

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Xromi 100 mg/ml soluzione orale

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

1 ml di soluzione contiene 100 mg di idrossicarbamide.

Eccipienti con effetti noti

1 ml di soluzione contiene 0,5 mg di metile idrossibenzoato.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione orale.

Liquido viscoso limpido, da incolore a giallo pallido.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Xromi è indicato per la prevenzione delle complicanze vaso-occlusive della malattia a cellule falciformi nei pazienti di età superiore ai 9 mesi.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento con idrossicarbamide deve essere supervisionato da un medico o da altri operatori sanitari esperti nella gestione di pazienti affetti dalla malattia a cellule falciformi.

Posologia

La posologia deve essere determinata in base al peso corporeo del paziente (in kg).

La dose iniziale abituale di idrossicarbamide è di 15 mg/kg/giorno e la dose di mantenimento abituale è compresa tra 20 e 25 mg/kg/giorno. La dose massima è di 35 mg/kg/giorno. La conta complessiva delle cellule ematiche, compresa la conta leucocitaria differenziale e la conta dei reticolociti, deve essere monitorata una volta al mese per i primi 2 mesi successivi all'inizio del trattamento.

Occorre mirare a una conta assoluta dei neutrofili di 1500 - 4000/ μ L, mantenendo la conta delle piastrine > 80,000/ μ L. In caso di insorgenza di neutropenia o trombocitopenia, occorre sospendere temporaneamente la somministrazione di idrossicarbamide e monitorare settimanalmente la conta complessiva delle cellule ematiche con conta leucocitaria differenziale. Quando i valori ematici tornano nella norma, si deve riprendere la somministrazione di idrossicarbamide a una dose di 5 mg/kg/giorno inferiore alla dose somministrata prima dell'insorgenza delle citopenie.

Se l'intensificazione della dose è giustificata sulla base di risultati clinici e di laboratorio, è necessario seguire le seguenti fasi:

- dose da aumentare con incrementi di 5 mg/kg/giorno ogni 8 settimane;
- gli incrementi di dose devono essere proseguiti fino al raggiungimento di una lieve mielosoppressione (conta assoluta dei neutrofili da 1500/ μ L a 4,000/ μ L), fino a un massimo di 35 mg/kg/giorno;
- la conta complessiva delle cellule ematiche, compresa la conta leucocitaria differenziale e la conta dei reticolociti, deve essere monitorata almeno ogni 4 settimane durante l'adeguamento del dosaggio.

Una volta stabilita la dose massima tollerata, il monitoraggio di sicurezza in laboratorio deve comprendere la conta complessiva delle cellule ematiche con conta leucocitaria differenziale, conta dei reticolociti e conta delle piastrine ogni 2-3 mesi.

Occorre monitorare il numero dei globuli rossi (RBC), il volume cellulare medio (MCV) e i livelli di emoglobina fetale (HbF) per comprovare una risposta di laboratorio coerente o progressiva. Tuttavia, il mancato aumento dei valori MCV, HbF, o di entrambi, non è un'indicazione per interrompere la terapia se il paziente risponde clinicamente (ad es. diminuzione dell'incidenza del dolore o dei ricoveri ospedalieri).

Una risposta clinica al trattamento con idrossicarbamide può durare 3-6 mesi e, pertanto, è necessaria una prova di 6 mesi alla dose massima tollerata prima di prendere in considerazione l'interruzione per fallimento del trattamento (che sia dovuto alla non aderenza o alla mancata risposta alla terapia).

Popolazioni speciali

Anziani

I pazienti anziani possono essere più sensibili agli effetti mielosoppressivi di idrossicarbamide e richiedere un regime di dosaggio inferiore.

Compromissione renale

Poiché l'escrezione renale è un percorso di eliminazione, occorre prendere in considerazione la riduzione del dosaggio di idrossicarbamide nei pazienti con compromissione renale. Nei pazienti con clearance della creatinina ($\text{CrCl} \leq 60$ ml/min), la dose iniziale di idrossicarbamide deve essere ridotta del 50%. In questi pazienti si consiglia un attento monitoraggio dei parametri ematici (vedere paragrafo 4.4).

