

**ANNEXE I**

**RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT**

## 1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Xromi 100 mg/mL solution buvable

## 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

1 mL de solution contient 100 mg d'hydroxycarbamide.

### Excipients à effet notoire

1 mL de solution contient 0,5 mg de parahydroxybenzoate de méthyle.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

## 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution buvable.

Liquide visqueux clair, incolore à jaune pâle.

## 4. INFORMATIONS CLINIQUES

### 4.1 Indications thérapeutiques

Xromi est indiqué pour la prévention des complications vaso-occlusives de la drépanocytose chez les patients âgés de plus de neuf mois.

### 4.2 Posologie et mode d'administration

Le traitement par hydroxycarbamide doit être supervisé par un médecin ou d'autres professionnels de santé expérimentés dans la prise en charge des patients atteints de drépanocytose.

#### Posologie

La posologie doit être basée sur le poids corporel du patient (en kg).

La dose initiale habituelle d'hydroxycarbamide est de 15 mg/kg/jour et la dose d'entretien habituelle est comprise entre 20 et 25 mg/kg/jour. La dose maximale est de 35 mg/kg/jour. Un hémogramme complet avec formule leucocytaire et numération des réticulocytes doit être réalisé une fois par mois pendant les 2 premiers mois suivant le début du traitement.

L'objectif d'un nombre absolu de neutrophiles compris entre 1 500 et 4 000/ $\mu$ L doit être visé, tout en maintenant une numération plaquettaire supérieure à 80 000/ $\mu$ L. En cas de neutropénie ou de thrombocytopénie, le traitement par hydroxycarbamide doit être temporairement interrompu et un hémogramme complet avec formule leucocytaire doit être réalisé une fois par semaine. Lorsque la numération globulaire s'est rétablie, le traitement par hydroxycarbamide doit être repris à une dose 5 mg/kg/jour inférieure à la dose administrée avant l'apparition des cytopénies.

Si l'augmentation de la dose est justifiée en fonction des résultats cliniques et de laboratoire, les mesures suivantes doivent être prises:

- la dose doit être augmentée par paliers de 5 mg/kg/jour toutes les 8 semaines;
- l'augmentation de la dose doit être poursuivie jusqu'à l'obtention d'une myélosuppression légère (nombre absolu de neutrophiles compris entre 1 500/ $\mu$ L et 4 000/ $\mu$ L), jusqu'à un maximum de 35 mg/kg/jour;
- un hémogramme complet avec formule leucocytaire et numération des réticulocytes doit être réalisé au moins toutes les 4 semaines lors de l'adaptation de la posologie.

Une fois la dose maximale tolérée établie, le contrôle de la sécurité en laboratoire doit comprendre un hémogramme complet avec formule leucocytaire et numération des réticulocytes et des plaquettes tous les 2 à 3 mois.

Les taux de globules rouges (GB), le volume globulaire moyen (VGM) et les taux d'hémoglobine fœtale (HbF) doivent être contrôlés afin de relever des signes de réponse constante ou progressive en laboratoire. Toutefois, l'absence d'augmentation du VGM, des taux d'HbF ou des deux ne constitue pas une indication d'interrompre le traitement si le patient répond cliniquement (p. ex. diminution de la fréquence des douleurs ou hospitalisation).

Une réponse clinique au traitement par hydroxycarbamide peut prendre de 3 à 6 mois et, par conséquent, un essai de 6 mois sur la dose maximale tolérée est nécessaire avant d'envisager d'interrompre le traitement pour cause d'échec thérapeutique (que ce soit en raison d'un manque d'observance ou d'une absence de réponse au traitement).

### Populations spécifiques

#### *Personnes âgées*

Les patients âgés peuvent être plus sensibles aux effets myélosuppresseurs de l'hydroxycarbamide et peuvent nécessiter une posologie plus faible.

#### *Insuffisance rénale*

Comme l'excrétion rénale est une voie d'élimination, il convient d'envisager de diminuer la posologie de l'hydroxycarbamide chez les patients présentant une insuffisance rénale. Chez les patients présentant une clairance de la créatinine (CrCl)  $\leq 60$  mL/min, la dose initiale d'hydroxycarbamide doit être diminuée de 50 %. Une étroite surveillance hématologique est conseillée chez ces patients (voir rubrique 4.4).

L'hydroxycarbamide ne doit pas être administrée chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère (CrCl  $< 30$  mL/min) (voir rubriques 4.3, 4.4, et 5.2).

#### *Insuffisance hépatique*

Il n'existe aucune donnée à l'appui d'adaptations posologiques spécifiques chez les patients atteints d'insuffisance hépatique. Une étroite surveillance hématologique est conseillée chez ces patients. Pour des raisons de sécurité, l'hydroxycarbamide est contre-indiquée chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (voir les rubriques 4.3 et 4.4).

#### *Enfants de moins de neuf mois*

La sécurité et l'efficacité de l'hydroxycarbamide chez les enfants de la naissance à neuf mois n'ont pas encore été établies.

### Mode d'administration

Xromi est destiné à être utilisé par voie orale.

Deux seringues doseuses (une de 3 mL et une de 10 mL) sont fournies pour mesurer avec précision la dose prescrite de la solution buvable. Il est recommandé que le professionnel de santé conseille au patient ou au soignant la seringue à utiliser pour s'assurer que le volume correct est administré.

La seringue la plus petite de 3 mL, marquée de 0,5 mL à 3 mL, sert à mesurer des doses inférieures ou égales à 3 mL. Cette seringue doit être recommandée pour les doses inférieures ou égales à 3 mL (chaque graduation de 0,1 mL contient 10 mg d'hydroxycarbamide).

La seringue la plus grande de 10 mL, marquée de 1 mL à 10 mL, sert à mesurer les doses supérieures à 3 mL. Cette seringue doit être recommandée pour les doses supérieures à 3 mL (chaque graduation de 0,5 mL contient 50 mg d'hydroxycarbamide).

Pour les adultes qui n'ont pas de difficulté à avaler, des formulations orales solides peuvent être plus appropriées et plus pratiques.

Xromi peut être pris pendant ou après les repas à tout moment de la journée, mais les patients doivent uniformiser le mode d'administration et l'heure de la journée.

Pour assurer une administration précise et constante de la dose dans l'estomac, il convient de boire de l'eau après chaque dose de Xromi.

### 4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

Insuffisance hépatique sévère (classe C de Child-Pugh).

Insuffisance rénale sévère (ClCr < 30 mL/min).

Signes toxiques de myélosuppression décrits dans la rubrique 4.2.

Allaitement (voir rubrique 4.6)

Grossesse (voir rubrique 4.6)

Médicaments antirétroviraux concomitants contre le VIH (voir rubriques 4.4 et 4.5)

### 4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

#### Suppression médullaire

Un bilan sanguin complet, y compris un myélogramme, s'il y a lieu, ainsi qu'un contrôle des fonctions rénale et hépatique, doivent être réalisés avant le traitement et régulièrement pendant le traitement. En cas de dépression médullaire, le traitement par hydroxycarbamide ne doit pas être instauré.

Un hémogramme complet avec formule leucocytaire et numération des réticulocytes et des plaquettes doit être réalisé régulièrement (voir rubrique 4.2).

L'hydroxycarbamide peut entraîner une suppression médullaire; une leucopénie en est généralement la première et la plus fréquente manifestation. Une thrombocytopénie et une anémie sont moins fréquentes et sont rarement observées sans leucopénie antérieure. Une dépression médullaire est plus probable chez les patients ayant reçu antérieurement une radiothérapie ou des médicaments cytotoxiques de chimiothérapie anticancéreuse. L'hydroxycarbamide doit être utilisée avec prudence chez ces patients. La récupération de la myélo-dépression est rapide en cas d'interruption du traitement par hydroxycarbamide.

Le traitement par hydroxycarbamide peut ensuite être réintroduit à une dose plus faible (voir rubrique 4.2).

Une anémie sévère doit être corrigée par une transfusion de sang total avant d'instaurer un traitement par hydroxycarbamide. Si, pendant le traitement, une anémie survient, il convient de la corriger sans interrompre le traitement par hydroxycarbamide. Une anomalie des érythrocytes, l'érythropoïèse mégalo-blastique, qui est spontanément résolutive est souvent observée au début d'un traitement par hydroxycarbamide. Le changement morphologique ressemble à une anémie pernicieuse, mais n'est pas lié à une carence en vitamine B<sub>12</sub> ou en acide folique. La macrocytose peut masquer le développement fortuit d'un déficit en acide folique ; il est recommandé de procéder régulièrement à un dosage sérique de l'acide folique. L'hydroxycarbamide peut également retarder la clairance plasmatique du fer et réduire le taux d'utilisation du fer par les érythrocytes, mais il ne semble pas modifier le temps de survie des globules rouges.

#### Autres

Les patients qui ont reçu une radiothérapie antérieure peuvent présenter une exacerbation d'un érythème radique lorsque l'hydroxycarbamide est administrée.

#### Insuffisance rénale et insuffisance hépatique

L'hydroxycarbamide doit être utilisée avec prudence chez les patients présentant une dysfonction rénale marquée.

L'hydroxycarbamide peut causer une hépatotoxicité et des tests de la fonction hépatique doivent être effectués pendant le traitement.

Les paramètres sanguins en cas d'insuffisance rénale et hépatique doivent être étroitement surveillés et le traitement par hydroxycarbamide doit être interrompu si nécessaire. Le cas échéant, le traitement par hydroxycarbamide doit être repris à une dose plus faible.

#### Patients séropositifs

L'hydroxycarbamide ne doit pas être utilisée en association avec des médicaments antirétroviraux contre le VIH et peut entraîner l'échec du traitement et des effets toxiques (dans certains cas mortels) chez les patients séropositifs (voir rubriques 4.3 et 4.5).

#### Leucémie secondaire et cancer de la peau

Des cas de leucémie secondaire ont été signalés chez des patients recevant un traitement de longue durée par hydroxycarbamide pour des troubles myéloprolifératifs, comme la polycythémie. Il n'est pas établi si cet effet leucémogène est dû à l'hydroxycarbamide ou est associé à la maladie sous-jacente du patient. Des cas de cancer de la peau ont été signalés chez des patients recevant un traitement de longue durée par hydroxycarbamide. Il y a lieu de conseiller aux patients de protéger leur peau du soleil. En outre, les patients doivent procéder à une auto-inspection de leur peau pendant le traitement et après l'arrêt du traitement par hydroxycarbamide et subir un dépistage des tumeurs secondaires au cours de visites régulières de suivi.

