες με υδροξυκαρβαμίδη σε ζώα έδειξαν αυξημένη συχνότητα συγγενών ανωμαλιών (βλ. παράγραφο 5.3). Το HYDROXYUREA/MEDAC δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, εκτός εάν η κλινική κατάσταση της γυναίκας απαιτεί θεραπεία με υδροξυκαρβαμίδη. Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία πρέπει να χρησιμοποιούν αποτελεσματική αντισύλληψη πριν από την έναρξη και κατά τη διάρκεια της θεραπείας με υδροξυκαρβαμίδη. Σε περίπτωση εγκυμοσύνης κατά τη διάρκεια της θεραπείας πρέπει να προσφέρεται η γνώμη γενετικού συμβούλου. Η υδροξυκαρβαμίδη περνά τον πλακούντα.

Θηλασμός

Το HYDROXYUREA/MEDAC απεκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα. Λόγω της δυνατότητας εμφάνισης σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών στα βρέφη που θηλάζουν από την υδροξυκαρβαμίδη, θα πρέπει να αποφασιστεί εάν θα διακοπεί ο θηλασμός ή θα διακοπεί το Hydroxyurea medac, λαμβάνοντας υπόψη τη σημαντικότητα του φαρμάκου για τη μητέρα.

Γονιμότητα

Η υδροξυκαρβαμίδη μπορεί να είναι γονοτοξική. Συνεπώς, αν ο ασθενής αποσκοπεί σε κύηση μετά από θεραπεία με υδροξυκαρβαμίδη, συνιστάται γνωμοδότηση γενετικού συμβούλου. Στους άνδρες που υποβάλλονται σε θεραπεία συνιστάται η χρήση αποτελεσματικής αντισύλληψης κατά τη διάρκεια και για τουλάχιστον 3 μήνες μετά την παύση της θεραπείας. Οι ασθενείς αυτοί θα πρέπει να ενημερώνονται σχετικά με τη δυνατότητα συντήρησης του σπέρματος, πριν από την έναρξη της θεραπείας. Η γονιμότητα στους άνδρες ενδέχεται να επηρεαστεί κατά τη θεραπεία. Η αντιστρεπτή ολιγο- και αζωοσπερμία παρατηρούνται πολύ συχνά.

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Η ικανότητα αντίδρασης ενδέχεται να μειωθεί κατά τη διάρκεια της θεραπείας με HYDROXYUREA/MEDAC. Αυτό θα πρέπει να ληφθεί υπόψη σε περιπτώσεις, κατά τις οποίες απαιτείται αυξημένη προσοχή, π.χ. κατά την οδήγηση και τον χειρισμό μηχανημάτων.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Η καταστολή του μυελού των οστών είναι η τοξική επίδραση που επιβάλλει περιορισμό της δόσης. Γαστρεντερικές παρενέργειες εμφανίζονται συχνά αλλά σπάνια απαιτείται μείωση της δοσολογίας ή διακοπή της αγωγής.

Οι συχνότερες ανεπιθύμητων ενεργειών έχουν κατηγοριοποιηθεί χρησιμοποιώντας την ακόλουθη σύμβαση:

Πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$), πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$), μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα).

Λοιμώξεις και παρασιτώσεις	Σπάνιες Γάγγραινα
Νεοπλάσματα καλοήθη,κακοήθη και μη καθορισμένα (περιλαμβάνονται κύστεις και πολύποδες)	Συχνές Καρκίνος του δέρματος (καρκίνος επιθηλιακών κυττάρων, καρκίνωμα βασικών κυττάρων)
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος	Πολύ συχνές Καταστολή μυελού των οστών, μείωση CD4 λεμφοκυττάρων, λευκοκυτταροπενία, αναιμία, θρομβοκυτταροπενία Συχνές Μεγαλοβλαστική αντίδραση Μη γνωστές Αιμολυτική αναιμία
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος	Σπάνιες Αντίδραση υπερευαισθησίας
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης	Πολύ συχνές Ανορεξία Σπάνιες Σύνδρομο λύσης όγκου Μη γνωστές Υπερκαλιαιμία
Ψυχιατρικές διαταραχές	Συχνές Ψευδαισθήσεις, αποπροσανατολισμός
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Συχνές Περιφερική νευροπάθεια ¹ , υπνηλία, νευρολογικές διαταραχές συμπεριλαμβανομένων κεφαλαλγίας, ζάλης και σπασμών
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου	Συχνές Πνευμονική ίνωση, πνευμονικό οίδημα, οξείες πνευμονικές αντιδράσεις που συνίστανται σε διάχυτα πνευμονικά διηθήματα, πυρετό και δύσπνοια Μη γνωστές Διάμεση πνευμονοπάθεια, πνευμονίτιδα, κυψελίτιδα, αλλεργική κυψελίτιδα, βήχας
Διαταραχές του γαστρεντερικού	Πολύ συχνές Παγκρεατίτιδα ¹ , ναυτία, έμετος, διάρροια, δυσκοιλιότητα, στοματίτιδα, βλεννογονίτιδα, στομαχική δυσφορία, δυσπεψία, κοιλιακό άλγος, μέλαινα

Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων	<p>Συχνές Ηπατοτοξικότητα¹, αυξημένα ηπατικά ένζυμα, χολόσταση, ηπατίτιδα</p> <p>Όχι συχνές Αυξημένη χολερυθρίνη αίματος</p>
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	<p>Πολύ συχνές Έλκος του δέρματος (ειδικά έλκος της κνήμης), δερματική αγγειίτιδα, κνησμός, οζίδια ιώδους χρώσεως, δερματικές αλλοιώσεις τύπου δερματομυοσίτιδας, αλωπεκία, κηλιδοβλατιδώδες εξάνθημα, απολέπιση του δέρματος, ατροφία του δέρματος, ερύθημα (π.χ. ερύθημα προσώπου, ερύθημα άκρου), υπέρχρωση του δέρματος, διαταραχή των ονύχων (π.χ. μελάγχρωση των ονύχων, ατροφία των ονύχων)</p> <p>Όχι συχνές Ακτινική υπερκεράτωση</p> <p>Πολύ σπάνιες Συστημικός και δερματικός ερυθματώδης λύκος</p> <p>Μη γνωστές Ξηροδερμία</p>
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών	<p>Πολύ συχνές Δυσουρία, παροδική νεφρική σωληναριακή δυσλειτουργία συνοδευόμενη από αυξημένο ουρικό οξύ στο αίμα, αυξημένη ουρία αίματος και αυξημένη κρεατινίνη αίματος</p> <p>Πολύ σπάνιες Νεφρική δυσλειτουργία</p>
Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού	<p>Πολύ συχνές Αζωοσπερμία, ολιγοσπερμία</p>
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	<p>Πολύ συχνές Φαρμακευτικός πυρετός, εξασθένηση, ρίγη, αίσθημα κακουχίας</p>
<p>¹Θανατηφόρα και μη θανατηφόρα παγκρεατίτιδα και ηπατοτοξικότητα και σοβαρή περιφερική νευροπάθεια έχουν αναφερθεί σε ασθενείς με λοίμωξη HIV που έλαβαν υδροξυκαρβαμίδη σε συνδυασμό με αντιρετροϊκούς παράγοντες, συγκεκριμένα διδανοσίνη και σταβουδίνη.</p>	

Νεοπλάσματα καλοήθη, κακοήθη και μη καθορισμένα (περιλαμβάνονται κύστεις και πολύποδες)

Σε ασθενείς που υποβάλλονται σε μακροχρόνια θεραπευτική αγωγή με υδροξυκαρβαμίδη για μυελοϋπερπλαστικές παθήσεις, όπως γνήσια πολυκυτταραιμία και θρομβοκυτταραιμία, μπορεί να εμφανιστεί δευτεροπαθής λευχαιμία. Δεν είναι γνωστό προς το παρόν, σε ποιο βαθμό αυτό συνδέεται με τη βασική νόσο ή με τη θεραπεία με υδροξυκαρβαμίδη.

Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος

Κατά τη θεραπεία με υδροξυκαρβαμίδη μπορεί να παρατηρηθεί μεγαλοβλαστική αντίδραση, η οποία δεν ανταποκρίνεται σε θεραπευτική αγωγή με φυλλικό οξύ ή B₁₂.

