

ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Xromi 100 mg/ml solución oral

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Un mililitro de solución contiene 100 mg de hidroxycarbamida.

Excipiente(s) con efecto conocido

Un mililitro de solución contiene 0,5 mg de hidroxibenzoato de metilo.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución oral.

Líquido viscoso, transparente, de incoloro a amarillo claro.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Xromi está indicado para la prevención de las complicaciones vaso-oclusivas de la anemia falciforme en pacientes mayores de 9 meses de edad.

4.2 Posología y forma de administración

El tratamiento con hidroxycarbamida debe supervisarlo un médico u otro profesional sanitario con experiencia en el tratamiento de pacientes con anemia falciforme.

Posología

La posología se debe basar en el peso corporal del paciente (kg).

La dosis inicial habitual de hidroxycarbamida es de 15 mg/kg al día y la dosis de mantenimiento habitual es de 20-25 mg/kg/día. La dosis máxima es de 35 mg/kg al día. Se debe vigilar el hemograma completo con fórmula leucocitaria y el recuento de reticulocitos una vez al mes durante los dos primeros meses después del inicio del tratamiento.

El objetivo debe ser un recuento absoluto de neutrófilos de 1 500-4 000/ μ l, manteniendo el recuento de plaquetas > 80 000/ μ l. Si se produce neutropenia o trombocitopenia, se debe suspender temporalmente la administración de hidroxycarbamida y vigilar semanalmente el hemograma completo con fórmula leucocitaria. Cuando se hayan restablecido los recuentos sanguíneos, se deberá reinstaurar la hidroxycarbamida en una dosis 5 mg/kg al día inferior a la dosis administrada antes de la aparición de las citopenias.

Si está justificado aumentar la dosis basándose en los datos clínicos y analíticos, se adoptarán las medidas siguientes:

- La dosis se aumentará en incrementos de 5 mg/kg al día cada 8 semanas.
- Se continuará con el aumento de la dosis hasta lograr una mielodepresión leve (recuento absoluto de neutrófilos de entre 1 500/ μ l y 4 000/ μ l), hasta un máximo de 35 mg/kg al día.
- Se vigilará el hemograma completo con fórmula leucocitaria y recuento de reticulocitos al menos cada 4 semanas al ajustar la dosis.

Una vez establecida la dosis máxima tolerada, la vigilancia de la seguridad mediante análisis en laboratorio clínico incluirá un hemograma completo con fórmula leucocitaria, un recuento de reticulocitos y un recuento de plaquetas cada 2-3 meses.

Se deben vigilar los valores de eritrocitos, de volumen corpuscular medio (VCM) y de hemoglobina fetal (HbF) en busca de signos de respuesta analítica constante o progresiva. Sin embargo, la ausencia de un aumento del VCM, de la HbF o de ambos no es una indicación para suspender el tratamiento si el paciente responde clínicamente (p. ej., disminución de la incidencia de dolor u hospitalización).

La respuesta clínica al tratamiento con hidroxycarbamida puede tardar 3-6 meses, por lo que se requiere una prueba de 6 meses con la dosis máxima tolerada antes de considerar la interrupción por fracaso del tratamiento (debido a falta de cumplimiento con o de respuesta al tratamiento).

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

Los pacientes de edad avanzada pueden ser más sensibles a los efectos mielodepresores de la hidroxycarbamida y pueden requerir una pauta posológica más baja.

Insuficiencia renal

Dado que la excreción renal es una vía de eliminación, se debe considerar la reducción de la dosis de hidroxycarbamida en pacientes con insuficiencia renal. En pacientes con un aclaramiento de creatinina (CrCl) ≤ 60 ml/min, la dosis inicial de hidroxycarbamida debe reducirse en un 50 %. En estos pacientes se recomienda una vigilancia estrecha de los parámetros sanguíneos (ver sección 4.4). No se debe administrar hidroxycarbamida a pacientes con insuficiencia renal grave ($\text{CrCl} < 30$ ml/min) (ver las secciones 4.3, 4.4 y 5.2).

Insuficiencia hepática

No hay datos que respalden ajustes específicos de la dosis en pacientes con insuficiencia hepática. En estos pacientes se recomienda una vigilancia estrecha de los parámetros sanguíneos. Debido a consideraciones relativas a la seguridad, la hidroxycarbamida está contraindicada en pacientes con insuficiencia hepática grave (ver las secciones 4.3 y 4.4).

Niños menores de 9 meses

No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de la hidroxycarbamida en niños desde el nacimiento hasta los 9 meses de edad.

Forma de administración

Xromi se administra por vía oral.

Se proporcionan dos jeringas dosificadoras (una 3 ml y una 10 ml) para la medición exacta de la dosis prescrita de la solución oral. Se recomienda que el profesional sanitario indique al paciente o a su cuidador qué jeringa debe utilizar para asegurarse de que se administra el volumen correcto.

La jeringa más pequeña, de 3 ml, graduada entre 0,5 ml y 3 ml, sirve para medir dosis inferiores o iguales a 3 ml. Esta jeringa debe recomendarse para dosis inferiores o iguales a 3 ml (cada graduación de 0,1 ml contiene 10 mg de hidroxycarbamida).

La jeringa más grande, de 10 ml, graduada entre 1 ml y 10 ml, sirve para medir dosis mayores de 3 ml. Esta jeringa debe recomendarse para dosis mayores de 3 ml (cada graduación de 0,5 ml contiene 50 mg de hidroxycarbamida).

En adultos sin dificultades para tragar, las formulaciones orales sólidas pueden ser más adecuadas y cómodas.

Xromi puede tomarse con o después de las comidas a cualquier hora del día, pero los pacientes deben normalizar la forma de administración y la hora del día a la que se produce.

Para facilitar la administración exacta y uniforme de la dosis en el estómago, se debe beber agua después de cada dosis de Xromi.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
Insuficiencia hepática grave (clase C de Child-Pugh).
Insuficiencia renal grave (CrCl < 30 ml/min).
Intervalos tóxicos de mielodepresión según se describe en la sección 4.2.
Lactancia (ver sección 4.6).
Embarazo (ver sección 4.6).
Medicamentos antirretrovíricos concomitantes para la infección por VIH (ver las secciones 4.4 y 4.5).

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Depresión de la actividad de la médula ósea

Se debe determinar el estado completo de la sangre, incluido un examen de la médula ósea, si está indicado, así como la función renal y hepática, antes del tratamiento y repetidamente durante el mismo. Si la función de la médula ósea está deprimida, no se debe iniciar el tratamiento con hidroxycarbamida.

Se debe vigilar periódicamente el hemograma completo con fórmula leucocitaria, el recuento de reticulocitos y el recuento de plaquetas (ver sección 4.2).

La hidroxycarbamida puede producir depresión de la actividad de la médula ósea; la leucopenia suele ser su primera manifestación y la más frecuente. La trombocitopenia y la anemia son menos frecuentes y rara vez se observan sin una leucopenia previa. La depresión de la actividad de la médula ósea es más probable en los pacientes que han recibido previamente radioterapia o medicamentos quimioterapéuticos citotóxicos antineoplásicos; la hidroxycarbamida debe utilizarse con precaución en estos pacientes. La recuperación de la mielodepresión es rápida cuando se interrumpe el tratamiento con hidroxycarbamida.

El tratamiento con hidroxycarbamida se puede reiniciar con una dosis más baja (ver sección 4.2).

La anemia grave se debe corregir con reposición de sangre total antes de iniciar el tratamiento con hidroxycarbamida. Si aparece anemia durante el tratamiento, debe corregirse sin interrumpir el tratamiento con hidroxycarbamida. Anomalías eritrocíticas; la eritropoyesis megaloblástica, que remite espontáneamente, se suele observar al principio del tratamiento con hidroxycarbamida. La alteración morfológica recuerda a la anemia perniciosa, pero no está relacionada con la carencia de vitamina B₁₂ ni de ácido fólico. La macrocitosis puede enmascarar el desarrollo fortuito de carencia de ácido fólico; se recomiendan determinaciones periódicas del ácido fólico sérico. La hidroxycarbamida también puede retrasar el aclaramiento plasmático del hierro y reducir la tasa de utilización del hierro por parte de los eritrocitos, pero no parece alterar el tiempo de supervivencia de los eritrocitos.

Otras

Los pacientes que hayan recibido radioterapia en el pasado pueden presentar una exacerbación del eritema postirradiación cuando se administra hidroxycarbamida.

Insuficiencia renal y hepática

La hidroxycarbamida se debe utilizar con precaución en pacientes con disfunción renal importante.

La hidroxycarbamida puede causar hepatotoxicidad, por lo que se deben vigilar las pruebas funcionales hepáticas durante el tratamiento.

Se debe vigilar estrechamente los parámetros sanguíneos de insuficiencia renal y hepática y suspender la hidroxycarbamida en caso necesario. Si procede, se reanudará la administración de hidroxycarbamida en una dosis más baja.

Pacientes con infección por VIH

La hidroxycarbamida no se debe utilizar en combinación con antirretrovíricos para tratar la infección por VIH y puede causar fracaso terapéutico y reacciones adversas (en algunos casos mortales) en pacientes infectados por el VIH (ver las secciones 4.3 y 4.5).

Leucemia secundaria y cáncer de piel

En pacientes tratados a largo plazo con hidroxycarbamida por trastornos mieloproliferativos, tales como policitemia, se ha notificado leucemia secundaria. Se desconoce si este efecto leucemógeno es secundario a la hidroxycarbamida o se asocia a la enfermedad subyacente del paciente. Se ha notificado cáncer de piel en pacientes tratados a largo plazo con hidroxycarbamida. Se debe aconsejar a los pacientes que se protejan la piel de la exposición solar. Además, los pacientes deberán realizarse una autoinspección de la piel durante el tratamiento y después de suspender el tratamiento con hidroxycarbamida y someterse a un cribado de neoplasias malignas secundarias durante las visitas de seguimiento periódicas.