#### Vascularites cutanées toxiques

Des vascularites cutanées toxiques, incluant des ulcérations et une gangrène d'origine vascularitique, sont apparues chez des patients atteints d'affections myéloprolifératives au cours de leur traitement par hydroxycarbamide. Le risque de vascularites toxiques est accru chez les patients ayant reçu un traitement par interféron dans le passé ou recevant un traitement concomitant par interféron. La localisation digitale de ces ulcérations vascularitiques et le comportement clinique évolutif de l'atteinte vascularitique périphérique, menant à un infarctus digital ou à une gangrène, étaient clairement différents de ceux des ulcères cutanés typiques généralement décrits avec l'hydroxycarbamide. Étant donné que les ulcères liés à une vascularite cutanée rapportés chez les patients atteints de troubles myéloprolifératifs présentent un tableau clinique potentiellement sévère, le traitement par hydroxycarbamide doit être interrompu en cas d'apparition d'ulcérations vascularitiques cutanées.

#### Vaccinations

L'utilisation concomitante d'hydroxycarbamide et d'un vaccin à virus vivant peut potentialiser la réplication du virus vaccinal et/ou augmenter certains des effets indésirables du virus vaccinal, car les mécanismes de défense normaux peuvent être supprimés par l'hydroxycarbamide. Une vaccination avec un vaccin vivant chez un patient traité par hydroxycarbamide peut entraîner une infection sévère. La réponse vaccinale du patient en termes d'anticorps développés peut être diminuée. L'utilisation de vaccins vivants doit être évitée pendant le traitement et pendant au moins 6 mois après la fin du traitement et après avoir sollicité une consultation individuelle auprès d'un spécialiste (voir rubrique 4.5).

#### Ulcères de la jambe

Chez les patients souffrant d'ulcères de la jambe, l'hydroxycarbamide doit être utilisée avec prudence. Les ulcères de la jambe sont une complication courante de la drépanocytose, mais ils ont également été signalés chez des patients traités par hydroxycarbamide.

#### Carcinogénicité

L'hydroxycarbamide est sans équivoque génotoxique dans une vaste gamme de systèmes d'essai. L'hydroxycarbamide est supposée être carcinogène pour les différentes espèces (voir rubrique 5.3).

#### Manipulation sûre de la solution

Les parents et les soignants doivent éviter tout contact de l'hydroxycarbamide avec la peau ou les muqueuses. Si la solution entre en contact avec la peau ou une muqueuse, la zone concernée doit être lavée immédiatement et abondamment à l'eau et au savon (voir rubrique 6.6).

#### Excipients

Ce médicament contient du parahydroxybenzoate de méthyle (E218) qui peut provoquer des réactions allergiques (éventuellement différées).

#### **4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions**

L'activité myélosuppressive peut être potentialisée par une radiothérapie ou un traitement cytotoxique antérieur ou concomitant.

L'utilisation concomitante d'hydroxycarbamide et d'autres médicaments myélosuppresseurs ou d'une radiothérapie peut augmenter le risque de dépression médullaire, de troubles gastro-intestinaux ou de mucite. Un érythème causé par une radiothérapie peut être aggravé par l'hydroxycarbamide.

Les patients ne doivent pas être traités simultanément avec de l'hydroxycarbamide et des médicaments antirétroviraux (voir rubriques 4.3 et 4.4).

Des cas de pancréatite mortelle et non mortelle ont été observés chez des patients séropositifs pendant un traitement par hydroxycarbamide et la didanosine, avec ou sans stavudine.

Des cas d'hépatotoxicité et d'insuffisance hépatique entraînant la mort ont été signalés au cours de la surveillance post-commercialisation chez des patients séropositifs traités par hydroxycarbamide et d'autres médicaments antirétroviraux. Des manifestations hépatiques mortelles ont été signalées le plus souvent chez les patients traités par l'association d'hydroxycarbamide, de didanosine et de stavudine.

Une neuropathie périphérique, sévère dans certains cas, a été signalée chez des patients séropositifs recevant de l'hydroxycarbamide en association avec des médicaments antirétroviraux, dont la didanosine, avec ou sans stavudine (voir rubrique 4.4).

Les patients traités par hydroxycarbamide en association avec la didanosine, la stavudine et l'indinavir ont présenté un déclin médian des cellules CD4 d'environ 100/mm<sup>3</sup>.

Des études ont montré qu'il existe une interférence analytique entre l'hydroxycarbamide et les enzymes (uréase, uricase et déshydrogénase lactique) utilisées dans le dosage de l'urée, de l'acide urique et de l'acide lactique, ce qui donne des résultats faussement élevés chez les patients traités par hydroxycarbamide.

##### *Vaccinations*

L'utilisation concomitante de vaccins vivants augmente le risque d'infections graves ou mortelles. Les vaccins vivants ne sont pas recommandés chez les patients immunodéprimés.

L'utilisation concomitante d'hydroxycarbamide et d'un vaccin à virus vivant peut potentialiser la réplication du virus vaccinal et/ou augmenter les effets indésirables du virus vaccinal, car les mécanismes de défense normaux peuvent être supprimés par le traitement par hydroxycarbamide. Une vaccination avec un vaccin vivant chez un patient traité par hydroxycarbamide peut entraîner des infections sévères. En général, la réponse vaccinale du patient en termes d'anticorps développés peut être diminuée. Le traitement par hydroxycarbamide et l'immunisation concomitante aux vaccins à virus vivant ne doivent être réalisés que si les bénéfices sont nettement supérieurs aux risques potentiels (voir rubrique 4.4).

Des vascularites cutanées toxiques, incluant des ulcérations et une gangrène d'origine vascularitique, sont apparues chez des patients atteints d'affections myéloprolifératives au cours de leur traitement par hydroxycarbamide. Ces vascularites toxiques ont été rapportées le plus souvent chez des patients ayant reçu un traitement par interféron dans le passé ou recevant actuellement un traitement par interféron (voir rubrique 4.4).

#### **4.6 Fertilité, grossesse et allaitement**

##### Femmes en âge de procréer/Contraception chez les hommes et les femmes

Les médicaments qui affectent la synthèse de l'ADN, comme l'hydroxycarbamide, peuvent être des substances actives mutagènes puissantes. Cette possibilité doit être soigneusement considérée avant

d'administrer ce médicament à des patients, hommes ou femmes, qui pourraient envisager la procréation.

Il y a lieu de conseiller aux patientes et aux patients d'utiliser des mesures contraceptives avant et pendant le traitement par hydroxycarbamide.

#### Grossesse

Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3). Les patientes traitées par hydroxycarbamide doivent être informées des risques pour le fœtus.

Il existe des données limitées sur l'utilisation d'hydroxycarbamide chez la femme enceinte.

L'hydroxycarbamide peut être nocive pour le fœtus lorsqu'il est administré à une femme enceinte. Par conséquent, il ne doit pas être administré aux patientes enceintes.

Les patientes traitées par hydroxycarbamide souhaitant avoir un enfant doivent, dans la mesure du possible, arrêter le traitement 3 à 6 mois avant la grossesse.

En cas de suspicion de grossesse, la patiente doit être avisée de contacter immédiatement un médecin.

#### Allaitement

L'hydroxycarbamide est excrétée dans le lait maternel. En raison du risque d'effets indésirables graves chez le nourrisson, l'allaitement doit être interrompu pendant le traitement par hydroxycarbamide.

#### Fertilité

La fertilité des hommes peut être affectée par le traitement. Des cas très fréquents d'oligospermie et d'azoospermie réversibles ont été observés chez l'homme, même si ces anomalies peuvent être également liées à la maladie sous-jacente. Une altération de la fertilité a été observée chez les rats mâles (voir rubrique 5.3).

Les patients masculins doivent être informés par les professionnels de santé de la possibilité de recourir à la conservation de sperme (cryopréservation) avant le début du traitement.

### **4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines**

L'hydroxycarbamide a une influence mineure sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Il est conseillé aux patients de ne pas conduire de véhicules et de ne pas utiliser de machines s'ils ressentent des vertiges lorsqu'ils prennent de l'hydroxycarbamide.

### **4.8 Effets indésirables**

Le profil de sécurité de l'hydroxycarbamide dans la drépanocytose a été établi à partir d'études cliniques, et a été confirmé avec des études de cohorte à long terme comprenant jusqu'à 1 935 adultes et enfants âgés de plus de neuf mois.

#### Résumé du profil de sécurité

La suppression médullaire est le principal effet toxique de l'hydroxycarbamide et est liée à la dose. À des doses réduites, des cytopénies légères, transitoires et réversibles sont couramment signalées chez les patients atteints de drépanocytose, celles-ci étant attendues en raison de la pharmacologie de l'hydroxycarbamide.

L'hydroxycarbamide affecte la spermatogenèse et, par conséquent, une oligospermie et une azoospermie sont très fréquemment signalées.

D'autres effets indésirables fréquemment signalés sont: nausées, constipation, maux de tête et vertiges. Des effets indésirables affectant la peau et les tissus sous-cutanés, tels que: assombrissement de la peau des lits d'ongles, sécheresse cutanée, ulcères cutanés et alopecie, surviennent généralement après plusieurs années d'un traitement d'entretien quotidien de longue durée. De rares ulcères de la jambe et de très rares lupus érythémateux systémiques ont été signalés.

Il existe également un risque sérieux de leucémie et, chez les sujets âgés, de cancer de la peau, bien que leur fréquence ne soit pas connue.

### Tableau récapitulatif des effets indésirables

Les effets indésirables sont présentés par classe de systèmes d'organes, par terme préférentiel MedDRA et par fréquence en utilisant les catégories de fréquence suivantes: très fréquent ( $\geq 1/10$ ), fréquent ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), peu fréquent ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ), rare ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ), très rare ( $< 1/10\ 000$ ), et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).