Idrossicarbamide non deve essere somministrato a pazienti con compromissione renale grave ($\text{CrCl} < 30$ ml/min) (vedere paragrafi 4.3, 4.4 e 5.2).

Compromissione epatica

Non vi sono dati a sostegno di specifici aggiustamenti delle dosi nei pazienti con compromissione epatica. In questi pazienti si consiglia un attento monitoraggio dei parametri ematici. Per motivi di sicurezza, l'uso di idrossicarbamide è controindicato nei pazienti con compromissione epatica grave (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

Bambini di età inferiore a 9 mesi

La sicurezza e l'efficacia di idrossicarbamide nei bambini di età compresa tra 0 e 9 mesi non sono state ancora stabilite.

Modo di somministrazione

Xromi è destinato all'uso orale.

Sono fornite due siringhe dosatrici (una 3 ml e una 10 ml) per una corretta misurazione della dose prescritta della soluzione orale. Si raccomanda all'operatore sanitario di indicare al paziente o a chi se ne prende cura la siringa da utilizzare per garantire la somministrazione del volume corretto.

La siringa da 3 ml più piccola, graduata da 0,5 ml a 3 ml, serve per misurare le dosi inferiori o pari a 3 ml. Questa siringa deve essere raccomandata per dosi inferiori o pari a 3 ml (ciascuna graduazione da 0,1 ml contiene 10 mg di idrossicarbamide).

La siringa da 10 ml più grande, graduata da 1 ml a 10 ml, serve per misurare le dosi superiori a 3 ml. Questa siringa deve essere raccomandata per dosi superiori a 3 ml (ciascuna graduazione da 0,5 ml contiene 50 mg di idrossicarbamide).

Negli adulti senza disturbi di deglutizione, le formulazioni orali solide possono rivelarsi più adatte e pratiche.

Xromi può essere assunto durante o dopo i pasti in qualsiasi momento della giornata, ma è necessario che i pazienti standardizzino il modo di somministrazione e l'orario della giornata.

Per favorire un rilascio corretto e coerente della dose all'interno dello stomaco occorre assumere dell'acqua dopo ogni dose di Xromi.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o a uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Compromissione epatica grave (classe C di Child Pugh).

Compromissione renale grave (CrCl < 30 ml/min).

Valori di mielosoppressione indicativi di tossicità come riportato nel paragrafo 4.2.

Allattamento (vedere paragrafo 4.6)

Gravidanza (vedere paragrafo 4.6)

Medicinali antiretrovirali concomitanti per la malattia dell'HIV (vedere paragrafi 4.4 e 4.5)

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Soppressione del midollo osseo

Prima del trattamento, e ripetutamente durante lo stesso, si deve determinare lo status ematologico completo, compreso l'esame del midollo osseo, qualora indicato, oltre alla funzionalità renale ed epatica. Se la funzionalità del midollo osseo è bassa, il trattamento con idrossicarbamide non deve essere iniziato.

La conta complessiva delle cellule ematiche, con conta leucocitaria differenziale, conta dei reticolociti e conta delle piastrine, deve essere monitorata regolarmente (vedere paragrafo 4.2).

Idrossicarbamide può provocare soppressione del midollo osseo; in genere la prima e più diffusa manifestazione è la leucopenia. La trombocitopenia e l'anemia si verificano con minore frequenza e si osservano raramente senza una precedente leucopenia. L'aplasia midollare è più probabile nei pazienti che hanno ricevuto in precedenza medicinali radioterapici o chemioterapici antitumorali citotossici; in tali pazienti idrossicarbamide deve essere usato con cautela. Il ristabilimento dalla mielosoppressione avviene rapidamente dopo la sospensione della terapia con idrossicarbamide.

La terapia con idrossicarbamide può quindi essere ripresa con una dose inferiore (vedere paragrafo 4.2).