Toxicidad vasculítica cutánea

Se ha observado toxicidad vasculítica cutánea, tal como úlceras vasculíticas y gangrena, en pacientes con trastornos mieloproliferativos durante el tratamiento con hidroxycarbamida. El riesgo de toxicidad vasculítica aumenta en los pacientes que reciben tratamiento previo o concomitante con interferón. La distribución digital de estas úlceras vasculíticas y la evolución clínica progresiva de la insuficiencia venosa periférica que provoca infarto digital o gangrena fueron claramente diferentes de las úlceras cutáneas típicas que se suelen describir con la hidroxycarbamida. Debido a los resultados clínicos potencialmente graves de las úlceras vasculíticas cutáneas notificadas en pacientes con enfermedad mieloproliferativa, se deberá suspender la administración de hidroxycarbamida si aparecen úlceras vasculíticas cutáneas.

Vacunas

El uso concomitante de hidroxycarbamida con una vacuna de virus vivos puede potenciar la replicación del virus de la vacuna o aumentar algunas de las reacciones adversas del virus de la vacuna porque la hidroxycarbamida puede suprimir los mecanismos de defensa normales. La vacunación con una vacuna de microorganismos vivos en un paciente tratado con hidroxycarbamida puede conllevar una infección grave. La respuesta de anticuerpos del paciente a las vacunas puede disminuir. Se debe evitar el uso de vacunas de microorganismos vivos durante el tratamiento y durante al menos seis meses después de finalizar el tratamiento y solicitar asesoramiento individual a un especialista (ver sección 4.5).

Úlceras en las piernas

En pacientes con úlceras en las piernas, la hidroxycarbamida se debe utilizar con precaución. Las úlceras en las piernas son una complicación frecuente de la anemia falciforme, pero también se han notificado en pacientes tratados con hidroxycarbamida.

Carcinogenicidad

La hidroxycarbamida es inequívocamente genotóxica en una amplia variedad de sistemas de ensayo. Se presupone que la hidroxycarbamida es un carcinógeno transespecie (ver sección 5.3).

Manipulación segura de la solución

Los padres y los cuidadores deben evitar el contacto de la hidroxycarbamida con la piel o las mucosas. Si la solución entra en contacto con la piel o las mucosas, estas se deben lavar inmediata y abundantemente con agua y jabón (ver sección 6.6).

Excipientes

Este medicamento contiene parahidroxibenzoato de metilo (E218), que puede causar reacciones alérgicas (posiblemente retardadas).

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

La actividad mielodepresora se puede potenciar con la radioterapia o el tratamiento citotóxico previos o concomitantes.

El uso concomitante de hidroxycarbamida y otros medicamentos mielodepresores o radioterapia puede aumentar la depresión de la actividad de la médula ósea, los trastornos digestivos o la mucositis. Un eritema causado por la radioterapia se puede agravar por la hidroxycarbamida.

Los pacientes no deben recibir tratamiento simultáneo con hidroxycarbamida ni con antirretrovíricos (ver las secciones 4.3 y 4.4).

Se han producido pancreatitis mortal y no mortal en pacientes infectados por el VIH durante el tratamiento con hidroxycarbamida y didanosina, con o sin estavudina.

Durante la vigilancia poscomercialización se notificaron hepatotoxicidad e insuficiencia hepática con resultado de muerte en pacientes infectados por el VIH tratados con hidroxycarbamida y otros antirretrovíricos. Los acontecimientos hepáticos mortales se notificaron con mayor frecuencia en pacientes tratados con la combinación de hidroxycarbamida, didanosina y estavudina.

Se ha notificado neuropatía periférica, que fue grave en algunos casos, en pacientes infectados por el VIH tratados con hidroxycarbamida en combinación con antirretrovíricos, incluida la didanosina, con o sin estavudina (ver sección 4.4).

Los pacientes tratados con hidroxycarbamida en combinación con didanosina, estavudina e indinavir presentaron una mediana de reducción de los linfocitos CD4 de aproximadamente 100/mm³.

Los estudios han demostrado que existe una interferencia analítica de la hidroxycarbamida con las enzimas (ureasa, uricasa y lactato-deshidrogenasa) utilizadas en la determinación de la urea, el ácido úrico y el ácido láctico, lo que hace que se obtengan resultados falsamente elevados en los pacientes tratados con hidroxycarbamida.

Vacunas

El uso concomitante de vacunas de microorganismos vivos aumenta el riesgo de infecciones graves o mortales. No se recomienda el uso de vacunas de microorganismos vivos en pacientes inmunodeprimidos.

El uso concomitante de hidroxycarbamida con una vacuna de virus vivos puede potenciar la replicación del virus de la vacuna y/o puede aumentar la reacción adversa del virus de la vacuna debido a que el tratamiento con hidroxycarbamida puede suprimir los mecanismos de defensa normales. La vacunación con una vacuna de microorganismos vivos en un paciente tratado con hidroxycarbamida puede causar infecciones graves. Generalmente, la respuesta de anticuerpos del paciente a las vacunas puede disminuir. El tratamiento con hidroxycarbamida e inmunización concomitante con vacunas de virus vivos solo se debe realizar si los beneficios son claramente mayores que los posibles riesgos (ver sección 4.4).

Se ha observado toxicidad vasculítica cutánea, tal como úlceras vasculíticas y gangrena, en pacientes con trastornos mieloproliferativos durante el tratamiento con hidroxycarbamida. Estos efectos tóxicos vasculíticos se notificaron con mayor frecuencia en pacientes con antecedentes de tratamiento con interferón o que estaban recibiendo dicho tratamiento (ver sección 4.4).

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil/anticoncepción en hombres y mujeres

Los medicamentos que afectan a la síntesis de ADN, como la hidroxycarbamida, pueden ser principios activos mutagénicos potentes. Esta posibilidad se debe tener en cuenta detenidamente antes de administrar este medicamento a pacientes (tanto hombres como mujeres) que puedan plantearse la concepción.

Se debe aconsejar a los pacientes de ambos sexos que utilicen métodos anticonceptivos antes, durante y después del tratamiento con hidroxycarbamida. La duración recomendada de la anticoncepción en pacientes de sexo masculino y de sexo femenino una vez finalizado el tratamiento con hidroxycarbamida debe ser de 3 y 6 meses, respectivamente.

Embarazo

Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3). Se debe informar a las pacientes tratadas con hidroxycarbamida de los riesgos para el feto.

Los datos sobre el uso de hidroxycarbamida en mujeres embarazadas son escasos.

La hidroxycarbamida puede causar daño fetal cuando se administra a mujeres embarazadas. Por tanto, no se debe administrar a pacientes embarazadas.

Las pacientes tratadas con hidroxycarbamida que deseen concebir deberán interrumpir el tratamiento entre 3 y 6 meses antes del embarazo, si es posible.

Se deberá indicar a la paciente que se ponga inmediatamente en contacto con un médico en caso de sospecha de embarazo.

Lactancia

La hidroxycarbamida se excreta en la leche materna. Dada la posibilidad de que se produzcan reacciones adversas graves en lactantes, se debe interrumpir la lactancia durante el tratamiento con hidroxycarbamida.

Fertilidad

El tratamiento puede afectar a la fertilidad de los hombres. Se han observado casos reversibles muy frecuentes de oligospermia y azoospermia en los hombres, aunque estos trastornos también se asocian a la enfermedad subyacente. Se ha observado alteración de la fertilidad en ratas macho (ver sección 5.3).

Los profesionales sanitarios deben informar a los pacientes masculinos de la posibilidad de la conservación (crioconservación) de espermatozoides antes del inicio del tratamiento.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de la hidroxycarbamida sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es pequeña. Se debe recomendar a los pacientes que no conduzcan ni utilicen máquinas si experimentan mareos durante el tratamiento con hidroxycarbamida.

4.8 Reacciones adversas

El perfil de seguridad de la hidroxycarbamida en la anemia falciforme se ha establecido a partir de estudios clínicos y se ha confirmado con estudios de cohortes a largo plazo en los que participaron hasta 1935 adultos y niños de más de 9 meses de edad.

Resumen del perfil de seguridad

La depresión de la actividad de la médula ósea es el principal efecto tóxico de la hidroxycarbamida y está relacionada con la dosis. Con dosis más bajas se notifican con frecuencia citopenias leves, transitorias y reversibles en pacientes con anemia falciforme, lo cual es previsible teniendo en cuenta las características farmacológicas de la hidroxycarbamida.

La hidroxycarbamida afecta a la espermatogénesis, por lo que la oligospermia y la azoospermia son muy frecuentes.

Otros efectos adversos notificados con frecuencia son náuseas, estreñimiento, cefalea y mareo.

Después de varios años de tratamiento de mantenimiento diario a largo plazo, se tiende a producir reacciones adversas que afectan a la piel y al tejido subcutáneo, tales como oscurecimiento de los lechos ungueales, sequedad de piel, úlceras cutáneas y alopecia. Raramente se han notificado úlceras en las piernas y, muy raramente, lupus eritematoso sistémico.

También existe un riesgo grave de leucemia y, en las personas de edad avanzada, de cáncer de piel, aunque se desconoce su frecuencia.