Tableau 1: Effets indésirables

Classe de systèmes d'organes	Fréquence	Effets indésirables
Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incl kystes et polypes)	Fréquence indéterminée	Leucémie, cancers de la peau (chez les patients âgés)
Affections hématologiques et du système lymphatique	Très fréquent	Dépression médullaire, y compris neutropénie (< 1 500/ $\mu$ L), réticulocytopénie (<80 000/ $\mu$ L), macrocytose
	Fréquent	Thrombocytopénie (<80 000/ $\mu$ L), anémie (hémoglobine < 4,5 g/dl)
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Fréquence indéterminée	Prise de poids, carence en vitamine D
Affections du système nerveux	Fréquent	Maux de tête, vertiges
Affections vasculaires	Fréquence indéterminée	Saignement
Affections gastro-intestinales	Fréquent	Nausées, constipation
	Peu fréquent	Stomatite, diarrhée, vomissements
	Fréquence indéterminée	Troubles gastro-intestinaux, ulcère gastro-intestinal, hypomagnésémie sévère
Affections hépatobiliaires	Peu fréquent	Augmentation des enzymes hépatiques, hépatotoxicité
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Fréquent	Ulcère cutané, hyperpigmentation de la bouche, des ongles et de la peau, peau sèche, alopecie
	Peu fréquent	Éruption cutanée
	Rare	Ulcères de la jambe
	Très rare	Lupus érythémateux systémique et cutané
Affections des organes de reproduction et du sein	Très fréquent	Oligospermie, azoospermie
	Fréquence indéterminée	Aménorrhée
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Fréquence indéterminée	Fièvre

#### Description de certains effets indésirables

En cas de suppression médullaire, une normalisation hématologique apparaît habituellement dans les deux semaines qui suivent l'arrêt de l'hydroxycarbamide. Un ajustement posologique progressif est recommandé pour éviter des suppressions médullaires plus sévères (voir rubrique 4.2).

La macrocytose provoquée par l'hydroxycarbamide ne dépend pas de la vitamine B<sub>12</sub> ou de l'acide folique. L'anémie couramment observée est principalement due à une infection par le parvovirus, à une séquestration splénique ou hépatique ou à une insuffisance rénale.

La prise de poids observée pendant le traitement par hydroxycarbamide peut être une conséquence de l'amélioration de l'état général.

L'oligospermie et l'azoospermie causées par l'hydroxycarbamide sont en général réversibles, mais doivent être prises en compte en cas de désir de paternité (voir rubrique 5.3). Ces affections sont également liées à la maladie sous-jacente.

#### Population pédiatrique

La fréquence, le type et la sévérité des effets indésirables chez les enfants devraient être similaires à ceux observés chez les adultes. Les données d'une étude observationnelle (ESCORT-HU) menée sur l'hydroxycarbamide dans un large ensemble de patients (n = 1 906) présentant une drépanocytose ont montré que les patients âgés de 2 à 10 ans présentaient un risque supérieur de neutropénie, mais un risque inférieur de sécheresse cutanée, d'alopécie, de céphalées et d'anémie. Les patients âgés de 10 à 18 ans ont montré un risque inférieur de sécheresse cutanée, d'ulcères cutanés, d'alopécie, d'augmentation du poids et d'anémie par rapport aux adultes.

Les données de sécurité chez les enfants âgés de moins de deux ans restent limitées. L'essai BABY-HUG, une étude multicentrique contrôlée et randomisée, en double aveugle de phase III menée chez des jeunes enfants âgés de 9 à 18 mois, a comparé une dose fixe modérée d'hydroxycarbamide de 20 mg/kg/jour avec un placebo (Wang et coll., 2011). Une neutropénie légère à modérée (numération absolue des neutrophiles [NAN] 500-1 249/ $\mu$ l) est survenue plus fréquemment dans le groupe de l'hydroxycarbamide ; 107 fois chez 45 participants versus 34 fois chez 18 participants dans le groupe placebo. Une neutropénie récurrente ou persistante a nécessité neuf diminutions posologiques à long terme (jusqu'à 17,5 mg/kg et par jour) dans le groupe de l'hydroxycarbamide, et cinq dans le groupe placebo (p = 0,20). Les jeunes enfants traités par l'hydroxycarbamide n'ont pas montré de différence significative par rapport à ceux recevant le placebo quant aux paramètres suivants : neutropénie sévère (NAN < 500/ $\mu$ l), thrombocytopénie (numération plaquettaire < 80 000/ $\mu$ l), anémie (hémoglobine < 7 g/dl), réticulocytopenie (numération absolue des réticulocytes < 80 000/ $\mu$ l) ou tests anormaux de la fonction hépatique (alanine aminotransférase > 150 unités/l ou bilirubine > 10 mg/dl).

La sécurité de Xromi a été évaluée chez 32 enfants âgés de 9 mois à 18 ans présentant une drépanocytose au cours d'une étude ouverte, multicentrique, prospective à bras unique portant sur la sécurité, l'efficacité et les propriétés pharmacocinétiques (étude HUPK). Le nombre total d'événements indésirables liés à l'hydroxycarbamide a été de 28 (8,3 %) chez 9 patients (28 %). La toxicité hématologique a dominé avec 21 rapports (75 %) de cytopénies, suivie par les troubles cutanés et sous-cutanés (5 rapports ; 18 %). Le groupe de la tranche d'âge comprise entre 9 mois et 2 ans a présenté 19 événements imputables (29,2 %), une proportion plus élevée par rapport au groupe de la tranche d'âge 2 à 6 ans (5 événements ; 3,4 %) et le groupe de la tranche d'âge 6 à 16 ans (4 événements ; 3,2 %). Les cytopénies notifiées ont été généralement isolées, transitoires et bénignes.

La sécurité à long terme de l'hydroxycarbamide administrée chez les enfants âgés de moins de deux ans est actuellement inconnue.

#### Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir [Annexe V](#).

## **4.9 Surdosage**

#### Symptômes

Une toxicité aiguë muco-cutanée a été rapportée chez les patients traités par hydroxycarbamide à des doses plusieurs fois supérieures à la dose recommandée. Des douleurs, un érythème violacé, un

œdème des paumes des mains et des plantes de pied, suivi d'une desquamation des mains et des pieds, une hyperpigmentation généralisée sévère de la peau et stomatite aiguë sévère ont été observés. Chez les patients présentant une drépanocytose, une dépression médullaire sévère a été rapportée dans quelques cas isolés de surdosage par l'hydroxycarbamide, correspondant à l'administration de deux à 10 fois la dose prescrite (jusqu'à 8,57 fois la dose recommandée maximale de 35 mg/kg/jour). Il est recommandé de contrôler la numération formule sanguine pendant plusieurs semaines après le surdosage, dans la mesure où la récupération peut être retardée.

### Traitement

Le traitement immédiat consiste en un lavage gastrique, suivi d'un traitement de soutien des systèmes cardiorespiratoires si nécessaire. Les signes vitaux, les analyses de sang et d'urines, la fonction rénale et hépatique et la numération globulaire des patients doivent être surveillés pendant au moins 3 semaines. Des périodes de surveillance plus longues peuvent être nécessaires. Si nécessaire, le sang doit être transfusé.

## **5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES**

### **5.1 Propriétés pharmacodynamiques**

Groupe pharmacothérapeutique: agents antinéoplasiques, autres agents antinéoplasiques, code ATC: L01XX05.

#### Mécanisme d'action

L'hydroxycarbamide est un agent antinéoplasique actif par voie orale.

Bien que le mécanisme d'action n'ait pas encore été clairement défini, l'hydroxycarbamide semble agir en interférant avec la synthèse de l'ADN en agissant en tant qu'inhibiteur de la ribonucléotide réductase, sans interférer avec la synthèse de l'acide ribonucléique ou celle des protéines.

L'un des mécanismes d'action de l'hydroxycarbamide est l'augmentation des concentrations d'HbF chez les patients atteints de drépanocytose. L'HbF interfère avec la polymérisation de l'HbS (hémoglobine falciforme) et empêche ainsi la falciformation du globule rouge. Dans toutes les études cliniques, il existait, après traitement par hydroxycarbamide, une augmentation significative des taux d'HbF par rapport aux valeurs initiales.

Il a été récemment montré que l'hydroxycarbamide s'accompagnait de la formation de monoxyde d'azote, ce qui suggère que le monoxyde d'azote stimule la production de guanosine monophosphatase cyclique (GMPc), qui active alors une protéine kinase et augmente la production d'HbF. Parmi les autres effets pharmacologiques de l'hydroxycarbamide susceptibles de contribuer à ses effets bénéfiques dans la drépanocytose, on compte la diminution des neutrophiles, l'augmentation de la déformabilité des drépanocytes et l'altération de l'adhésion des globules rouges à l'endothélium.

#### Efficacité et sécurité cliniques

L'efficacité de l'hydroxycarbamide pour réduire les complications vaso-occlusives de la drépanocytose chez les enfants âgés de plus de 9 mois a été démontrée par cinq essais contrôlés randomisés (Charache *et al* 1995 [étude MSH]; Jain *et al* 2012, Ferster *et al* 1996; Ware *et al* 2015 [TWiTCH], Wang *et al* 2011 [BABY HUG]). De plus, les résultats de ces études pivots sont étayés par des études observationnelles, y compris un suivi à long terme.

#### *Étude multicentrique de l'hydroxycarbamide dans la drépanocytose (MSH)*

L'étude MSH était une étude multicentrique, randomisée et en double aveugle qui comparait l'hydroxycarbamide avec un placebo chez des adultes atteints de drépanocytose (génotype HbSS seulement) dans le but de réduire la fréquence des crises douloureuses. Au total, 299 participants ont été randomisés; 152 ont reçu un traitement par hydroxycarbamide et 147 ont reçu un placebo. La posologie de l'hydroxycarbamide a débuté à une faible dose (15 mg/kg par jour) et a été augmentée à des intervalles de 12 semaines de 5 mg/kg par jour jusqu'à l'obtention d'une légère dépression médullaire, telle que jugée par l'apparition d'une neutropénie ou d'une thrombocytopénie. Une fois la

numération globulaire rétablie, le traitement a été restauré à raison de 2,5 mg/kg par jour de moins que la dose toxique.

Il y avait une différence statistiquement significative du nombre annuel moyen de crises (toutes crises confondues) entre le groupe sous hydroxycarbamide et le groupe sous placebo, la différence moyenne était de -2,80 (IC à 95 %: -4,74 à -0,86) ( $p = 0,005$ ), et pour les crises nécessitant une hospitalisation, la différence moyenne était de -1,50 (IC à 95 %: -2,58 à -0,42) ( $p = 0,007$ ).