L'anemia grave deve essere corretta con la sostituzione totale del sangue prima di iniziare la terapia con idrossicarbamide. Se, durante il trattamento, si verifica anemia, correggerla senza sospendere la terapia con idrossicarbamide. Anomalie eritrocitiche: l'eritropoiesi megaloblastica, che si autolimita, è spesso osservata precocemente nel corso della terapia con idrossicarbamide. Il cambiamento morfologico assomiglia a un'anemia perniziosa, ma non correlata alla carenza di vitamina B12 o di acido folico. La macrocitosi può celare lo sviluppo accidentale di carenza di acido folico; si raccomanda di determinare regolarmente l'acido folico sierico. Idrossicarbamide può inoltre ritardare la clearance del ferro nel plasma e ridurre il tasso di utilizzo da parte degli eritrociti, ma non sembra alterare il tempo di sopravvivenza dei globuli rossi.

Altro

I pazienti che in passato sono stati sottoposti a radioterapia possono essere soggetti ad aggravamento dell'eritema dopo l'irradiazione quando viene somministrato idrossicarbamide.

Compromissione renale ed epatica

Idrossicarbamide deve essere usato con prudenza nei pazienti con marcata disfunzione renale.

Idrossicarbamide può causare epatotossicità e durante il trattamento devono essere monitorate le analisi della funzionalità epatica.

I parametri ematici per la compromissione renale ed epatica devono essere monitorati attentamente e, se necessario, idrossicarbamide deve essere sospeso. Se del caso, idrossicarbamide deve essere ripreso con una dose più bassa.

Pazienti affetti da HIV

Idrossicarbamide non deve essere utilizzato in combinazione con medicinali antiretrovirali per la malattia da HIV e può causare il fallimento del trattamento e tossicità (in alcuni casi mortali) nei pazienti affetti da HIV (vedere paragrafi 4.3 e 4.5).

Leucemia secondaria e cancro della pelle

In pazienti trattati per lunghi periodi con idrossicarbamide per disturbi mieloproliferativi, come la policitemia, è stata segnalata una leucemia secondaria. Non è noto se tale effetto leucemogenico dipenda dall'idrossicarbamide oppure se sia associato alla malattia di base del paziente. Nei pazienti trattati con idrossicarbamide per lunghi periodi è stato segnalato cancro della pelle. I pazienti devono essere avvisati di proteggere la pelle dall'esposizione al sole. Inoltre, devono effettuare autoispezioni della pelle durante il trattamento e dopo l'interruzione della terapia con idrossicarbamide ed essere sottoposti a screening per patologie maligne secondarie durante le visite di controllo di routine.

Tossicità vasculitiche cutanee

Tossicità vasculitiche cutanee, tra cui ulcerazioni vasculitiche e cancrena, sono state osservate in pazienti affetti da disturbi mieloproliferativi durante la terapia con idrossicarbamide. Il rischio di tossicità vasculitiche è aumentato nei pazienti trattati precedentemente, oppure trattati al momento con una terapia a base di interferone. La distribuzione digitale di tali ulcerazioni vasculitiche e il progressivo comportamento clinico dell'insufficienza vascolare periferica, che conduce all'infarto digitale o alla cancrena, erano notevolmente diversi dalle tipiche ulcere cutanee generalmente descritte con idrossicarbamide. A causa degli esiti clinici potenzialmente gravi per le ulcere vasculitiche cutanee segnalate nei pazienti con una malattia mieloproliferativa, in caso di sviluppo di ulcere cutanee vasculitiche il trattamento con idrossicarbamide deve essere sospeso.

Vaccinazioni

Poiché la terapia con idrossicarbamide può sopprimere i normali meccanismi di difesa dell'organismo, l'uso concomitante di idrossicarbamide e di un vaccino a virus vivo può potenziare la replicazione del virus nel vaccino e/o intensificare alcune delle reazioni avverse del virus del vaccino. La vaccinazione con un vaccino vivo in un paziente trattato con idrossicarbamide può determinare gravi infezioni. La risposta degli anticorpi del paziente ai vaccini può risultare ridotta. L'uso di vaccini vivi deve essere evitato durante il trattamento e per almeno sei mesi dopo il completamento dello stesso; deve essere richiesto un consulto specialistico individuale (vedere paragrafo 4.5).