Tabla de reacciones adversas

La lista se presenta según la clasificación por órganos y sistemas de MedDRA, término preferente de MedDRA y frecuencia utilizando las siguientes categorías: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1\ 000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1\ 000$), muy raras ($< 1/10\ 000$) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Tabla 1: Reacciones adversas

Clasificación por órganos y sistemas	Frecuencia	Reacción adversa
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl quistes y pólipos)	Frecuencia no conocida	Leucemia, cáncer de piel (en pacientes de edad avanzada)
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Muy frecuentes	Depresión de la actividad de la médula ósea, incluida neutropenia ($< 1\ 500/\mu\text{l}$), reticulocitopenia ($< 8\ 000/\mu\text{l}$), macrocitosis
	Frecuentes	Trombocitopenia ($< 8\ 000/\mu\text{l}$), anemia (hemoglobina $< 4,5$ g/dl)
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Frecuencia no conocida	Aumento de peso, carencia de vitamina D
Trastornos del sistema nervioso	Frecuentes	Cefalea, mareo
Trastornos vasculares	Frecuencia no conocida	Hemorragia
Trastornos gastrointestinales	Frecuentes	Náuseas, estreñimiento
	Poco frecuentes	Estomatitis, diarrea, vómitos
	Frecuencia no conocida	Trastornos gastrointestinales, úlcera gastroduodenal, hipomagnesemia grave
Trastornos hepatobiliares	Poco frecuentes	Aumento de las enzimas hepáticas, hepatotoxicidad
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Frecuentes	Úlcera cutánea, hiperpigmentación oral, ungueal y cutánea, sequedad de la piel, alopecia
	Poco frecuentes	Erupción cutánea
	Raras	Úlceras en las piernas
	Muy raras	Lupus eritematoso sistémico y cutáneo
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Muy frecuentes	Oligospermia, azoospermia
	Frecuencia no conocida	Amenorrea
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Frecuencia no conocida	Fiebre

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

En caso de depresión de la actividad de la médula ósea, la recuperación hematológica se suele producir en las dos semanas siguientes a la retirada de la hidroxycarbamida. Se recomienda un ajuste gradual de la dosis para evitar una depresión más intensa de la médula ósea (ver sección 4.2).

La macrocitosis causada por la hidroxycarbamida no depende de la vitamina B₁₂ ni del ácido fólico. La anemia observada habitualmente se ha debido principalmente a una infección por parvovirus, secuestro esplénico o hepático, insuficiencia renal.

El aumento de peso observado durante el tratamiento con hidroxycarbamida puede ser un efecto de la mejoría del estado general.

La oligospermia y la azoospermia causadas por la hidroxycarbamida suelen ser reversibles, pero se deben tener en cuenta si se desea tener hijos (ver sección 5.3). Estos trastornos también se asocian a la enfermedad subyacente.

Población pediátrica

Se espera que la frecuencia, el tipo y la gravedad de las reacciones adversas en los niños sean similares a los de los adultos.

Los datos de un estudio de observación (ESCOR-T-HU) de la hidroxycarbamida en un amplio grupo de pacientes (n=1 906) con anemia falciforme mostraron que los pacientes de 2 a 10 años tenían mayor riesgo de neutropenia y menor riesgo de piel seca, alopecia, cefalea y anemia. Los pacientes de 10 a 18 años tenían menor riesgo de piel seca, úlceras cutáneas, alopecia, aumento de peso y anemia en comparación con los adultos.

Los datos de seguridad en niños menores de 2 años son escasos. El ensayo BABY HUG, un estudio de fase III doble ciego, multicéntrico, aleatorizado y controlado en lactantes de 9 a 18 meses, comparó la hidroxycarbamida a dosis moderadas fijas de 20 mg/kg/día con placebo (Wang et al. 2011). La neutropenia de leve a moderada (recuento absoluto de neutrófilos [ANC] 500-1 249/μl), se produjo con mayor frecuencia en el grupo de hidroxycarbamida; 107 veces en 45 participantes frente a 34 veces en 18 participantes en el grupo placebo. La neutropenia recurrente o persistente dio lugar a nueve disminuciones de la dosis a largo plazo (a 17,5 mg/kg al día) en el grupo de hidroxycarbamida y cinco en el de placebo (p=0,20). Los lactantes tratados con hidroxycarbamida no presentaron diferencias significativas respecto a los que recibieron placebo en las tasas de neutropenia grave (ANC < 500/μl), trombocitopenia (recuento de plaquetas < 80 000/μl), anemia (hemoglobina < 7 g/dl), reticulocitopenia (recuento absoluto de reticulocitos < 80 000/μl) o resultados anómalos en la prueba de la función hepática (alanina aminotransferasa > 150 unidades/l o bilirrubina > 10 mg/dl).

La seguridad de Xromi se ha evaluado en 32 niños de entre 9 meses y 18 años con anemia falciforme en un estudio de un solo brazo, abierto, prospectivo, multicéntrico, farmacocinético, de seguridad y eficacia (estudio HUPK). El número total de acontecimientos adversos relacionados con la hidroxycarbamida fue de 28 (8,3 %) en 9 (28 %) pacientes. Predominó la toxicidad hematológica con 21 informes (75 %) de citopenias y después los trastornos cutáneos y subcutáneos (5 informes; 18 %). En el grupo de edad de 9 meses a 2 años se produjeron 19 acontecimientos relacionados (29,2 %), una proporción mayor en comparación con el grupo de 2 a 6 años (5 acontecimientos; 3,4 %) y el grupo de 6 a 16 años (4 acontecimientos; 3,2 %). Las citopenias notificadas fueron típicamente aisladas, transitorias y benignas.

Actualmente se desconoce la seguridad a largo plazo de la hidroxycarbamida iniciada en niños menores de 2 años.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del [sistema nacional de notificación](#) incluido en el [Apéndice V](#).

4.9 Sobredosis

Síntomas

Se ha notificado toxicidad mucocutánea aguda en pacientes tratados con hidroxycarbamida en dosis varias veces superiores a las recomendadas. Se observaron dolor, eritema violeta, edema en palmas de

las manos y plantas de los pies seguido de descamación de manos y pies, hiperpigmentación generalizada intensa de la piel y estomatitis aguda grave.

En pacientes con anemia falciforme, se notificó depresión grave de la médula ósea en casos aislados de sobredosis de hidroxycarbamida con entre 2 y 10 veces la dosis prescrita (hasta 8,57 veces la dosis máxima recomendada de 35 mg/kg/día). Se recomienda vigilar el hemograma durante varias semanas después de una sobredosis, dado que la recuperación puede retrasarse.

Tratamiento

El tratamiento inmediato consiste en lavado gástrico, seguido de tratamiento complementario del sistema cardiorrespiratorio en caso necesario. Se deben vigilar las constantes vitales, la bioquímica sanguínea y urinaria, las funciones renal y hepática, así como el hemograma completo de los pacientes durante al menos 3 semanas. Pueden ser necesarios periodos de vigilancia más largos. Si es necesario, se debe transfundir sangre.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Antineoplásicos, otros agentes antineoplásicos, código ATC: L01XX05.

Mecanismo de acción

La hidroxycarbamida es un antineoplásico activo por vía oral.

Aunque todavía no se ha definido claramente el mecanismo de acción, la hidroxycarbamida parece actuar interfiriendo en la síntesis de ADN actuando como inhibidor de la ribonucleótido-reductasa, sin interferir en la síntesis de ácido ribonucleico ni de proteínas.

Uno de los mecanismos por los que actúa la hidroxycarbamida es la elevación de las concentraciones de HbF en pacientes con anemia falciforme. La HbF interfiere en la polimerización de la HbS (hemoglobina falciforme) y, por tanto, impide la formación de eritrocitos falciformes. En todos los estudios clínicos se observó un aumento significativo de la HbF con respecto al valor basal después del uso de hidroxycarbamida.

Recientemente se ha demostrado que la hidroxycarbamida se asocia a la generación de óxido nítrico, lo que indica que el óxido nítrico estimula la producción de guanina-monofosfatasa cíclica (GMPc), que a su vez activa una proteincinasa y aumenta la producción de HbF. Otros efectos farmacológicos conocidos de la hidroxycarbamida que pueden contribuir a sus efectos beneficiosos en la anemia falciforme son disminución de los neutrófilos, mejoría de la deformabilidad de las células falciformes y alteración de la adherencia de los eritrocitos al endotelio.

Eficacia clínica y seguridad

Las pruebas de la eficacia de la hidroxycarbamida para reducir las complicaciones vaso-oclusivas de la anemia falciforme en niños mayores de 9 meses proceden de cinco estudios aleatorizados controlados (Charache *et al.* 1995 [estudio MSH]; Jain *et al.* 2012, Ferster *et al.* 1996; Ware *et al.* 2015 [TWITCH] Wang *et al.* 2011 [BABY HUG]). Además, los resultados de estos estudios fundamentales están respaldados por estudios observacionales, que incluyen un cierto seguimiento a largo plazo.

Estudio multicéntrico de la hidroxycarbamida en la anemia falciforme (MSH)

El estudio MSH fue un ensayo multicéntrico, aleatorizado y con enmascaramiento doble en el que se comparó la hidroxycarbamida con un placebo en adultos con anemia falciforme (solo el genotipo HbSS) con el objetivo de reducir la frecuencia de las crisis de dolor. Se aleatorizó a un total de 299 participantes, 152 a la hidroxycarbamida y 147 a un placebo de aspecto similar. El tratamiento con hidroxycarbamida se inició con una dosis baja (15 mg/kg al día) y se aumentó a intervalos de 12 semanas en 5 mg/kg al día hasta alcanzar una depresión de la actividad de la médula ósea leve, basada en neutropenia o trombocitopenia. Una vez restablecido el hemograma, se reanudó el tratamiento con 2,5 mg/kg al día menos que la dosis tóxica. Se observó una diferencia estadísticamente significativa entre el grupo de la hidroxycarbamida y el grupo del placebo en la tasa media anual de crisis (todas las crisis), con una diferencia media de -2,80 (IC del 95 %

de -4,74 a -0,86) ($p = 0,005$), y para las crisis con necesidad de hospitalización, con una diferencia media de -1,50 (IC del 95 % de -2,58 a -0,42) ($p = 0,007$).