L'étude a également montré une augmentation du délai médian entre l'instauration du traitement et la première crise douloureuse (2,76 mois dans le groupe sous hydroxycarbamide, contre 1,35 mois dans le groupe sous placebo ( $p = 0,014$ )), la deuxième crise douloureuse (6,58 mois dans le groupe sous hydroxycarbamide, contre 4,13 mois dans le groupe sous placebo ( $p < 0,0024$ )), et la troisième crise douloureuse (11,9 mois dans le groupe sous hydroxycarbamide, contre 7,04 mois dans le groupe sous placebo ( $p = 0,0002$ )).

De plus, les taux de syndrome thoracique aigu ont diminué chez les patients qui prenaient de l'hydroxycarbamide par rapport à ceux qui prenaient un placebo; RR de 0,44 (IC à 95%: 0,28 à 0,68) ( $p < 0,001$ ). Des diminutions similaires ont été observées dans les taux de transfusion sanguine, un substitut pour les maladies potentiellement mortelles. L'hydroxycarbamide n'a pas réduit les taux de séquestration hépatique ou splénique comparativement au placebo.

Conformément au mécanisme d'action de l'hydroxycarbamide, l'étude MSH a également montré une augmentation statistiquement significative des taux d'HbF (différence moyenne de 3,9 % (IC à 95 %: 2,69 à 5,11 ( $p < 0,0001$ )) et des taux d'hémoglobine (différence moyenne de 0,6 g/dL (IC à 95%: 0,28 à 0,92,  $p < 0,0014$ ) et une diminution des marqueurs d'hémolyse dans les groupes traités par hydroxycarbamide. L'étude MSH a montré une toxicité hématologique accrue entraînant une réduction de la dose dans le groupe sous hydroxycarbamide par rapport au groupe sous placebo, mais aucune infection liée à une neutropénie ou à des épisodes hémorragiques dus à une thrombocytopenie.

### Population pédiatrique

#### *Comparaison croisée avec un placebo (Ferster et al 1996)*

Une étude croisée randomisée a été menée auprès de 25 enfants et jeunes adultes (tranche d'âge: 2 à 22 ans) atteints de drépanocytose homozygote et présentant des manifestations cliniques sévères (plus de 3 crises vaso-occlusives dans l'année précédant l'admission à l'étude et/ou antécédents d'accident vasculaire cérébral, de syndrome thoracique aigu, de crises récurrentes sans intervalle libre ou de séquestration splénique). Le principal indicateur de résultat de l'étude était le nombre et la durée des hospitalisations. Les patients ont été répartis au hasard pour recevoir l'hydroxycarbamide d'abord pendant 6 mois, puis un placebo pendant 6 mois, ou le placebo d'abord, puis l'hydroxycarbamide pendant 6 mois. L'hydroxycarbamide a été administrée à la dose initiale de 20 mg/kg/jour. La dose a été augmentée à 25 mg/kg par jour si la variation des taux d'HbF était inférieure à 2 % après 2 mois. La dose a été réduite de 50 % en raison d'une toxicité médullaire.

L'étude a montré que 16 patients sur 22 (73 %) n'ont pas eu besoin d'hospitalisation pour des épisodes douloureux lorsqu'ils ont été traités par hydroxycarbamide, contre seuls 3 patients sur 22 (14 %) lorsqu'ils ont reçu un placebo. De plus, il y a eu une réduction de la durée moyenne d'hospitalisation: 5,3 jours dans le groupe sous hydroxycarbamide et 15,2 jours dans le groupe sous placebo. Aucun décès n'a été signalé dans l'étude. Une augmentation des taux d'HbF et une diminution du nombre absolu de neutrophiles ont été signalées dans le groupe sous hydroxycarbamide. De même, après 6 mois de traitement, l'hémoglobine et le VGM ont augmenté de façon significative, tandis que la numération plaquettaire et les globules blancs (GB) ont diminué de façon significative dans le groupe sous hydroxycarbamide. Les résultats de cette étude sont présentés dans les tableaux 2 et 3 ci-dessous.

*Tableau 2: Nombre d'hospitalisations et nombre de jours d'hospitalisation par traitement (les deux périodes combinées) (Ferster et al, 1996)*

	<b>Hydroxycarbamide (n = 22)</b>	<b>Placebo (n = 22)</b>
--	--------------------------------------	-----------------------------

<b>Nombre d'hospitalisations</b>		
<b>0</b>	16	3
<b>1</b>	2	13
<b>2</b>	3	2
<b>3</b>	0	3
<b>4</b>	1	0
<b>5</b>	0	1
<b>Nombre de jours d'hospitalisation</b>		
<b>0</b>	16	3
<b>1 à 10</b>	2	13
<b>&gt; 10</b>	4	6
<b>Fourchette</b>	0-19	0-104

Tableau 3: Valeurs hématologiques moyennes avant et après 6 mois de traitement par hydroxycarbamide (Ferster et al, 1996)

	<b>Avant traitement par hydroxycarbamide (moyenne ± ET)</b>	<b>Après traitement par hydroxycarbamide (moyenne ± ET)</b>	<b>Valeur p</b>
<b>Hémoglobine (Hb) (g/dL)</b>	8,1 ± 0,75	8,5 ± 0,83	Insignifiant
<b>VGM (fL)</b>	85,2 ± 9,74	95,5 ± 11,57	< 0,001
<b>Concentration corpusculaire moyenne en hémoglobine (CCMH) (%)</b>	33,0 ± 2,08	32,3 ± 1,12	Insignifiant
<b>Plaquettes (×10<sup>9</sup>/L)</b>	443,2 ± 189,1	386,7 ± 144,6	Insignifiant
<b>GB (×10<sup>9</sup>/L)</b>	12,47 ± 4,58	8,9 ± 2,51	< 0,001
<b>HbF (%)</b>	4,65 ± 4,81	15,34 ± 11,3	< 0,001
<b>Réticulocytes (%)</b>	148,6 ± 53,8	102,7 ± 48,5	< 0,001

*Hydroxycarbamide à faible dose fixe chez les enfants atteints de drépanocytose (Jain et al 2012)*

Dans une étude randomisée, en double aveugle, contrôlée contre placebo, menée dans un hôpital tertiaire en Inde, 60 enfants (âgés de 5 à 18 ans), qui ont reçu trois transfusions sanguines ou plus ou qui ont subi des crises vaso-occlusives ayant nécessité une hospitalisation par an, ont été randomisés pour recevoir une dose fixe de 10 mg/mg par jour d'hydroxycarbamide (n = 30) ou un placebo apparié (n = 30). Le principal résultat a été une diminution de la fréquence des crises vaso-occlusives par patient et par an. Parmi les résultats secondaires figuraient la diminution de la fréquence des transfusions sanguines et des hospitalisations et l'augmentation des taux d'HbF.

Après 18 mois de traitement, il y avait une différence significative du nombre de crises vaso-occlusives entre le groupe sous hydroxycarbamide et le groupe sous placebo, la différence moyenne étant de 9,60 (IC à 95 %: 10,86 à 8,34) (p < 0,00001). Une différence significative a également été observée entre le groupe sous hydroxycarbamide et le groupe sous placebo en ce qui concerne le

nombre de transfusions sanguines, la différence moyenne étant de 1,85 (IC à 95 %: 2,18 à 1,52) ( $p < 0,00001$ ), le nombre d'hospitalisations, la différence moyenne étant de 8,89 (IC à 95 %: 10,04 à 7,74) ( $p < 0,00001$ ), et la durée de l'hospitalisation, la différence moyenne étant de 4,00 jours (IC à 95 %: 4,87 à 3,13 jours) ( $p < 0,00001$ ). Les résultats sont présentés dans le *tableau 4*.

L'étude a également montré une augmentation statistiquement significative des taux d'HbF et d'Hb et une diminution des marqueurs d'hémolyse dans les groupes traités par hydroxycarbamide.

*Tableau 4: Comparaison du nombre d'événements cliniques avant et après intervention dans le groupe sous hydroxycarbamide et le groupe sous placebo*

Nombre d'événements/ patient/an	Hydroxycarbamide		Placebo		Valeur p <sup>1</sup>	Valeur p <sup>2</sup>
	Avant	Après 18 mois	Avant	Après 18 mois		
<b>Crises vaso-occlusives</b>	12,13 ± 8,56	0,6 ± 1,37	11,46 ± 3,01	10,2 ± 3,24	0,10	< 0,001
<b>Transfusions sanguines</b>	2,43 ± 0,69	0,13 ± 0,43	2,13 ± 0,98	1,98 ± 0,82	0,25	< 0,001
<b>Hospitalisations</b>	10,13 ± 6,56	0,70 ± 1,28	9,56 ± 2,91	9,59 ± 2,94		< 0,001

<sup>1</sup>: La valeur p permet de comparer le groupe sous hydroxycarbamide et le groupe sous placebo lors de l'inclusion

<sup>2</sup>: La valeur p permet de comparer le groupe sous hydroxycarbamide et le groupe sous placebo après 18 mois de traitement

#### *Efficacité et sécurité chez les jeunes enfants (étude BABY-HUG)*

L'étude BABY-HUG, multicentrique, randomisée, contrôlée par placebo, en double aveugle de phase III, a été menée chez des jeunes enfants âgés de 9 à 18 mois. Les sujets ont reçu de l'hydroxycarbamide sous forme de liquide buvable à la posologie de 20 mg/kg/jour, sans doses croissantes, ou un placebo pendant deux ans. Les événements indésirables et les toxicités biologiques ont été initialement surveillés chez les jeunes enfants toutes les deux semaines jusqu'à ce que la tolérance de la posologie soit confirmée, puis toutes les quatre semaines. Les critères d'évaluation primaires de l'étude ont été la fonction splénique (capture qualitative à la scintigraphie splénique au 99mTc) et la fonction rénale (débit de filtration glomérulaire par la clairance du 99mTc-DTPA). Les évaluations complémentaires ont été les suivantes : numération sanguine, hémoglobine fœtale (HbF), bilans biochimiques, biomarqueurs de la fonction splénique, osmolalité urinaire, neurodéveloppement, échographie Doppler transcrânienne, croissance et mutagénicité. Quarante-deux (42) sujets ont reçu de l'hydroxycarbamide et 97 un placebo ; 86 % ont achevé l'étude.