Ulcere agli arti inferiori

Nei pazienti con ulcere agli arti inferiori, idrossicarbamide deve essere utilizzato con cautela. Le ulcere degli arti inferiori rappresentano una complicazione comune dalla malattia a cellule falciformi, ma sono state segnalate anche nei pazienti trattati con idrossicarbamide.

Carcinogenicità

Idrossicarbamide è inequivocabilmente genotossico in una vasta gamma di sistemi di test. Si presume che idrossicarbamide sia un carcinogeno trans-specie (vedere paragrafo 5.3).

Manipolazione sicura della soluzione

I genitori e i prestatori di assistenza devono evitare il contatto di idrossicarbamide con la pelle o le mucose. In caso di contatto della soluzione con la pelle o le mucose, la parte deve essere lavata immediatamente e accuratamente con acqua e sapone (vedere paragrafo 6.6).

Eccipienti

Questo medicinale contiene metilidrossi benzoato (E218) che può causare reazioni allergiche (eventualmente ritardate).

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

L'attività mielosoppressiva può essere potenziata da una radioterapia precedente o concomitante o da una terapia citotossica.

L'uso concomitante di idrossicarbamide e di altri medicinali mielosoppressivi o radioterapia può aumentare l'aplasia midollare, i disturbi gastrointestinali o le mucositi. Idrossicarbamide può aggravare l'eritema causato da radioterapia.

I pazienti non devono essere trattati con idrossicarbamide in associazione a medicinali antiretrovirali (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

Sono state segnalate pancreatiti fatali e non fatali in pazienti affetti da HIV durante la terapia con idrossicarbamide e didanosina, con o senza stavudina.

Epatotossicità e insufficienza epatica fatali sono state segnalate durante la sorveglianza successiva all'immissione in commercio nei pazienti affetti da HIV trattati con idrossicarbamide e altri medicinali antiretrovirali. Eventi epatici mortali sono stati segnalati con maggiore frequenza nei pazienti trattati con la combinazione di idrossicarbamide, didanosina e stavudina.

Neuropatia periferica, grave in alcuni casi, è stata segnalata in pazienti affetti da HIV che hanno ricevuto idrossicarbamide in associazione a medicinali antiretrovirali, compresa didanosina, con o senza stavudina (vedere paragrafo 4.4).

I pazienti trattati con idrossicarbamide in associazione a didanosina, stavudina e indinavir hanno presentato una diminuzione media delle cellule CD4 di circa 100/mm³.

Gli studi hanno dimostrato che esiste un'interferenza analitica di idrossicarbamide con gli enzimi (ureasi, uricasi e deidrogenasi lattica) utilizzati per la determinazione dell'urea, dell'acido urico e dell'acido lattico, che rendono falsamente elevati i risultati di questi valori in pazienti trattati con idrossicarbamide.

Vaccinazioni

Vi è un aumentato rischio di infezioni gravi o mortali con l'uso concomitante di vaccini vivi. I vaccini vivi non sono raccomandati nei pazienti immunosoppressi.

L'uso concomitante di idrossicarbamide e di un vaccino a virus vivo può potenziare la replicazione del virus nel vaccino e/o può fare aumentare la reazione avversa del virus del vaccino, poiché i normali meccanismi di difesa possono essere soppressi da una terapia con idrossicarbamide. La vaccinazione con un vaccino vivo in un paziente che assume idrossicarbamide può provocare gravi infezioni. Generalmente, la risposta degli anticorpi del paziente ai vaccini può risultare ridotta. Il trattamento con idrossicarbamide e la concomitante immunizzazione con vaccini a virus vivo devono essere effettuati solo se i benefici sono chiaramente superiori ai potenziali rischi (vedere paragrafo 4.4).

Tossicità vasculitiche cutanee, tra cui ulcerazioni vasculitiche e cancrena, sono state osservate in pazienti affetti da disturbi mieloproliferativi durante la terapia con idrossicarbamide. Tali tossicità vasculitiche sono state segnalate con maggiore frequenza nei pazienti che erano stati trattati precedentemente, oppure che erano trattati al momento con una terapia a base di interferone (vedere paragrafo 4.4).