Η καταστολή του μυελού των οστών υποχωρεί, ωστόσο, με τη διακοπή της θεραπείας. Η υδροξυκαρβαμίδη μπορεί να μειώσει την πλασματική κάθαρση του σιδήρου και τη χρησιμοποίησή του από τα ερυθροκύτταρα. Εν τούτοις δεν φαίνεται να μεταβάλλει τη διάρκεια ζωής των ερυθρών αιμοσφαιρίων.

Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος

Αντιδράσεις υπερευαισθησίας Υψηλός πυρετός (>39°C) που απαιτήσε νοσηλεία σε ορισμένες περιπτώσεις έχει αναφερθεί ταυτόχρονα με γαστρεντερικές, πνευμονικές, μυοσκελετικές, ηπατοχολικές, δερματολογικές ή καρδιαγγειακές εκδηλώσεις. Η εμφάνιση σημειώθηκε συνήθως εντός 6 εβδομάδων από την έναρξη και υποχώρησε αμέσως μετά τη διακοπή της υδροξυκαρβαμίδης. Κατά την επαναχορήγηση ο πυρετός επανεμφανίστηκε εντός 24 ωρών.

Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης

Έχουν παρατηρηθεί περιπτώσεις υπονατριάμιας κατά την επίβλεψη μετά την κυκλοφορία.

Διαταραχές του γαστρεντερικού

Σοβαρής μορφής γαστρικές διαταραχές (ναυτία, έμετος, ανορεξία) που προκαλούνται από συνδυασμό υδροξυκαρβαμίδης και ακτινοθεραπείας, μπορεί συνήθως να ελεγχθούν με παροδική διακοπή της χορήγησης της υδροξυκαρβαμίδης.

Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού

Η υδροξυκαρβαμίδη μπορεί να επιδεινώσει τη φλεγμονή των βλεννογόνων από ακτινοβολία. Μπορεί να προκαλέσει επανεμφάνιση ερυθήματος και υπερμελάγχρωσης σε ιστούς που έχουν υποβληθεί προηγουμένως ακτινοθεραπεία.

Μετά από μακροχρόνια καθημερινή θεραπεία συντήρησης με υδροξυκαρβαμίδη, έχουν παρατηρηθεί ερύθημα, ατροφία του δέρματος και των νυχιών, απολέπιση του δέρματος, ιώδεις βλατίδες, αλωπεκία, δερματικές αλλοιώσεις τύπου δερματομυοσίτιδας, ακτινική υπερκεράτωση, έλκος του δέρματος (ειδικά έλκος της κνήμης), δερματική αγγειίτιδα, κνησμός, υπέρχρωση του δέρματος και των νυχιών και ξηροδερμία.

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 υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες (βλ. παρακάτω για λεπτομέρειες).

Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων
Μεσογείων 284
GR-15562 Χολαργός, Αθήνα
Τηλ: + 30 21 32040380/337
Φαξ: + 30 21 06549585
Ιστότοπος: <http://www.eof.gr>

4.9 Υπερδοσολογία

Σε ασθενείς που έλαβαν υδροξυκαρβαμίδη σε δόσεις αρκετές φορές μεγαλύτερες από τη συνιστώμενη δόση, παρατηρήθηκαν οξεία συμπτώματα από το δέρμα και τους βλεννογόνους. Επίσης παρατηρήθηκαν άλγος, ερύθημα ιώδους χρώματος, οίδημα στις παλάμες και στα πέλματα με επακόλουθη απολέπιση των χεριών και των ποδιών, δριμεία γενικευμένη υπέρχρωση του δέρματος και στοματίτιδα.

Η άμεση θεραπεία περιλαμβάνει πλύση στομάχου με επακόλουθη υποστηρικτική φροντίδα και παρακολούθηση του αιματοποιητικού συστήματος.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: άλλοι αντινεοπλασματικοί παράγοντες, κωδικός ATC: L01XX05

Μηχανισμός δράσης

Ο ακριβής μηχανισμός δράσης της υδροξυκαρβαμίδης είναι άγνωστος. Η σημαντικότερη δράση της υδροξυκαρβαμίδης φαίνεται να είναι ο αποκλεισμός του συστήματος της ριβονουκλεοτιδικής αναγωγής με αποτέλεσμα την αναστολή της σύνθεσης του DNA. Κυτταρική αντοχή προξενείται συνήθως με την αύξηση των επιπέδων της ριβονουκλεοτιδικής αναγωγής ως αποτέλεσμα γονιδιακής ενίσχυσης.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Απορρόφηση

Οι φαρμακοκινητικές πληροφορίες είναι περιορισμένες. Η υδροξυκαρβαμίδη απορροφάται καλά και η βιοδιαθεσιμότητα μετά από χορήγηση από το στόμα είναι πλήρης. Μετά από χορήγηση από το στόμα οι μέγιστες συγκεντρώσεις στο πλάσμα επιτυγχάνονται εντός περίπου 0,5 ως 2 ωρών.