En ce qui concerne les critères d'évaluation primaires, 19 des 70 patients ont montré une diminution de la fonction splénique à la fin de l'étude dans le groupe de l'hydroxycarbamide, versus 28 des 74 patients du groupe placebo, ainsi qu'une différence de l'augmentation moyenne du débit de filtration glomérulaire du DTPA dans le groupe de l'hydroxycarbamide, par rapport au placebo, de 2 ml/min par 1,73 m<sup>2</sup>. Concernant les critères d'évaluation secondaires, les observations suivantes ont été effectuées : 177 événements à type de douleur chez 62 patients dans le groupe de l'hydroxycarbamide versus 375 événements chez 75 patients dans le groupe placebo et 24 événements de dactylite chez 14 patients dans le groupe de l'hydroxycarbamide versus 123 événements chez 42 patients dans le groupe placebo. L'hémoglobine et l'hémoglobine fœtale ont augmenté dans le groupe de l'hydroxyurée par rapport au groupe placebo, tandis que la numération leucocytaire a diminué. La différence dans les critères d'évaluation entre les groupes n'a pas été statistiquement significative. La toxicité a inclus une neutropénie légère à modérée.

#### *Prévention primaire des AVC (étude TWiTCH)*

Un essai utilisant le doppler transcrânien (DTC) dans le cadre du passage d'un traitement par transfusions sanguines à un traitement par hydroxycarbamide (TWiTCH) a été mené. Celui-ci était un essai clinique randomisé multicentrique de phase III financé par NHLBI, comparant 24 mois de traitement standard (transfusions sanguines mensuelles) à un traitement alternatif (hydroxycarbamide) chez 121 enfants âgés de 4 à 16 ans atteints de drépanocytose et ayant des vitesses anormales au DTC

( $\geq 200$  cm/s) qui ont reçu au moins 12 mois de transfusions chroniques et n'ont pas présenté de vasculopathie grave, d'AVC clinique connu ou d'accident ischémique transitoire. L'objectif principal de cette étude était d'examiner si l'hydroxycarbamide pouvait maintenir la vitesse au DTC après une période initiale de transfusions avec une efficacité équivalente à celle des transfusions sanguines chroniques.

Les sujets soumis à un traitement standard ( $n = 61$ ) ont continué de recevoir des transfusions sanguines mensuelles pour maintenir un taux d'HbS de 30 % ou moins, tandis que ceux soumis au traitement alternatif ( $n = 60$ ), après avoir reçu des transfusions sanguines pendant une durée moyenne de 4,5 ans ( $\pm 2,8$ ), ont commencé à prendre de l'hydroxycarbamide par voie orale à une dose de 20 mg/kg/jour, qui a été augmentée jusqu'à la dose maximale tolérée de chaque participant. Cette étude a utilisé une conception d'essai de non-infériorité avec un critère principal d'évaluation de la vitesse au DTC à 24 mois, en tenant compte des valeurs initiales (lors de l'inclusion). La marge de non-infériorité était de 15 cm/s. Lors de la première analyse intermédiaire prévue, la non-infériorité a été démontrée et le commanditaire a mis fin à l'étude. Les vitesses finales modélisées au DTC étaient de 143 cm/s (IC à 95 %: 140 à 146) chez les enfants ayant reçu des transfusions standard et de 138 cm/s (IC à 95 %: 135 à 142) chez les enfants ayant reçu de l'hydroxycarbamide, la différence étant de 4,54 cm/s (IC à 95 %: 0,10 à 8,98). La non-infériorité ( $p = 8,82 \times 10^{-16}$ ) et la supériorité post-hoc ( $p = 0,023$ ) ont été atteintes. Aucune différence n'a été identifiée en ce qui concerne les événements neurologiques potentiellement mortels entre les groupes de traitement. Une surcharge en fer s'est davantage améliorée dans le groupe sous hydroxycarbamide que dans le groupe traité par transfusions, avec une variation moyenne plus importante de la ferritine sérique (-1805 contre -38 ng/mL;  $p < 0,0001$ ) et de la concentration en fer dans le foie (moyenne = -1,9 mg/g contre +2,4 mg/g de poids sec de foie;  $p = 0,0011$ ).

## 5.2 Propriétés pharmacocinétiques

### Absorption

Après administration orale, l'hydroxycarbamide est facilement absorbée par le tractus gastro-intestinal. Les concentrations plasmatiques maximales sont atteintes en moins de 2 heures et, après 24 heures, les concentrations sériques sont pratiquement nulles. La biodisponibilité est totale ou quasi-totale chez les patients atteints de cancers.

Après l'administration orale d'une solution buvable d'hydroxycarbamide chez des enfants âgés de 6 mois à 18 ans présentant une drépanocytose, les concentrations plasmatiques maximales ont été atteintes entre 0 et 2 heures. Les concentrations plasmatiques maximales moyennes et les aires sous la courbe (AUC) ont augmenté proportionnellement à l'accroissement de la dose.

Dans une étude comparative de biodisponibilité chez des volontaires adultes en bonne santé ( $n = 28$ ), il a été démontré que 500 mg de solution buvable d'hydroxycarbamide étaient bioéquivalents à la gélule de 500 mg de référence, tant en ce qui concerne la concentration maximale que la surface sous la courbe. Une réduction statistiquement significative du délai avant le pic de concentration a été observée avec la solution buvable d'hydroxycarbamide par rapport à la gélule de 500 mg de référence (0,5 heure contre 0,75 heure,  $p = 0,0467$ ), ce qui indique un taux d'absorption plus rapide.

Dans une étude portant sur des enfants atteints de drépanocytose, les formulations liquides et sous forme de gélules ont donné des surfaces sous la courbe, des concentrations maximales et des valeurs de demi-vie similaires. La plus grande différence au niveau du profil pharmacocinétique était une tendance vers un délai avant le pic de concentration plus court après l'ingestion d'une formulation liquide par comparaison avec l'ingestion d'une gélule, mais cette différence ne revêt pas de signification statistique (0,74 heure contre 0,97 heure,  $p = 0,14$ ).

### Distribution

L'hydroxycarbamide se distribue rapidement dans l'organisme humain, passe dans le liquide céphalo-rachidien, apparaît dans le liquide péritonéal et les ascites et se concentre dans les leucocytes et les hématies. Le volume de distribution estimé de l'hydroxycarbamide se rapproche du volume hydrique total de l'organisme. Le volume de distribution après administration orale d'hydroxycarbamide est approximativement égal au volume hydrique total: des valeurs chez les adultes de 0,48 à 0,90 L/kg ont été rapportées, tandis que chez les enfants, une estimation obtenue par

analyse de population de 0,7 L/kg a été rapportée. L'importance de la liaison de l'hydroxycarbamide aux protéines est inconnue.

#### Biotransformation

Il apparaît que le nitroxyde, l'acide carboxylique correspondant et le monoxyde d'azote sont des métabolites. Il a également été démontré que l'urée est un métabolite de l'hydroxycarbamide. L'hydroxycarbamide à 30, 100 et 300  $\mu\text{M}$  n'est pas métabolisée in vitro par les cytochromes P450 des microsomes hépatiques humains. Aux concentrations comprises entre 10 et 300  $\mu\text{M}$ , l'hydroxycarbamide ne stimule pas l'activité ATPase in vitro de la glycoprotéine P recombinante humaine (P-gp), ce qui indique que l'hydroxycarbamide n'est pas un substrat de la P-gp. Aucune interaction n'est donc attendue en cas d'administration concomitante avec des substances qui sont des substrats des cytochromes P450 ou de la P-gp.

#### Élimination

La clairance corporelle totale de l'hydroxycarbamide chez les patients adultes atteints de drépanocytose est de 0,17 L/h/kg. Chez l'enfant, la valeur correspondante était similaire, soit 0,22 L/h/kg.

Une fraction importante d'hydroxycarbamide est éliminée par des mécanismes non rénaux (principalement hépatiques). Chez l'adulte, il a été rapporté que la récupération urinaire du médicament sous forme inchangée représente environ 37 % de la dose orale lorsque la fonction rénale est normale. La fraction d'hydroxycarbamide excrétée sous forme inchangée dans les urines représentait environ 50 % chez l'enfant.

Chez les patients adultes atteints de cancers, l'hydroxycarbamide avait une demi-vie d'élimination d'environ 2 à 3 heures. Chez des enfants atteints de drépanocytose, il a été rapporté que la demi-vie moyenne était de 3,9 heures.

#### Personnes âgées

Bien qu'il n'y ait aucune preuve d'un effet de l'âge sur la relation pharmacocinétique-pharmacodynamique, les patients âgés peuvent être plus sensibles aux effets de l'hydroxycarbamide. Il convient donc d'envisager de commencer par une dose initiale plus faible et de procéder prudemment à l'augmentation de la dose. Une étroite surveillance hématologique est conseillée (voir rubrique 4.2).

#### Insuffisance rénale

Comme l'excrétion rénale est une voie d'élimination, il faut envisager une diminution de la dose d'hydroxycarbamide chez les patients atteints d'insuffisance rénale. Une étude ouverte portant sur une administration unique chez des patients adultes atteints de drépanocytose a évalué l'influence de la fonction rénale sur la pharmacocinétique de l'hydroxycarbamide. Des patients présentant une fonction rénale normale ( $\text{ClCr} > 90 \text{ mL/min}$ ), une insuffisance rénale légère ( $\text{ClCr} 60\text{-}89 \text{ mL/min}$ ), modérée ( $\text{ClCr} 30\text{-}59 \text{ mL/min}$ ), sévère ( $\text{ClCr} 15\text{-}29 \text{ mL/min}$ ) ou une maladie rénale terminale ( $\text{ClCr} < 15 \text{ mL/min}$ ) ont reçu une administration unique d'hydroxycarbamide, à une dose de 15 mg/kg de poids corporel. Chez les patients ayant une  $\text{ClCr}$  inférieure à 60 mL/min ou ceux présentant une maladie rénale terminale, l'exposition moyenne à l'hydroxycarbamide était supérieure de 64 % environ à celle des patients présentant une fonction rénale normale.

Il est recommandé de réduire la dose initiale de 50 % chez les patients ayant une  $\text{ClCr}$  inférieure à 60 mL/min (voir rubriques 4.2 et 4.3).