El estudio también mostró un aumento de la mediana del tiempo desde el inicio del tratamiento hasta la primera crisis dolorosa (2,76 meses en el grupo de la hidroxycarbamida en comparación con 1,35 meses con el placebo [$p = 0,014$]), una segunda crisis dolorosa (6,58 meses en el grupo de la hidroxycarbamida en comparación con 4,13 meses con el placebo [$p < 0,0024$]) y una tercera crisis dolorosa (11,9 meses en el grupo de la hidroxycarbamida en comparación con 7,04 meses con el placebo [$p = 0,0002$]).

También las tasas de síndrome torácico agudo disminuyeron en los pacientes tratados con hidroxycarbamida en comparación con los que recibieron el placebo; RR 0,44 (IC del 95 % de 0,28 a 0,68) ($p < 0,001$). Se observaron disminuciones similares de las tasas de transfusiones de sangre, un marcador indirecto de enfermedad potencialmente mortal. La hidroxycarbamida no redujo las tasas de secuestro hepático o esplénico en comparación con el placebo.

En consonancia con el mecanismo de acción de la hidroxycarbamida, el estudio MSH también mostró un aumento estadísticamente significativo de los niveles de HbF (diferencia media del 3,9 % [IC del 95 % de 2,69 a 5,11, $p < 0,0001$]) y de hemoglobina (diferencia media de 0,6 g/dl [IC del 95 % de 0,28 a 0,92, $p < 0,0014$]) y una disminución de los marcadores hemolíticos en los grupos tratados con hidroxycarbamida. El estudio MSH mostró un aumento de la toxicidad hematológica que obligó a reducir la dosis en el grupo de la hidroxycarbamida en comparación con el placebo, pero no se produjeron infecciones relacionadas con neutropenia ni episodios hemorrágicos debidos a trombocitopenia.

Población pediátrica

Comparación cruzada con placebo (Ferster et al. 1996)

Se realizó un estudio cruzado y aleatorizado en 25 niños y adultos jóvenes (intervalo de edad: de 2 a 22 años) con anemia falciforme homocigótica y manifestaciones clínicas graves (definidas como > 3 crisis vasooclusivas en el año previo a la entrada en el estudio y/o antecedentes de ictus, síndrome torácico agudo, crisis recurrentes sin intervalo libre o secuestro esplénico). La variable primaria del estudio fue el número y la duración de las hospitalizaciones. Se aleatorizó a los pacientes para recibir hidroxycarbamida primero durante 6 meses, seguida de placebo durante 6 meses, o placebo primero, seguido de hidroxycarbamida durante 6 meses. Se administró hidroxycarbamida en una dosis inicial de 20 mg/kg al día. La dosis se aumentó a 25 mg/kg al día si la variación de la HbF era < 2 % después de 2 meses. La dosis se redujo un 50 % por toxicidad medular.

En el estudio se notificó que 16 de 22 pacientes (73 %) no precisaron ninguna hospitalización por episodios dolorosos cuando recibieron hidroxycarbamida, en comparación con solo 3 de 22 (14 %) cuando recibieron el placebo. Además, se observó una reducción de la estancia hospitalaria media: 5,3 días en el grupo de la hidroxycarbamida y 15,2 días en el grupo del placebo. No se notificaron muertes en el estudio. Se notificaron un aumento de la HbF y una disminución del recuento absoluto de neutrófilos en el grupo de la hidroxycarbamida. De manera análoga, después de seis meses de tratamiento la hemoglobina y el VCM aumentaron significativamente, mientras que el recuento de plaquetas y los leucocitos disminuyeron significativamente en el grupo de la hidroxycarbamida. Los resultados de este estudio se presentan en las tablas 2 y 3 a continuación.

Tabla 2: Número de hospitalizaciones y número de días en el hospital por tratamiento (ambos periodos combinados) (Ferster et al., 1996)

	Hidroxycarbamida (n = 22)	Placebo (n = 22)
Número de hospitalizaciones		
0	16	3
1	2	13
2	3	2

	3	0	3
	4	1	0
	5	0	1
Número de días en el hospital			
0	16	3	
1-10	2	13	
> 10	4	6	
Intervalo	0-19	0-104	

Tabla 3: Valores hematológicos medios antes y después de 6 meses de tratamiento con hidroxycarbamida (Ferster et al., 1996)

	Antes del tratamiento con hidroxycarbamida (media ± DE)	Después del tratamiento con hidroxycarbamida (media ± DE)	Valor de p
Hemoglobina (Hb) (g/dl)	8,1 ± 0,75	8,5 ± 0,83	No significativo
VCM (fl)	85,2 ± 9,74	95,5 ± 11,57	< 0,001
Concentración media de hemoglobina corpuscular (CMHC) (%)	33,0 ± 2,08	32,3 ± 1,12	No significativo
Plaquetas (× 10⁹/l)	443,2 ± 189,1	386,7 ± 144,6	No significativo
Leucocitos (× 10⁹/l)	12,47 ± 4,58	8,9 ± 2,51	< 0,001
HbF (%)	4,65 ± 4,81	15,34 ± 11,3	< 0,001
Reticulocitos (%)	148,6 ± 53,8	102,7 ± 48,5	< 0,001

Hidroxycarbamida en dosis fijas bajas en niños con anemia falciforme (Jain et al. 2012)

En un estudio aleatorizado, con enmascaramiento doble y controlado con placebo realizado en un hospital terciario de la India, se aleatorizó a 60 niños (de 5-18 años) con tres o más transfusiones de sangre o crisis vasooclusivas con necesidad de hospitalización al año para recibir una dosis fija de 10 mg/mg al día de hidroxycarbamida (n = 30) o un placebo de aspecto similar (n = 30). La variable primaria fue la disminución de la frecuencia de crisis vaso-oclusivas por paciente y año. Las variables secundarias fueron la disminución de la frecuencia de transfusiones de sangre y hospitalizaciones y el aumento de las concentraciones de HbF.

Después de 18 meses de tratamiento, se observó una diferencia significativa en el número de crisis vaso-oclusivas entre el grupo de la hidroxycarbamida y el grupo del placebo, con una diferencia media de -9,60 (IC del 95 % de -10,86 a -8,34) (p < 0,00001). También hubo diferencias significativas entre los grupos de la hidroxycarbamida y del placebo en cuanto al número de transfusiones de sangre, con una diferencia media de -1,85 (IC del 95 % de -2,18 a -1,52) (p < 0,00001), en el número de hospitalizaciones, con una diferencia media de -8,89 (IC del 95 % de -10,04 a -7,74) (p < 0,00001), y en la duración de las hospitalizaciones, con una diferencia media de -4,00 días (IC del 95 % de -4,87 a -3,13) (p < 0,00001). Los resultados se presentan en la tabla 4.

El estudio también reveló un aumento estadísticamente significativo de las concentraciones de HbF y Hb y una disminución de los marcadores hemolíticos en los grupos tratados con hidroxycarbamida.

Tabla 4: Comparación del número de acontecimientos clínicos antes y después de la intervención en los grupos de la hidroxycarbamida y del placebo

Número de acontecimientos/ paciente al año	Hidroxycarbamida		Placebo		Valor de p ¹	Valor de p ²
	Antes	Después de 18 meses	Antes	Después de 18 meses		
Crisis vaso-oclusivas	12,13 ± 8,56	0,6 ± 1,37	11,46 ± 3,01	10,2 ± 3,24	0,10	< 0,001
Transfusiones de sangre	2,43 ± 0,69	0,13 ± 0,43	2,13 ± 0,98	1,98 ± 0,82	0,25	< 0,001
Hospitalizaciones	10,13 ± 6,56	0,70 ± 1,28	9,56 ± 2,91	9,59 ± 2,94		< 0,001

¹ El valor de p es para la comparación entre los grupos de la hidroxycarbamida y del placebo en el inicio.

² El valor de p es para la comparación entre los grupos de la hidroxycarbamida y del placebo a los 18 meses.

Eficacia y seguridad en lactantes (estudio BABY HUG)

BABY HUG fue un estudio de fase III doble ciego, multicéntrico, aleatorizado y controlado con placebo en lactantes de 9 a 18 meses. Los sujetos recibieron hidroxycarbamida líquida oral 20 mg/kg/día sin escalado, o placebo durante dos años. Los lactantes fueron controlados inicialmente cada 2 semanas para detectar acontecimientos adversos y toxicidades de laboratorio hasta que se confirmó la tolerabilidad de la dosis, y después cada 4 semanas. Las variables primarias del estudio fueron la función esplénica (captación cualitativa en la gammagrafía del bazo con 99mTc) y la función renal (tasa de filtración glomerular por aclaramiento de 99mTc-DTPA). Las evaluaciones adicionales incluyeron recuentos sanguíneos, HbF, perfiles químicos, biomarcadores de la función esplénica, osmolalidad de la orina, neurodesarrollo, ultrasonografía TCD, crecimiento y mutagenicidad. Se administró hidroxycarbamida a 96 sujetos y placebo a 97; el 86 % completó el estudio.

En cuanto a las variables primarias, 19 de 70 pacientes presentaron una disminución de la función del bazo a la salida en el grupo de hidroxycarbamida frente a 28 de 74 pacientes en el grupo placebo y una diferencia en el aumento medio de la tasa de filtración glomerular DTPA en el grupo de hidroxycarbamida frente al grupo placebo de 2 ml/min por 1,73 m². En cuanto a las variables secundarias, se observaron los siguientes: 177 episodios de dolor en 62 pacientes del grupo de la hidroxycarbamida frente a 375 episodios en 75 pacientes del grupo placebo y 24 episodios de dactilitis en 14 pacientes del grupo de la hidroxycarbamida frente a 123 episodios en 42 pacientes del grupo placebo. La hemoglobina y la hemoglobina fetal aumentaron en el grupo de hidroxycarbamida en comparación con el grupo placebo, mientras que el recuento de glóbulos blancos disminuyó. La diferencia en las variables entre los grupos no fue estadísticamente significativa. La toxicidad incluyó neutropenia de leve a moderada.