Κατανομή

Η υδροξυκαρβαμίδη διαπερνά τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό.

Βιομετασχηματισμός

Ο μεταβολισμός της υδροξυκαρβαμίδης δεν έχει μελετηθεί πολύ καλά στον άνθρωπο.

Αποβολή

Η υδροξυκαρβαμίδη αποβάλλεται εν μέρει μέσω νεφρικής απέκκρισης. Το ποσοστό της αποβολής της υδροξυκαρβαμίδης που επιτυγχάνεται μέσω αυτής της οδού αποβολής είναι ασαφές, καθώς η χορηγούμενη δόση έχει ανακτηθεί στα ούρα σε κλάσματα που κυμαίνονται από 9 ως 95 %.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Τοξικότητα επαναλαμβανόμενων δόσεων

Βλάβες του μυελού των οστών, λεμφοειδής ατροφία στο σπλήνα και εκφυλιστικές αλλοιώσεις στο επιθήλιο του λεπτού και παχέος εντέρου είναι οι τοξικές επιδράσεις που έχουν παρατηρηθεί σε μελέτες που πραγματοποιήθηκαν σε πειραματόζωα. Ο δυνητικός κίνδυνος ανάλογων επιδράσεων στον άνθρωπο πρέπει να ληφθεί υπόψη.

Αναπαραγωγική τοξικότητα

Τερατογόνος δράση της υδροξυκαρβαμίδης έχει καταδειχθεί σε πολλά είδη συμπεριλαμβανομένων των επιμύων, των ποντικών και των κονίκλων. Το ευρύ φάσμα τερατογόνων επιδράσεων κυμαίνεται από θάνατο μεγάλου ποσοστού εμβρύων μέχρι παραμορφώσεις άκρων, νευρικές ανωμαλίες και επιδράσεις στη συμπεριφορά.

Επιπλέον, η υδροξυκαρβαμίδα επηρέασε την σπερματογένεση και την κινητικότητα των σπερματοζωαρίων σε ποντικούς κατόπιν επαναληπτικής χορήγησης.

Γονοτοξικότητα

Η υδροξυκαρβαμίδα έχει επιδείξει γονοτοξικές ιδιότητες σε συμβατικά συστήματα δοκιμών.

Καρκινογένεση

Τα προκλινικά στοιχεία σχετικά με την ενδεχόμενη καρκινογόνο δράση της υδροξυκαρβαμίδης είναι ελάχιστα. Μια μελέτη διάρκειας 12 μηνών που πραγματοποιήθηκε σε ποντικούς και στην οποία μελετήθηκε η εμφάνιση όγκων στους πνεύμονες δεν έδειξε ενδεχόμενη καρκινογόνο δράση της υδροξυκαρβαμίδης.

6 ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Περιεχόμενο καψακίου: κιτρικό άλας του ασβεστίου, όξινο κιτρικό νάτριο, στεατικό μαγνήσιο, μονοϋδρική λακτόζη

Κέλυφος καψακίου: διοξείδιο του τιτανίου (E 171), ζελατίνη

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

4 χρόνια

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την φύλαξη του προϊόντος

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 25 °C.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Τα καψάκια διατίθενται σε συσκευασίες κυψέλης από Al και PVC/PVDC που έχουν καταστεί αδιαφανείς με διοξείδιο του τιτανίου.

Διαθέσιμες συσκευασίες: κουτιά των 50 και 100 καψακίων.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

Πρέπει να λαμβάνονται υπόψη οι διαδικασίες σωστού χειρισμού και απόρριψης των αντικαρκινικών φαρμακευτικών προϊόντων.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

medac
Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH
Theaterstr. 6
22880 Wedel
Γερμανία

8. ΑΡΙΘΜΟΣ (ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

5921/26-1-2011

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 28 Μάιος 2001
Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 26 Ιανουάριος 2011

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Δεκέμβριος 2021