Une étroite surveillance hématologique est conseillée chez ces patients.

#### Insuffisance hépatique

Il n'existe aucune donnée justifiant des recommandations spécifiques d'adaptation posologique chez les patients atteints d'insuffisance hépatique. Néanmoins, pour des raisons de sécurité, l'hydroxycarbamide est contre-indiquée chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère (voir rubrique 4.3). Une étroite surveillance hématologique est conseillée chez les patients atteints d'insuffisance hépatique.

### **5.3 Données de sécurité préclinique**



Les études de toxicité préclinique ont démontré que les effets les plus fréquemment constatés étaient notamment une dépression médullaire chez le rat, le chien et le singe. Chez certaines espèces, des effets cardiovasculaires et hématologiques ont également été observés. Des observations chez le singe ont également montré une atrophie lymphoïde et une dégénérescence de l'intestin grêle et du gros intestin. Des études toxicologiques ont également démontré une atrophie testiculaire accompagnée d'une diminution de la spermatogenèse et du nombre de spermatozoïdes chez le rat ainsi qu'une diminution du poids des testicules et du nombre de spermatozoïdes chez la souris, alors qu'une azoospermie réversible a été notée chez le chien.

L'hydroxycarbamide est incontestablement génotoxique et, bien qu'aucune étude de carcinogénicité à long terme n'ait été réalisée, l'hydroxycarbamide est supposée être carcinogène pour les différentes espèces, ce qui implique un risque carcinogène pour les humains.

L'hydroxycarbamide traverse la barrière placentaire, comme en témoignent les mères exposées à l'hydroxycarbamide pendant la gestation. Des cas d'embryotoxicité se manifestant par une diminution de la viabilité fœtale, une réduction de la taille de la portée vivante et un retard de développement ont été rapportés chez des espèces comme les souris, les hamsters, les chats, les chiens et les singes à des doses comparables à celles administrées chez les humains. Les effets tératogènes se sont manifestés par une ossification partielle des os crâniens, une absence d'orbites, une hydrocéphalie, des sternèbres bipartites et des vertèbres lombaires manquantes.

L'hydroxycarbamide administrée à des rats mâles à raison de 60 mg/kg de poids corporel par jour (environ le double de la dose maximale habituelle recommandée chez l'homme) a entraîné une atrophie testiculaire, une diminution de la spermatogenèse et une réduction significative de leur capacité de fécondation.

Globalement, l'exposition à l'hydroxycarbamide produit des anomalies chez plusieurs espèces animales expérimentales et affecte la capacité de reproduction des animaux mâles et femelles.

## **6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1 Liste des excipients**

Gomme xanthane (E415)  
Sucralose (E955)  
Arôme de fraise  
Parahydroxybenzoate de méthyle (E218)  
Hydroxyde de sodium (E524)  
Eau purifiée

### **6.2 Incompatibilités**

Sans objet.

### **6.3 Durée de conservation**

2 ans.  
Après la première ouverture: 12 semaines.

### **6.4 Précautions particulières de conservation**

À conserver au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C).

### **6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur**

Flacon en verre de couleur ambre de type III, muni d'une fermeture inviolable et avec sécurité enfant (en PEHD avec revêtement de polyéthylène expansé), contenant 150 mL de solution buvable.

Chaque boîte contient un flacon, un adaptateur de flacon en PEBD et deux seringues doseuses (une seringue graduée de 3 mL et une seringue graduée de 10 mL).

## **6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation**

### Précautions de manipulation

Toute personne manipulant de l'hydroxycarbamide doit se laver les mains avant et après l'administration d'une dose. Pour réduire le risque d'exposition, les parents et les personnes soignantes doivent porter des gants à usage unique pour manipuler l'hydroxycarbamide. Pour minimiser les bulles d'air, ne pas agiter le flacon avant utilisation.

Tout contact de l'hydroxycarbamide avec la peau ou les muqueuses doit être évité. Si l'hydroxycarbamide entre en contact avec la peau ou une muqueuse, la zone concernée doit être lavée immédiatement et abondamment à l'eau et au savon. Tout produit renversé doit être essuyé immédiatement.

Les femmes enceintes, qui prévoient de l'être ou qui allaitent ne doivent pas manipuler l'hydroxycarbamide.

Il y a lieu de conseiller aux parents, aux personnes soignantes et aux patients de tenir l'hydroxycarbamide hors de la vue et de la portée des enfants. Une ingestion accidentelle peut être mortelle chez les enfants.

Conserver le flacon soigneusement fermé de façon à protéger l'intégrité du produit et minimiser le risque de déversement accidentel.

Les seringues doivent être rincées et lavées à l'eau froide ou tiède et séchées complètement avant l'utilisation suivante. Conserver les seringues dans un endroit propre avec le médicament.

### Élimination

L'hydroxycarbamide est cytotoxique. Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

## **7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

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

## **8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

EU/1/19/1366/001

## **9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION**

Date de première autorisation: 01 juillet 2019

## **10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE**

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>.

## **ANNEXE II**

- A. FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

## **A. FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBÉRATION DES LOTS**

Nom et adresse du (des) fabricant(s) responsable(s) de la libération des lots

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

## **B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**

Médicament soumis à prescription médicale restreinte (voir annexe I: Résumé des caractéristiques du produit, rubrique 4.2).

## **C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

- **Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSURs)**

Les exigences relatives à la soumission des PSUR pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et ses actualisations publiées sur le portail web européen des médicaments.

## **D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

- **Plan de gestion des risques (PGR)**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalise les activités de pharmacovigilance et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

De plus, un PGR actualisé doit être soumis:

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments;
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou réduction du risque) est franchie.

- **Mesures additionnelles de réduction du risque**

Avant le lancement de Xromi dans chaque État membre, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit accepter le contenu et le format du programme pédagogique, y compris les supports de communication, les modalités de distribution et tout autre aspect du programme, avec l'autorité compétente nationale.

Le programme pédagogique vise à assurer une utilisation sûre et efficace du produit, à minimiser les risques énumérés ci-après et à limiter les effets indésirables liés à Xromi.

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit s'assurer que dans chaque État membre dans lequel Xromi est autorisé, tous les professionnels de santé et les patients/soignants qui sont supposés prescrire et utiliser Xromi ont accès aux/reçoivent les kits pédagogiques suivants, diffusés par les organisations professionnelles:

- matériel éducatif pour les médecins;
- pack d'informations destiné au patient

**Le matériel éducatif pour les médecins** doit contenir:

- le résumé des caractéristiques du produit;
- un guide à l'intention des professionnels de santé.

**Le guide à l'intention des professionnels de santé** doit contenir les éléments clés suivants:

- indication, posologie et adaptation posologique;
- description de la manipulation sûre de Xromi, y compris le risque d'erreur de médication dû à l'utilisation de deux seringues doseuses différentes;
- mises en garde concernant les risques importants associés à l'utilisation de Xromi:
  - passage d'un traitement par des gélules et des comprimés à un traitement par une formulation liquide;
  - Nécessité d'une contraception;
  - Risques pour la fertilité de l'homme et de la femme, risque potentiel pour le fœtus et l'allaitement;
  - Prise en charge des réactions indésirables

**Le pack d'informations destiné au patient** doit contenir:

- notice d'information à l'intention du patient;
- guide à l'intention du patient/soignant.

**Le guide à l'intention du patient/soignant** doit contenir les éléments clés suivants:

- indications;
- instructions pour une utilisation correcte et sûre du produit, y compris des instructions claires sur l'utilisation de deux seringues doseuses différentes pour éviter le risque d'erreur de médication;
- nécessité d'une contraception;
- risques pour la fertilité de l'homme et de la femme, risque potentiel pour le fœtus et l'allaitement

**ANNEXE III**  
**ÉTIQUETAGE ET NOTICE**

## **A. ÉTIQUETAGE**



**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**

**EMBALLAGE**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Xromi 100 mg/mL solution buvable  
hydroxycarbamide

**2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)**

1 mL de solution contient 100 mg d'hydroxycarbamide.

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Contient aussi du parahydroxybenzoate de méthyle (E218). Consulter la notice pour plus de détails.

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

Solution buvable.

Flacon  
Adaptateur de flacon  
Seringues doseuses de 3 mL et 10 mL.

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Lire la notice avant utilisation.  
Voie orale.  
Prendre le médicament selon les instructions de votre médecin en utilisant les seringues doseuses fournies.  
Ne pas secouer le flacon.

**6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS**

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**

Cytotoxique: manipuler avec précaution.

**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP:  
Éliminer 12 semaines après la première ouverture.  
Date d'ouverture: \_\_\_\_\_

**9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**

À conserver au réfrigérateur.

**10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur sur le plan local.

**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

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

**12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

EU/1/19/1366/001

**13. NUMÉRO DU LOT**

Lot:

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Xromi

**17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D**

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

**18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS**

PC :  
SN :  
NN :

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE**

**ÉTIQUETTE DU FLACON**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Xromi 100 mg/mL solution buvable  
hydroxycarbamide

**2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)**

1 mL de solution contient 100 mg d'hydroxycarbamide.

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Contient aussi du parahydroxybenzoate de méthyle (E218). Consulter la notice pour plus de détails.

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

Solution buvable.

150 mL.

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Lire la notice avant utilisation.

Voie orale.

Prendre le médicament selon les instructions de votre médecin en utilisant les seringues doseuses fournies.

Ne pas secouer.

**6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS**

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**

Cytotoxique: manipuler avec précaution.

**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP:

Éliminer 12 semaines après la première ouverture.

Date d'ouverture: \_\_\_\_\_

**9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**

À conserver au réfrigérateur.

**10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

Tout médicament non utilisé doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur sur le plan local.

**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

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

**12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

EU/1/19/1366/001

**13. NUMÉRO DU LOT**

Lot:

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE****15. INDICATIONS D'UTILISATION****16. INFORMATIONS EN BRAILLE****17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D****18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS**

**B. NOTICE**

## **Notice: Information de l'utilisateur**

### **Xromi 100 mg/mL solution buvable** hydroxycarbamide

**Veillez lire attentivement cette notice avant de prendre ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.**

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

#### **Que contient cette notice?**

1. Qu'est-ce que Xromi et dans quels cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Xromi
3. Comment prendre Xromi
4. Quels sont les effets indésirables éventuels?
5. Comment conserver Xromi
6. Contenu de l'emballage et autres informations

#### **1. Qu'est-ce que Xromi et dans quels cas est-il utilisé**

Xromi contient de l'hydroxycarbamide, une substance qui réduit la croissance et la prolifération de certaines cellules dans la moelle osseuse. Ces effets provoquent une réduction du nombre de globules rouges, de globules blancs et de plaquettes en circulation dans le sang. Dans la drépanocytose, l'hydroxycarbamide contribue également à empêcher la déformation falciforme des globules rouges. La drépanocytose est une maladie héréditaire du sang qui affecte les globules rouges disciformes du sang.