Prevención primaria del ictus (estudio TWiTCH)

El estudio *Transcranial Doppler (TCD) with Transfusions Changing to Hydroxycarbamide* (TWiTCH) fue un estudio clínico de fase III multicéntrico y aleatorizado financiado por el NHLBI en el que se comparó el tratamiento habitual (transfusiones de sangre mensuales) durante 24 meses con un tratamiento alternativo (hidroxycarbamida) en 121 niños de 4-16 años con anemia falciforme y velocidades anormales en la ecografía doppler transcraneal (EDT) (≥ 200 cm/s) que habían recibido al menos 12 meses de transfusiones crónicas y que no presentaban vasculopatía grave, ictus clínico documentado ni accidente isquémico transitorio. El objetivo principal de este estudio era determinar si la hidroxycarbamida podría mantener las velocidades de la EDT después de un periodo inicial de transfusiones con la misma eficacia que las transfusiones sanguíneas crónicas.

Los sujetos asignados al tratamiento habitual (n = 61) siguieron recibiendo transfusiones de sangre mensuales para mantener una HbS del 30 % o inferior, mientras que los asignados al tratamiento alternativo (n = 60), después de haber recibido transfusiones de sangre durante una media de 4,5 años ($\pm 2,8$), empezaron a recibir hidroxycarbamida oral en dosis de 20 mg/kg al día, que se aumentó a la dosis máxima tolerada de cada participante. En este estudio se utilizó un diseño de estudio de no inferioridad con una variable primaria de la velocidad de la EDT a los 24 meses, con control de los

valores basales (reclutamiento). El margen de no inferioridad fue de 15 cm/s. En el primer análisis intermedio programado se demostró la ausencia de inferioridad y el promotor dio por terminado el estudio. Las velocidades finales de la EDT basadas en el modelo fueron de 143 cm/s (IC del 95 % 140-146) en los niños que recibieron las transfusiones habituales y de 138 cm/s (IC del 95 % 135-142) en los que recibieron hidroxycarbamida, con una diferencia de 4,54 cm/s (IC del 95 % 0,10-8,98). Se cumplieron la no inferioridad ($p = 8,82 \times 10^{-16}$) y la superioridad a posteriori ($p = 0,023$). No se observaron diferencias en los acontecimientos neurológicos potencialmente mortales entre los grupos de tratamiento. La sobrecarga de hierro mejoró más en el grupo de la hidroxycarbamida que en el de las transfusiones, con un cambio medio mayor de la ferritina sérica (-1805 frente a -38 ng/ml; $p < 0,0001$) y de la concentración de hierro en el hígado (media = -1,9 mg/g frente a +2,4 mg/g peso seco de hígado; $p = 0,0011$).

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Después de la administración oral, la hidroxycarbamida se absorbe fácilmente en el tracto gastrointestinal. Las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzan a las 2 horas y a las 24 horas las concentraciones séricas son prácticamente nulas. La biodisponibilidad es completa o casi completa en los pacientes con cáncer.

Tras la administración de la solución oral de hidroxycarbamida en niños de 6 meses a 18 años con anemia falciforme, las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzan en 0 a 2 horas. Las concentraciones plasmáticas máximas medias y las AUC aumentan proporcionalmente con el incremento de la dosis.

En un estudio comparativo de biodisponibilidad en voluntarios adultos sanos ($n = 28$), se demostró que 500 mg de hidroxycarbamida solución oral eran bioequivalentes a la cápsula de referencia de 500 mg, tanto en lo que respecta a la concentración máxima como al área bajo la curva. Se observó una reducción estadísticamente significativa del tiempo hasta la concentración máxima con hidroxycarbamida solución oral en comparación con la cápsula de referencia de 500 mg (0,5 frente a 0,75 horas, $p = 0,0467$), lo que indica una velocidad de absorción más rápida.

En un estudio de niños con anemia falciforme, las formulaciones líquidas y en cápsulas produjeron valores similares de área bajo la curva, concentración máxima y semivida. La mayor diferencia en el perfil farmacocinético fue una tendencia a un menor tiempo hasta la concentración máxima tras la ingestión del líquido en comparación con la cápsula, pero esa diferencia no alcanzó significación estadística (0,74 frente a 0,97 horas, $p = 0,14$).

Distribución

La hidroxycarbamida se distribuye rápidamente por todo el cuerpo humano, entra en el líquido cefalorraquídeo, aparece en el líquido peritoneal y en la ascitis, y se concentra en los leucocitos y eritrocitos. El volumen de distribución estimado de la hidroxycarbamida se aproxima al agua corporal total. El volumen de distribución tras la administración oral de hidroxycarbamida es aproximadamente igual al agua corporal total: se han notificado valores en adultos de 0,48-0,90 l/kg, mientras que en niños se ha notificado una estimación poblacional de 0,7 l/kg. Se desconoce el grado de unión de la hidroxycarbamida a las proteínas.

Biotransformación

Parece que el nitroxilo, el ácido carboxílico correspondiente y el óxido nítrico son metabolitos. También se ha demostrado que la urea es un metabolito de la hidroxycarbamida. La hidroxycarbamida en concentraciones de 30, 100 y 300 μM no es metabolizada in vitro por las enzimas del citocromo P450 de los microsomas hepáticos humanos. En concentraciones de entre 10 y 300 μM , la hidroxycarbamida no estimula la actividad ATPasa in vitro de la glucoproteína P (gp-P) humana recombinante, lo que indica que la hidroxycarbamida no es sustrato de la gp-P. Por consiguiente, no cabe esperar interacciones en caso de administración concomitante con sustancias que sean sustratos de las enzimas del citocromo P450 o de la gp-P.

Eliminación

El aclaramiento corporal total de hidroxycarbamida en pacientes adultos con anemia falciforme es de 0,17 l/h por kilogramo. El valor respectivo en los niños fue similar, 0,22 l/h por kilogramo. Una fracción importante de hidroxycarbamida se elimina por mecanismos no renales (principalmente hepáticos). En adultos, se ha notificado que la recuperación urinaria del fármaco inalterado es de aproximadamente el 37 % de la dosis oral cuando la función renal es normal. En niños, la fracción de hidroxycarbamida excretada intacta en la orina representó aproximadamente el 50 %. En pacientes adultos con cáncer, la hidroxycarbamida se eliminó con una semivida de aproximadamente 2-3 horas. En niños con anemia falciforme, la semivida media notificada fue de 3,9 horas.

Pacientes de edad avanzada

Aunque no hay indicios de un efecto de la edad sobre la relación farmacocinética-farmacodinámica, los pacientes de edad avanzada pueden ser más sensibles a los efectos de la hidroxycarbamida, por lo que se debe considerar empezar con una dosis inicial más baja y un aumento más prudente de la dosis. Se recomienda una vigilancia estrecha de los parámetros sanguíneos (ver sección 4.2).

Insuficiencia renal

Dado que la excreción renal es una vía de eliminación, se debe considerar la reducción de la dosis de hidroxycarbamida en pacientes con insuficiencia renal. En un estudio sin enmascaramiento de dosis única en pacientes adultos con anemia falciforme se evaluó la influencia de la función renal en la farmacocinética de la hidroxycarbamida. Los pacientes con una función renal normal (CrCl > 90 ml/min), insuficiencia renal leve (CrCl 60-89 ml/min), insuficiencia renal moderada (CrCl 30-59 ml/min), insuficiencia renal grave (CrCl 15-29 ml/min) e insuficiencia renal terminal (CrCl < 15 ml/min) recibieron hidroxycarbamida en una dosis única de 15 mg/kg de peso corporal. En pacientes con un CrCl inferior a 60 ml/min o en pacientes con insuficiencia renal terminal, la exposición media a la hidroxycarbamida fue aproximadamente un 64 % mayor que en pacientes con una función renal normal.

Se recomienda reducir la dosis inicial en un 50 % en pacientes con valores de CrCl < 60 ml/min (ver las secciones 4.2 y 4.3).

En estos pacientes se recomienda una vigilancia estrecha de los parámetros sanguíneos.

Insuficiencia hepática

No hay datos que respalden directrices específicas para el ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia hepática, pero debido a consideraciones relativas a la seguridad, la hidroxycarbamida está contraindicada en pacientes con insuficiencia hepática grave (ver sección 4.3). Se recomienda una vigilancia estrecha de los parámetros sanguíneos en pacientes con insuficiencia hepática.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Los estudios preclínicos de toxicidad han demostrado que los efectos observados con más frecuencia son depresión de la actividad de la médula ósea en ratas, perros y monos. En algunas especies también se han observado efectos cardiovasculares y hematológicos. Las observaciones en monos también han mostrado atrofia linfóide y degeneración del intestino delgado y grueso. Los estudios toxicológicos también han demostrado atrofia testicular con reducción de la espermatogénesis y del recuento de espermatozoides en ratas y reducción del peso testicular y del recuento de espermatozoides en ratones. En perros se observó una detención reversible de la espermatogénesis.

La hidroxycarbamida es inequívocamente genotóxica y, aunque no se han realizado estudios convencionales de carcinogenicidad a largo plazo, se presupone que es carcinógena transespecies, lo que supone un riesgo carcinógeno para los seres humanos.