Certaines cellules deviennent anormales, rigides et prennent une forme de croissant ou de faucille, ce qui conduit à l'anémie.

Les cellules drépanocytaires peuvent également se bloquer dans les vaisseaux sanguins, empêchant le sang de circuler normalement. Cela peut provoquer des crises de douleur aiguë et des lésions dans certains organes.

Xromi est utilisé pour éviter les complications d'obstruction des vaisseaux sanguins causées par la drépanocytose chez les patients âgés de plus de neuf mois. Xromi diminuera le nombre de crises douloureuses ainsi que le nombre d'hospitalisations liées à la maladie.

#### **2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Xromi**

##### **Ne prenez jamais Xromi**

- si vous êtes allergique à l'hydroxycarbamide ou à l'un des autres composants contenus dans Xromi (mentionnés dans la rubrique 6);
- si vous avez une maladie hépatique sévère;
- si vous avez une maladie rénale sévère;
- si vous présentez une réduction de la production de globules rouges, de globules blancs ou de plaquettes («myélosupprimés»), tel que décrit à la rubrique 3 «Comment prendre Xromi, suivi du traitement»;
- si vous êtes enceinte ou si vous allaitez (voir la rubrique «Grossesse, allaitement et fertilité»);

- si vous prenez des médicaments antirétroviraux pour le traitement du virus de l'immunodéficience humaine (VIH), le virus à l'origine du SIDA.

## **Avertissements et précautions**

### **Tests et vérifications**

Votre médecin vous fera subir des analyses sanguines:

- pour vérifier votre numération globulaire avant et pendant le traitement par Xromi;
- pour surveiller votre foie avant et pendant le traitement par Xromi;
- pour surveiller vos reins avant et pendant le traitement par Xromi.

Adressez-vous à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère avant de prendre Xromi:

- si vous souffrez de fatigue extrême, de faiblesse et d'essoufflement, qui peuvent être les symptômes d'un manque de globules rouges (anémie);
- si vous avez des saignements, ou si vous formez facilement des ecchymoses, qui peuvent être les symptômes d'un faible taux de cellules du sang appelées plaquettes;
- si vous avez une maladie hépatique (une surveillance supplémentaire peut être nécessaire);
- si vous avez une maladie rénale (la dose peut être adaptée);
- si vous avez des ulcères de la jambe;
- si vous avez une carence connue en vitamine B<sub>12</sub> ou en folate.

Si vous n'êtes pas certain(e) que l'une de ces affections s'applique à vous, adressez-vous à votre médecin ou votre pharmacien avant de prendre Xromi.

Des cas de cancer de la peau ont été signalés chez des patients recevant un traitement de longue durée par hydroxycarbamide. Vous devez protéger votre peau du soleil et inspecter régulièrement votre peau vous-même pendant le traitement et après l'arrêt du traitement par hydroxycarbamide. Votre médecin inspectera également votre peau lors des visites de suivi régulières.

### **Enfants**

Ne donnez pas ce médicament aux enfants de la naissance à 9 mois parce que sa sécurité n'est pas certaine dans cette population de patients.

### **Autres médicaments et Xromi**

Informez votre médecin ou pharmacien si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament.

En particulier, informez votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère si vous prenez l'un des traitements suivants:

- d'autres médicaments myélosuppresseurs (ceux qui diminuent la production de globules rouges, de globules blancs ou de plaquettes);
- une radiothérapie ou une chimiothérapie;
- tout médicament pour le traitement du cancer, en particulier un traitement par interféron - lorsqu'il est utilisé avec Xromi, il y a davantage de risques d'effets indésirables, tels que l'anémie;
- des médicaments antirétroviraux (ceux qui inhibent ou détruisent un rétrovirus tel que le VIH), p. ex. la didanosine, la stavudine et l'indinavir (une baisse du nombre de globules blancs peut survenir);
- des vaccins vivants, p. ex. rougeole, oreillons, rubéole (ROR), varicelle.



## **Grossesse, allaitement et fertilité**

Ne prenez pas Xromi si vous planifiez une grossesse sans d'abord demander conseil à votre médecin. Cela s'applique aussi bien aux hommes qu'aux femmes. Xromi peut endommager votre sperme ou vos ovules.

Xromi ne doit pas être utilisé pendant la grossesse. Xromi doit être arrêté 3 à 6 mois avant la grossesse, si possible.

Contactez immédiatement votre médecin si vous pensez être enceinte.

L'utilisation d'une contraception efficace est fortement recommandée chez les hommes et les femmes.

Si vous êtes un homme qui prenez Xromi et si votre partenaire tombe enceinte ou prévoit de tomber enceinte, votre médecin discutera avec vous des avantages et des risques potentiels de continuer à utiliser Xromi.

L'hydroxycarbamide, la substance active de Xromi, passe dans le lait maternel humain. N'allaitiez pas pendant que vous prenez Xromi. Demandez conseil à votre médecin ou à votre pharmacien.

## **Conduite de véhicules et utilisation de machines**

Xromi peut vous rendre somnolent. Vous ne devez pas conduire ou utiliser des machines à moins qu'il n'ait été démontré que vous n'êtes pas affecté et que vous en ayez discuté avec votre médecin.

## **Xromi contient du parahydroxybenzoate de méthyle (E218)**

Xromi contient du parahydroxybenzoate de méthyle (E218) qui peut provoquer des réactions allergiques (éventuellement différées).

## **3. Comment prendre Xromi**

Veillez à toujours prendre ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin ou pharmacien. Vérifiez auprès de votre médecin ou pharmacien en cas de doute.

Xromi ne doit vous être donné que par un médecin spécialiste expérimenté dans le traitement des troubles sanguins.

- Lorsque vous prenez Xromi, votre médecin vous fera subir régulièrement des analyses sanguines afin de vérifier le nombre et le type de cellules présentes dans votre sang et de vérifier le fonctionnement de votre foie et de vos reins.
- Selon la dose que vous prenez, ces analyses peuvent être effectuées initialement une fois par mois, puis tous les 2 à 3 mois.
- En fonction des résultats, votre médecin peut modifier votre dose de Xromi.

Vérifiez auprès de votre médecin ou pharmacien en cas de doute. La dose initiale habituelle pour les adultes, les adolescents et les enfants âgés de plus de 9 mois est de 15 mg/kg chaque jour et la dose d'entretien habituelle est comprise entre 20 et 25 mg/kg. Votre médecin vous prescrira la dose la mieux adaptée à votre cas. Parfois, le médecin peut modifier votre dose de Xromi, par exemple à la suite de différentes analyses. Si vous n'êtes pas sûr(e) de la dose que vous devez prendre, demandez toujours conseil à votre médecin ou à votre infirmier/ère.

## **Xromi avec des aliments et boissons**

Vous pouvez prendre ce médicament pendant ou après les repas à tout moment de la journée. Toutefois, la méthode et l'heure de la journée choisies doivent être les mêmes tous les jours.

## Utilisation chez les personnes âgées

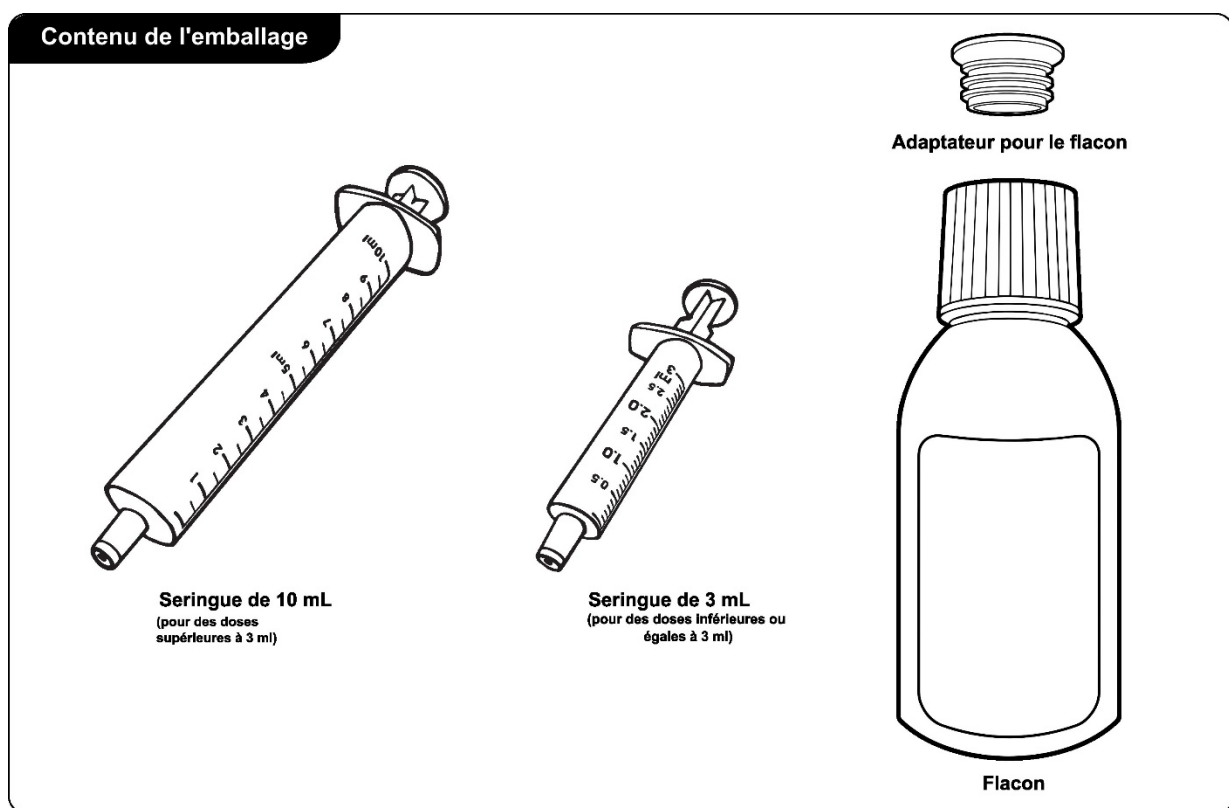
Vous pouvez être plus sensibles aux effets de Xromi et votre médecin pourra devoir vous prescrire une plus faible dose.

## Si vous avez une maladie rénale

Votre médecin pourra devoir vous prescrire une plus faible dose.  
Vous ne devez pas prendre Xromi si vous avez une maladie rénale sévère.

## Manipulation

La boîte de Xromi contient un flacon de médicament, un bouchon, un adaptateur de flacon et deux seringues doseuses (une seringue de 3 mL et une seringue de 10 mL). Utilisez toujours les seringues fournies pour prendre votre médicament.



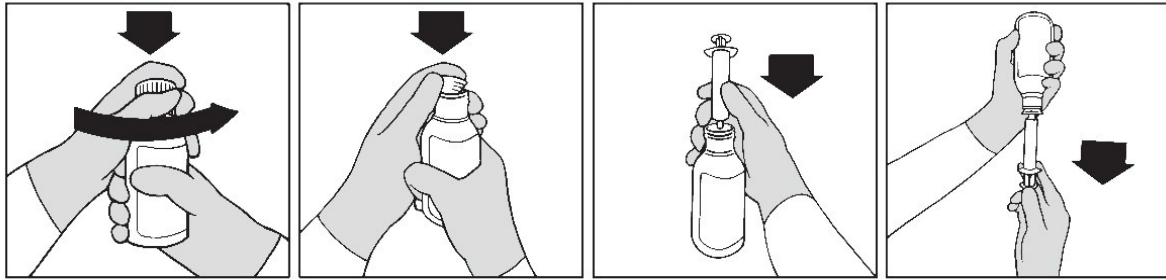
Il est important que vous utilisiez la seringue doseuse adaptée à votre cas. Votre médecin ou votre pharmacien vous indiquera la seringue à utiliser en fonction de la dose prescrite.

La seringue la plus petite de 3 mL, marquée de 0,5 mL à 3 mL, sert à mesurer des doses inférieures ou égales à 3 mL. Vous devez utiliser cette seringue si la quantité totale que vous devez prendre est inférieure ou égale à 3 mL (chaque graduation de 0,1 mL contient 10 mg d'hydroxycarbamide).  
La seringue la plus grande de 10 mL, marquée de 1 mL à 10 mL, sert à mesurer les doses supérieures à 3 mL. Vous devez utiliser cette seringue si la quantité totale que vous devez prendre est supérieure à 3 mL (chaque graduation de 0,5 mL contient 50 mg d'hydroxycarbamide).

Si vous êtes un parent ou une personne soignante qui administre le médicament, lavez-vous les mains avant et après l'administration d'une dose. Essayez immédiatement tout médicament renversé. Pour diminuer le risque d'exposition, des gants jetables doivent être utilisés lors de la manipulation de Xromi. Pour minimiser les bulles d'air, ne secouez pas le flacon avant l'administration d'une dose.

Si Xromi entre en contact avec la peau, les yeux ou le nez, la zone concernée doit être lavée immédiatement et abondamment à l'eau et au savon.

Lorsque vous utilisez le médicament, suivez les instructions ci-dessous:



1. Mettez des gants à usage unique avant de manipuler Xromi.
2. Retirez le bouchon du flacon (figure 1). Poussez l'adaptateur fermement dans le haut du flacon et laissez-le en place pour le prélèvement des futures doses (figure 2).
3. Poussez l'extrémité de la seringue de dosage à travers le trou de l'adaptateur (**figure 3**). **Votre médecin ou votre pharmacien vous indiquera quelle seringue utiliser, soit la seringue de 3 mL, soit la seringue de 10 mL, afin d'administrer la dose adéquate.**
4. Retournez le flacon (figure 4).
5. Tirez le piston de la seringue vers le bas, de façon à ce que le médicament soit aspiré du flacon dans la seringue. Tirez le piston jusqu'au trait de graduation correspondant à la dose prescrite (figure 4). Si vous avez un doute concernant la quantité de médicament à aspirer dans la seringue, demandez toujours conseil à votre médecin ou à votre infirmier/ère.
6. Remettez le flacon à l'endroit et retirez avec précaution la seringue de l'adaptateur, en la tenant par le corps et non par le piston.
7. Placez doucement l'extrémité de la seringue dans votre bouche et vers l'intérieur de votre joue.
8. Poussez lentement et doucement le piston vers le bas pour expulser délicatement le médicament vers l'intérieur de votre joue et avalez. **NE PUSSEZ PAS** trop fort sur le piston, ni ne faites couler le médicament dans le fond de votre bouche ou dans votre gorge, car vous pourriez vous étouffer.
9. Retirez la seringue de votre bouche.
10. Avalez la dose de solution buvable, puis buvez un peu d'eau, afin de vous assurer qu'il ne reste pas de médicament dans votre bouche.
11. Remettez le bouchon sur le flacon en laissant l'adaptateur en place. Assurez-vous que le bouchon est soigneusement fermé.
12. Lavez la seringue à l'eau froide ou tiède du robinet et rincez bien. Maintenez la seringue sous l'eau et actionnez le piston vers le haut et le bas plusieurs fois, pour vous assurer que l'intérieur de la seringue est propre. Laissez sécher complètement la seringue avant de la réutiliser pour un nouveau dosage. Conservez la seringue dans un endroit propre avec le médicament.

Répétez les étapes ci-dessus pour chaque dose, selon les instructions de votre médecin ou de votre pharmacien.

### **Si vous avez pris plus de Xromi que vous n'auriez dû**

Si vous avez pris plus de Xromi que vous n'auriez dû, parlez-en à votre médecin ou allez à l'hôpital immédiatement. Emmenez la boîte du médicament et la présente notice avec vous. Les symptômes les plus courants de surdosage de Xromi sont les suivants:

- rougeur de la peau;
- myalgie (douleur au toucher) et gonflement des paumes des mains et de la plante des pieds qui, ensuite, pèlent;
- forte pigmentation de la peau (changements de coloration localisés),
- douleur ou gonflement au niveau de la bouche.

### **Si vous oubliez de prendre Xromi**

Informez votre médecin. **Ne prenez pas de dose double pour compenser la dose que vous avez oublié de prendre.**

### **Si vous arrêtez de prendre Xromi**

N'arrêtez pas de prendre ce médicament sans l'avis de votre médecin. Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.

## **4. Quels sont les effets indésirables éventuels?**

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

**Si vous ressentez un quelconque effet indésirable parmi ceux énumérés ci-dessous, parlez-en à votre médecin ou allez à l'hôpital immédiatement:**

### **Très fréquents: pouvant affecter plus de 1 personne sur 10**

- Infection sévère
- Fièvre ou frissons
- Fatigue et/ou pâleur

### **Fréquents: pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 10**

- Ecchymoses (accumulation de sang sous la peau) ou saignements inexplicables
- Lésion ouverte cutanée

### **Peu fréquents: pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 100**

- Tout jaunissement du blanc des yeux ou de la peau (ictère)

### **Rares: pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 1 000**

- Ulcères ou plaies au niveau des jambes

### **Très rares: pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 10 000**

- Inflammation de la peau provoquant l'apparition de plaques rouges et squameuses pouvant s'accompagner de douleurs articulaires

**D'autres effets indésirables qui ne sont pas mentionnés ci-dessus sont énumérés ci-après. Parlez-en à votre médecin si vous êtes préoccupé par l'un de ces effets indésirables.**

### **Très fréquents: pouvant affecter plus de 1 personne sur 10**

- Absence ou faible quantité de spermatozoïdes dans le sperme (azoospermie ou oligospermie).

### **Fréquents: pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 10**

- Nausées
- Maux de tête
- Vertiges
- Constipation

- Assombrissement de la peau, des ongles et de la bouche
- Sécheresse cutanée
- Perte de cheveux

**Peu fréquents: pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 100**

- Démangeaisons, éruption cutanée rouge
- Diarrhée
- Vomissements
- Inflammation ou ulcération de la bouche
- Augmentation du taux des enzymes hépatiques

**Autres effets indésirables (la fréquence est inconnue)**

- Cas isolés d'affection maligne des cellules sanguines (leucémie)
- Cancers de la peau chez les patients âgés
- Maux d'estomac ou brûlures d'estomac
- Ulcère gastro-intestinal
- Fièvre
- Absence de cycles menstruels (aménorrhée)
- Prise de poids
- Faible taux de vitamine D dans le sang
- Faible teneur en magnésium dans le sang
- Saignement

**Déclaration des effets secondaires**

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou à votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via [le système national de déclaration décrit en Annexe V](#). En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

**5. Comment conserver Xromi**

- Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants. Une ingestion accidentelle peut être mortelle chez les enfants.
- N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur la boîte et sur le flacon après EXP. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.
- Après la première ouverture du flacon, jeter le contenu inutilisé après 12 semaines.
- À conserver au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C).
- Conservez le flacon soigneusement fermé de façon à éviter la dégradation du produit et minimiser le risque de déversement accidentel.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

**6. Contenu de l'emballage et autres informations**

**Ce que contient Xromi**

La substance active est l'hydroxycarbamide. 1 mL de solution contient 100 mg d'hydroxycarbamide.

Les autres composants sont: gomme xanthane, sucralose (E955), arôme de fraise, parahydroxybenzoate de méthyle (E218), hydroxyde de sodium et eau purifiée. Voir rubrique 2 «Xromi contient du parahydroxybenzoate de méthyle».

**Comment se présente Xromi et contenu de l'emballage extérieur**

Xromi est une solution buvable claire, incolore à jaune pâle. Il est conditionné dans des flacons en verre de 150 mL munis d'un bouchon avec fermeture de sécurité enfant. Chaque boîte contient un flacon, un adaptateur de flacon et deux seringues doseuses (une seringue graduée de 3 mL et une seringue graduée de 10 mL).

Votre médecin ou votre pharmacien vous indiquera la seringue à utiliser en fonction de la dose prescrite.

**Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché**

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

**Fabricant**

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

**La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est**

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>.