La hidroxycarbamida atraviesa la barrera placentaria, como se observó en las madres expuestas a la hidroxycarbamida durante la gestación. Se ha notificado embriotoxicidad, manifestada por disminución de la viabilidad fetal, reducción del tamaño de las camadas vivas y retrasos del desarrollo, en especies tales como ratones, hámsteres, gatos, perros y monos en dosis comparables a las dosis en seres humanos. Efectos teratogénos manifestados como huesos craneales parcialmente osificados, ausencia de cavidades oculares, hidrocefalia, esternebras bífidas y ausencia de vértebras lumbares.

La hidroxycarbamida administrada a ratas macho en dosis de 60 mg/kg de peso al día (aproximadamente el doble de la dosis máxima habitual recomendada en seres humanos) produjo atrofia testicular, reducción de la espermatogénesis y reducción significativa de la capacidad de fecundar a las hembras.

En general, la exposición a la hidroxycarbamida produce anomalías en varias especies animales experimentales y afecta a la capacidad reproductiva de machos y hembras.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Goma xantana (E415)
Sucralosa (E955)
Saborizante de fresa
Parahidroxibenzoato de metilo (E218)
Hidróxido de sodio (E524)
Agua purificada

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

2 años.
Tras la primera apertura: 12 semanas.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar en nevera (entre 2 °C y 8 °C).

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Frasco de vidrio ámbar de tipo III, con cierre de seguridad a prueba de niños (HDPE con recubrimiento de polietileno expandido) que contiene 150 ml de suspensión oral.

Cada envase contiene un frasco, un adaptador para el frasco de LDPE y dos jeringas dosificadoras (una jeringa graduada hasta 3 ml y una jeringa graduada hasta 10 ml).

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Manipulación segura

Toda persona que manipule la hidroxycarbamida se debe lavar las manos antes y después de administrar una dosis. Para reducir el riesgo de exposición, los padres y cuidadores deben usar guantes desechables cuando manipulen la hidroxycarbamida. Para reducir al mínimo las burbujas de aire, no se debe agitar el frasco antes de la administración.

Se debe evitar el contacto de la hidroxycarbamida con la piel o las mucosas. Si la hidroxycarbamida entra en contacto con la piel o las mucosas, lávese inmediata y abundantemente con agua y jabón. Los vertidos se deben limpiar inmediatamente.

Las mujeres que estén embarazadas, tengan previsto quedarse embarazadas o estén en periodo de lactancia no deben manipular la hidroxycarbamida.

Se debe recomendar a los padres/cuidadores y a los pacientes que mantengan la hidroxycarbamida fuera de la vista y del alcance de los niños. La ingestión accidental puede ser mortal para los niños.

Se debe mantener el frasco perfectamente cerrado para proteger la integridad del producto y reducir al mínimo el riesgo de vertido accidental.

Las jeringas se deben aclarar y lavar con agua fría o caliente y secar completamente antes del siguiente uso. Conserve las jeringas en un lugar higiénico junto con el medicamento.

Eliminación

La hidroxycarbamida es citotóxica. La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/19/1366/001

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 01/julio/2019

Fecha de la última renovación:

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXO II

- A. FABRICANTE(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**
- C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**
- D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

A. FABRICANTE RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

Nombre y dirección del fabricante responsable de la liberación de los lotes

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

B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO

Medicamento sujeto a prescripción médica restringida (ver Anexo I: Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto, sección 4.2).

C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

- **Informes periódicos de seguridad (IPs)**

Los requerimientos para la presentación de los IPs para este medicamento se establecen en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD) prevista en el artículo 107quater, apartado 7, de la Directiva 2001/83/CE y publicada en el portal web europeo sobre medicamentos.

D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO

- **Plan de Gestión de Riesgos (PGR)**

El titular de la autorización de comercialización (TAC) realizará las actividades e intervenciones de farmacovigilancia necesarias según lo acordado en la versión del PGR incluido en el Módulo 1.8.2 de la autorización de comercialización y en cualquier actualización del PGR que se acuerde posteriormente.

Se debe presentar un PGR actualizado:

A petición de la Agencia Europea de Medicamentos.

Cuando se modifique el sistema de gestión de riesgos, especialmente como resultado de nueva información disponible que pueda conllevar cambios relevantes en el perfil beneficio/riesgo, o como resultado de la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos).

- **Medidas adicionales de minimización de riesgos**

Antes del lanzamiento de Xromi en cada Estado miembro, el Titular de la Autorización de Comercialización (TAC) debe acordar el contenido y el formato del programa informativo, incluyendo los medios de comunicación, las modalidades de distribución y cualquier otro aspecto del programa, con la autoridad nacional competente.

El programa informativo tiene por objeto garantizar un uso seguro y eficaz del producto, reducir al mínimo los riesgos enumerados a continuación y reducir la carga de reacciones adversas con Xromi.

El TAC debe asegurarse de que, en todos los Estados miembros en los que se comercializa Xromi, se proporcione a todos los pacientes/cuidadores y a los profesionales sanitarios que se prevea que

prescriban y utilicen Xromi el siguiente material informativo o acceso al mismo a través de organismos profesionales:

- material informativo para los médicos
- paquete de información para el paciente

El material informativo para los médicos debe contener:

- Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto
- Guía para los profesionales sanitarios

La Guía para los profesionales sanitarios contendrá los siguientes elementos clave:

- indicación, posología y ajuste de la dosis;
- descripción de la manipulación segura de Xromi, incluido el riesgo de error de medicación debido al uso de dos jeringas dosificadoras diferentes;
- advertencias sobre riesgos importantes asociados al uso de Xromi:
 - cambio del paciente de la formulación en cápsulas y comprimidos a la formulación líquida;
 - Necesidad de adoptar medidas anticonceptivas;
 - Riesgo de infertilidad masculina y femenina; riesgo potencial para el feto y el lactante;
 - Gestión de las reacciones adversas al medicamento

El **paquete de información para el paciente** debe contener:

- Prospecto
- Guía para el paciente/cuidador

La **Guía para el paciente/cuidador** contendrá los siguientes elementos clave:

- indicación;
- instrucciones para un uso adecuado y seguro del producto, incluidas instrucciones claras sobre el uso de dos jeringas dosificadoras diferentes para evitar el riesgo de error de medicación;
- necesidad de adoptar medidas anticonceptivas;
- riesgo de infertilidad masculina y femenina; riesgo potencial para el feto y el lactante

ANEXO III
ETIQUETADO Y PROSPECTO

A. ETIQUETADO

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CAJA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Xromi 100 mg/ml solución oral
hidroxicarbamida

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Un mililitro de solución contiene 100 mg de hidroxicarbamida.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

También contiene: parahidroxibenzoato de metilo (E218). Consultar el prospecto para más información.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Solución oral.

Frasco
Adaptador para el frasco
Jeringas dosificadoras de 3 ml y 10 ml

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

Vía oral.

Tomar el medicamento siguiendo las instrucciones del médico y utilizando las jeringas dosificadoras que se suministran.

No agitar el frasco.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

Citotóxico: manipular con precaución.

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD:

Desechar 12 semanas después de abrir el envase por primera vez.

Fecha de apertura: ____

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en nevera.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

Todo medicamento no utilizado o los residuos derivados del mismo se deberán eliminar de conformidad con la normativa local.

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/19/1366/001

13. NÚMERO DE LOTE

Lote:

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**15. INSTRUCCIONES DE USO****16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

Xromi

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO

ETIQUETA DEL FRASCO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Xromi 100 mg/ml solución oral
hidroxicarbamida

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Un mililitro de solución contiene 100 mg de hidroxicarbamida.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

También contiene: parahidroxibenzoato de metilo (E218). Consultar el prospecto para más información.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Solución oral.

150 ml.

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

Vía oral.

Tomar el medicamento siguiendo las instrucciones del médico y utilizando las jeringas dosificadoras que se suministran.

No lo agite.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

Citotóxico: manipular con precaución.

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD:

Desechar 12 semanas después de abrir el envase por primera vez.

Fecha de apertura: ____

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en nevera.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

La eliminación del medicamento no utilizado se realizará de acuerdo con la normativa local.

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/19/1366/001

13. NÚMERO DE LOTE

Lote:

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

B. PROSPECTO

Prospecto: información para el usuario

Xromi 100 mg/ml solución oral hidroxicarbamida

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto

1. Qué es Xromi y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Xromi
3. Cómo tomar Xromi
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Xromi
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es Xromi y para qué se utiliza

Xromi contiene hidroxicarbamida, una sustancia que reduce el crecimiento y la multiplicación de algunas células de la médula ósea. Estos efectos provocan una reducción de los eritrocitos, los leucocitos y las células sanguíneas coagulantes circulantes. En la anemia falciforme, la hidroxicarbamida ayuda también a impedir que los glóbulos rojos adquieran la forma anormal falciforme.

La anemia falciforme es un trastorno hereditario de la sangre que afecta a los eritrocitos con forma de disco de la sangre.

Algunas células se vuelven anormales y rígidas y adoptan una forma de media luna o de hoz que da lugar a anemia.

Las células falciformes también se atascan en los vasos sanguíneos, obstruyendo el flujo sanguíneo. Esto puede causar crisis de dolor agudo y daño orgánico.

Xromi se utiliza para prevenir las complicaciones de la obstrucción de los vasos sanguíneos causada por la anemia falciforme en pacientes mayores de 9 meses. Xromi reducirá el número de crisis dolorosas y la necesidad de hospitalización como consecuencia de la enfermedad.

2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Xromi

No tome Xromi

- si es alérgico a la hidroxicarbamida o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6);
- si padece una enfermedad hepática grave;
- si padece una enfermedad renal grave;
- si tiene una menor producción de glóbulos rojos, glóbulos blancos o células sanguíneas coagulantes («mielod depresión»), como se describe en la sección 3 «Cómo tomar Xromi, Seguimiento del tratamiento»;
- si está embarazada o en periodo de lactancia (ver sección «Embarazo, lactancia y fertilidad»);

- si toma antirretroviricos para el tratamiento de la infecci3n por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), el virus que causa el SIDA.

Advertencias y precauciones

Análisis y controles

Su médico le hará análisis de sangre:

- para comprobar su hemograma antes y durante el tratamiento con Xromi;
- para vigilar su hígado antes y durante el tratamiento con Xromi;
- para vigilar sus riñones antes y durante el tratamiento con Xromi.

Consulte a su médico, farmacéutico o enfermero antes de empezar a tomar Xromi:

- si tiene cansancio extremo, debilidad y dificultad para respirar, que pueden ser síntomas de una falta de glóbulos rojos (anemia);
- si sangra o tiene hematomas con facilidad, que pueden ser síntomas de una concentraci3n baja de unas células de la sangre conocidas como plaquetas;
- si tiene una enfermedad hepática (puede ser necesario un seguimiento adicional);
- si tiene una enfermedad renal (la dosis se puede ajustar);
- si tiene úlceras en las piernas;
- si tiene una falta conocida de vitamina B₁₂ o de folato;
- si ha recibido anteriormente radioterapia o quimioterapia, o está tomando actualmente cualquier otro medicamento para el tratamiento del cáncer, especialmente tratamiento con interfer3n

Si no está seguro de si alguna de las situaciones anteriores es aplicable en su caso, consulte a su médico o farmacéutico antes de empezar a tomar Xromi.

Hable con su médico inmediatamente durante la toma de Xromi

- si presenta cansancio, dificultad para respirar, hematomas o hemorragias inexplicables, que pueden ser síntoma de leucemia secundaria. Se han notificado casos de leucemia secundaria en pacientes que reciben hidroxycarbamida a largo plazo para algunos tipos de cáncer de la sangre (trastornos mieloproliferativos, como la policitemia).
- si tiene úlceras, que pueden ser síntoma de toxicidades vasculíticas cutáneas. Las toxicidades vasculíticas cutáneas son lesiones cutáneas que se han notificado en pacientes con algunos tipos de cáncer de la sangre (trastornos mieloproliferativos) durante el tratamiento con hidroxycarbamida, con mayor frecuencia en pacientes con antecedentes o que reciben actualmente tratamiento con interfer3n.
- si tiene cambios sospechosos en la piel, como manchas nuevas y cambios en las pecas o lunares existentes, que pueden ser síntoma de cáncer de piel. Se ha notificado cáncer de piel en pacientes tratados a largo plazo con hidroxycarbamida.
Se debe proteger la piel del sol y examinarla periódicamente durante el tratamiento y después de suspender el tratamiento con Xromi. Su médico también le examinará la piel durante las visitas de seguimiento sistemáticas.

Niños

No administre este medicamento a niños desde el nacimiento hasta los 9 meses de edad porque es improbable que sea seguro.

Otros medicamentos y Xromi

Informe a su médico o farmacéutico si está tomando, ha tomado recientemente o pudiera tener que tomar cualquier otro medicamento.

En particular, informe a su médico, enfermero o farmacéutico si está tomando alguno de los siguientes medicamentos:

- otros medicamentos mielodepresores (medicamentos que reducen la producción de glóbulos rojos, glóbulos blancos o células sanguíneas coagulantes);
- radioterapia o quimioterapia;
- cualquier medicamento para el tratamiento del cáncer, especialmente el tratamiento con interferón, ya que cuando se utilizan con Xromi existe una mayor probabilidad de efectos adversos, tales como anemia;
- antirretrovíricos (medicamentos que inhiben o destruyen un retrovirus como el VIH), p. ej., didanosina, estavudina e indinavir (puede disminuir el número de leucocitos);
- vacunas de microorganismos vivos, tales como las vacunas de sarampión, paperas, rubeola y varicela.

Embarazo, lactancia y fertilidad

Si tiene intención de tener un hijo, no tome Xromi sin consultar antes a su médico. Esto es aplicable tanto a hombres como a mujeres. Xromi puede ser perjudicial para los espermatozoides o los óvulos. Xromi no se debe utilizar durante el embarazo. Xromi se debe interrumpir de 3 a 6 meses antes de quedarse embarazada, si es posible.

Póngase en contacto con su médico inmediatamente si cree que puede estar embarazada.

Tanto usted como su pareja deben utilizar métodos anticonceptivos eficaces antes, durante y después del tratamiento con Xromi. El uso de métodos anticonceptivos eficaces debe continuarse después de finalizar el tratamiento con Xromi, durante al menos 6 meses en el caso de las mujeres y 3 meses en el caso de los hombres.

Para los hombres que toman Xromi, si su pareja se queda embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, su médico le explicará los posibles beneficios y riesgos de seguir utilizando Xromi.

La hidroxycarbamida, el principio activo de Xromi, pasa a la leche materna. No dé el pecho mientras esté tomando Xromi. Consulte a su médico o farmacéutico.

Conducción y uso de máquinas

Xromi puede hacerle sentir somnoliento. No debe conducir ni utilizar máquinas a menos que se haya demostrado que no le afecta y que lo haya comentado con su médico.

Xromi contiene parahidroxibenzoato de metilo (E218)

Xromi contiene parahidroxibenzoato de metilo (E218), que puede causar reacciones alérgicas (posiblemente retardadas).

3. Cómo tomar Xromi

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico o farmacéutico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico o farmacéutico.

Xromi debe ser administrado únicamente por un médico especialista con experiencia en el tratamiento de las enfermedades de la sangre.

- Cuando tome Xromi, su médico le hará periódicamente análisis de sangre para verificar el número y el tipo de células presentes en su sangre y para comprobar también su hígado y sus riñones.
- Dependiendo de la dosis que tome, estos análisis se podrán realizar inicialmente una vez al mes y posteriormente cada 2-3 meses.

- Dependiendo de estos resultados, su médico puede cambiar su dosis de Xromi.

En caso de duda, consulte de nuevo a su médico o farmacéutico. La dosis inicial habitual para adultos, adolescentes y niños mayores de 9 meses es de 15 mg/kg al día y la dosis de mantenimiento habitual es de 20-25 mg/kg. Su médico le prescribirá la dosis correcta para usted. En ocasiones, es posible que el médico le cambie la dosis de Xromi dependiendo, por ejemplo, de los resultados de diferentes pruebas. Consulte a su médico o enfermero si tiene dudas sobre la cantidad de medicamento que debe tomar.

Toma de Xromi con alimentos y bebidas

Puede tomar este medicamento con o después de las comidas a cualquier hora del día. Sin embargo, el método elegido y la hora del día deben ser los mismos todos los días.

Uso en personas de edad avanzada

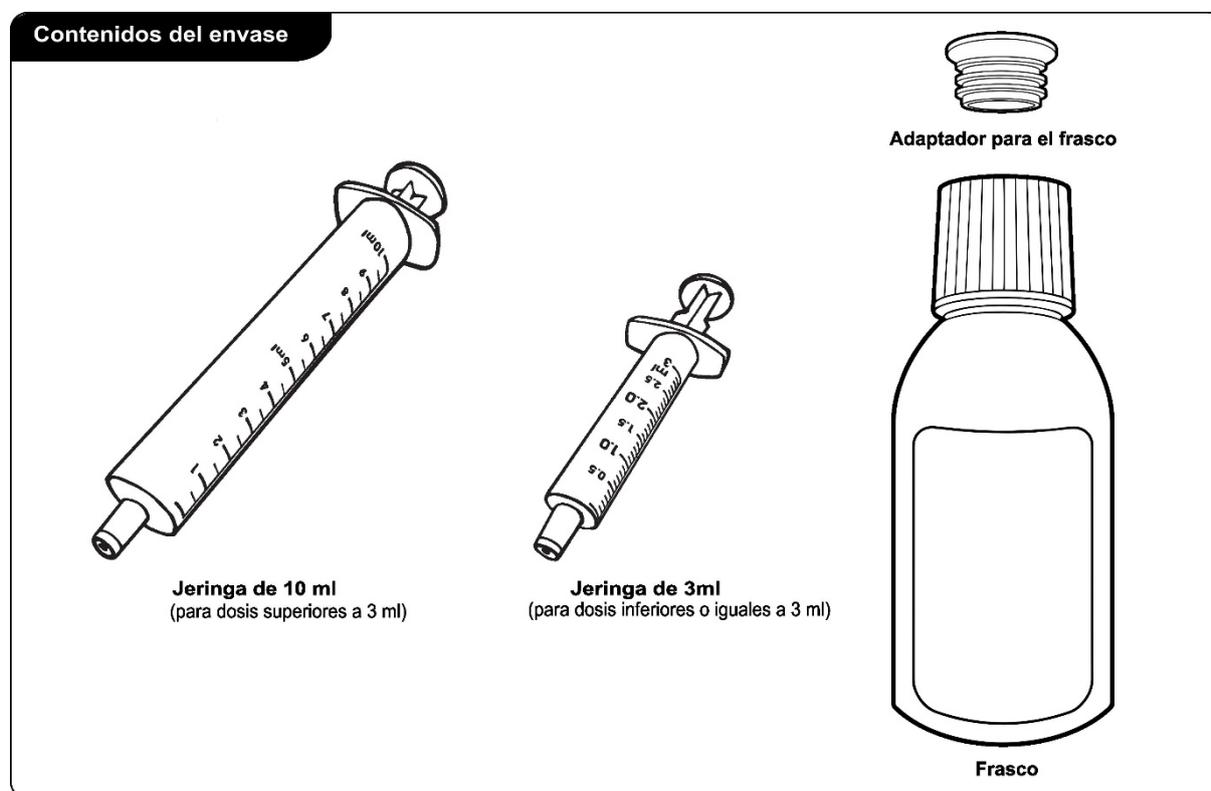
Puede que sea más sensible a los efectos de Xromi y que su médico tenga que administrarle una dosis más baja.

Si tiene una enfermedad renal

Puede que su médico tenga que administrarle una dosis más baja. No debe tomar Xromi si tiene una enfermedad renal grave.

Manipulación

Xromi se suministra en una caja que contiene el frasco del medicamento, un tapón, un adaptador para el frasco y dos jeringas dosificadoras (una jeringa de 3 ml y una de 10 ml). Utilice siempre estas jeringas para tomar el medicamento.



Es importante que utilice la jeringa dosificadora correcta para tomar el medicamento. Su médico o farmacéutico le indicará qué jeringa debe utilizar dependiendo de la dosis que le hayan prescrito.

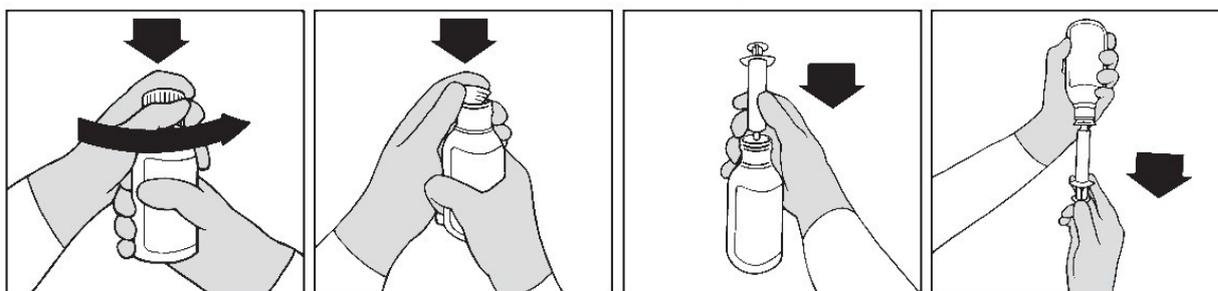
La jeringa más pequeña, de 3 ml, graduada entre 0,5 ml y 3 ml, sirve para medir dosis inferiores o iguales a 3 ml. Deberá utilizarla si la cantidad total que tiene que tomar es inferior o igual a 3 ml (cada marca de 0,1 ml equivale a 10 mg de hidroxycarbamida).

La jeringa más grande, de 10 ml, graduada entre 1 ml y 10 ml, sirve para medir dosis mayores de 3 ml. Deberá utilizarla si la cantidad total que tiene que tomar es mayor de 3 ml (cada marca de 0,5 ml equivale a 50 mg de hidroxycarbamida).

Si es usted un progenitor o un cuidador que administra el medicamento, lávese las manos antes y después de administrar una dosis. Limpie los vertidos inmediatamente. Para reducir el riesgo de exposición, utilice guantes desechables cuando manipule Xromi. Para reducir al mínimo las burbujas de aire, no agite el frasco antes de administrar una dosis.

Si Xromi entra en contacto con la piel, los ojos o la nariz, lávese inmediata y abundantemente con jabón y agua.

Utilice el medicamento siguiendo las instrucciones siguientes:



1. Póngase guantes desechables antes de manipular Xromi.
2. Retire el tapón del frasco (figura 1), acople el adaptador al cuello del frasco presionando con firmeza y déjelo puesto para la administración de futuras dosis (figura 2).
3. Introduzca la punta de la jeringa dosificadora en el orificio del adaptador (**figura 3**). **Su médico o farmacéutico le indicarán si debe utilizar la jeringa de 3 ml o de 10 ml para administrar la dosis correcta.**
4. Ponga el frasco boca abajo (figura 4).
5. Tire del émbolo de la jeringa hacia atrás para extraer el medicamento del frasco a la jeringa. Tire del émbolo hasta la marca de la escala que coincida con la dosis prescrita (figura 4). Si tiene alguna duda sobre la cantidad de medicamento que debe extraer de la jeringa, consulte siempre a su médico o enfermero.
6. Vuelva poner el frasco boca arriba y retire con cuidado la jeringa del adaptador, sujetándola por el cilindro en lugar de por el émbolo.
7. Coloque suavemente la punta de la jeringa en su boca y orientada hacia el interior de la mejilla.
8. Empuje lenta y suavemente el émbolo hacia dentro para que libere suavemente el medicamento en el interior de su mejilla y tráguelo. NO empuje el émbolo con fuerza, ni inyecte bruscamente el medicamento en la parte posterior de la boca o la garganta, ya que se puede atragantar.
9. Retire la jeringa de su boca.
10. Después de tragar la dosis de solución oral, beba algo de agua para asegurarse de que no le quede nada de medicamento en la boca.
11. Vuelva a colocar el tapón al frasco, dejando el adaptador puesto. Asegúrese de que el tapón quede perfectamente cerrado.
12. Lave la jeringa con agua corriente fría o templada y aclárela bien. Mantenga la jeringa sumergida en agua y mueva el émbolo hacia arriba y hacia abajo varias veces para asegurarse de que el interior de la jeringa esté limpio. Deje que la jeringa se seque completamente antes de usarla de nuevo para administrar otra dosis. Conserve la jeringa en un lugar higiénico junto con el medicamento.

Repita el procedimiento anterior cada vez que se tenga que administrar una dosis según las instrucciones indicadas por su médico o farmacéutico.

Si toma más Xromi del que debe

Si toma más Xromi del que debe, informe a su médico o acuda a un hospital de inmediato. Lleve consigo el envase del medicamento y este prospecto. Los síntomas más frecuentes de sobredosis con Xromi son:

- enrojecimiento de la piel,
- dolor (el tacto es doloroso) e hinchazón de las palmas de las manos y las plantas de los pies, seguida de descamación de las manos y los pies;
- pigmentación intensa de la piel (cambios de color locales);
- dolor o hinchazón en la boca.

Si olvidó tomar Xromi

Informe a su médico. **No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas.**

Si interrumpe el tratamiento con Xromi

No deje de tomar el medicamento a menos que se lo indique su médico. Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico o farmacéutico.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Si experimenta alguno de los siguientes efectos adversos graves, consulte a su médico o acuda a un hospital inmediatamente:

Muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas):

- infección grave
- fiebre o escalofríos
- cansancio y/o palidez

Frecuentes (pueden afectar a hasta 1 de cada 10 personas):

- hematomas (acumulación de sangre bajo la piel) o hemorragias de causa desconocida
- úlcera (infección cutánea abierta) en la piel

Poco frecuentes (pueden afectar a hasta 1 de cada 100 personas):

- coloración amarillenta del blanco de los ojos o de la piel (ictericia)

Raros (pueden afectar a hasta 1 de cada 1 000 personas):

- úlceras o heridas en las piernas

Muy raros (pueden afectar a hasta 1 de cada 10 000 personas):

- inflamación de la piel que causa placas rojas escamosas y posiblemente acompañada de dolor en las articulaciones

A continuación se indican otros efectos adversos no mencionados anteriormente. Consulte a su médico si está preocupado por alguno de estos efectos adversos.

Muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas):

- ausencia o número bajo de espermatozoides en el semen (azoospermia u oligospermia)

Frecuentes (pueden afectar a hasta 1 de cada 10 personas):

- náuseas
- dolor de cabeza
- mareo
- estreñimiento
- oscurecimiento de la piel, las uñas y la boca
- sequedad de la piel
- caída del cabello

Poco frecuentes (pueden afectar a hasta 1 de cada 100 personas):

- erupción cutánea con picor y enrojecimiento (exantema)
- diarrea
- vómitos
- inflamación o ulceración de la boca
- elevación de las enzimas hepáticas

Otros efectos adversos (frecuencia desconocida):

- casos aislados de enfermedad maligna de las células sanguíneas (leucemia)
- cáncer de piel en pacientes de edad avanzada
- dolor de estómago o ardor de estómago
- úlcera gastroduodenal
- fiebre
- ausencia de ciclos menstruales (amenorrea)
- aumento de peso
- concentración baja de vitamina D en los análisis de sangre
- concentración baja de magnesio en los análisis de sangre
- Hemorragia

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del [sistema nacional de notificación incluido en el Apéndice V](#). Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de Xromi

- Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños. La ingestión accidental puede ser mortal para los niños.
- No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en la caja y el frasco después de «CAD». La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.
- Tras la primera apertura del frasco, deseche el contenido no utilizado después de 12 semanas.

- Conservar en nevera (entre 2 °C y 8 °C).
- Mantener el envase perfectamente cerrado para evitar el deterioro del medicamento y reducir el riesgo de vertido accidental.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Xromi

- El principio activo es la hidroxycarbamida. Un mililitro de solución contiene 100 mg de hidroxycarbamida.
- Los demás componentes son goma xantana, sucralosa (E955), saborizante de fresa, parahidroxibenzoato de metilo (E218), hidróxido de sodio y agua purificada. Ver sección 2 «Xromi contiene parahidroxibenzoato de metilo».

Aspecto del producto y contenido del envase

Xromi es una solución oral transparente de incolora a amarillo pálido. Se presenta en frascos de vidrio de 150 ml cerrados con un tapón a prueba de niños. Cada envase contiene un frasco, un adaptador para el frasco y dos jeringas dosificadoras (una jeringa graduada hasta 3 ml y una jeringa graduada hasta 10 ml).

Su médico o farmacéutico le indicará qué jeringa debe utilizar dependiendo de la dosis que le hayan prescrito.

Titular de la autorización de comercialización

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

Responsable de la fabricación

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

Fecha de la última revisión de este prospecto:

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>