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Donne in età fertile/Contracezione per gli uomini e le donne

I medicinali che influiscono sulla sintesi del DNA, come idrossicarbamide, possono costituire potenti principi attivi mutageni. Tale possibilità deve essere presa in considerazione attentamente prima di somministrare il medicinale a pazienti di sesso maschile o femminile che possono prevedere il concepimento.

I pazienti di entrambi i sessi devono essere invitati a utilizzare misure contraccettive prima e durante il trattamento con idrossicarbamide.

Gravidanza

Gli studi su animali hanno evidenziato tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). I pazienti trattati con idrossicarbamide devono essere messi al corrente dei rischi per il feto.

I dati sull'uso di idrossicarbamide per le donne in gravidanza sono limitati.

Idrossicarbamide può causare un danno fetale quando viene somministrato a una donna in stato di gravidanza. Pertanto, non deve essere somministrato a pazienti in stato di gravidanza.

I pazienti trattati con idrossicarbamide che intendono avere figli devono sospendere il trattamento con il medicinale possibilmente da 3 a 6 mesi prima della gravidanza.

La paziente deve essere invitata a contattare immediatamente un medico in caso di sospetta gravidanza.

Allattamento

Idrossicarbamide è escreto nel latte materno. Data la possibilità di gravi effetti indesiderati per i lattanti, l'allattamento al seno deve essere interrotto quando si assume idrossicarbamide.

Fertilità

La fertilità degli uomini può essere compromessa dal trattamento. Sono stati osservati casi reversibili molto frequenti di oligospermia o azoospermia nell'uomo, sebbene tali disturbi siano anche associati alla malattia di base. Una compromissione della fertilità è stata osservata nei ratti maschi (vedere paragrafo 5.3).

I pazienti di sesso maschile devono essere informati dai loro operatori sanitari in merito alla possibilità di conservazione dello sperma (crioconservazione) prima dell'inizio della terapia.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Idrossicarbamide altera lievemente la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. I pazienti devono essere avvisati di non guidare veicoli o usare macchinari qualora presentino episodi di capogiro durante l'assunzione di idrossicarbamide.

4.8 Effetti indesiderati

Il profilo di sicurezza di idrossicarbamide nella malattia a cellule falciformi è stato stabilito da studi clinici e confermato da studi di coorte a lungo termine comprendenti fino a 1935 adulti e bambini di età superiore a 9 mesi.

Riassunto del profilo di sicurezza

La soppressione del midollo osseo è il principale effetto tossico di idrossicarbamide ed è correlato alla dose. A dosi inferiori, citopenie lievi, transitorie e reversibili, sono segnalate comunemente nei pazienti affetti dalla malattia a cellule falciformi, che sono attese sulla base della farmacologia di idrossicarbamide.

Idrossicarbamide influisce sulla spermatogenesi e, di conseguenza, sono segnalati molto frequentemente casi di oligospermia e azoospermia.

Altri effetti avversi comunemente riportati comprendono nausea, stipsi, cefalea e capogiro.

Reazioni avverse che colpiscono la cute e il tessuto sottocutaneo come melanonichia, cute secca, ulcere cutanee e alopecia tendono a verificarsi dopo diversi anni di terapia quotidiana di mantenimento a lungo termine. Sono state segnalate raramente ulcere degli arti inferiori ed è stato segnalato molto raramente lupus eritematoso sistemico.

Esiste inoltre un grave rischio di leucemia e, negli anziani, di cancro della pelle, sebbene la frequenza non sia nota.

Tabella delle reazioni avverse

L'elenco è presentato secondo la classificazione per sistemi e organi, termine standard MedDRA e frequenza, utilizzando le seguenti categorie di frequenza: molto comune ($\geq 1/10$); comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$); non comune ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$); raro ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$); molto raro ($< 1/10\ 000$); non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Tabella 1: reazioni avverse

Classificazione per sistemi e organi	Frequenza	Reazione avversa
Tumori benigni, maligni e non specificati (cisti e polipi compresi)	Non nota	Leucemia, tumori della pelle (nei pazienti anziani)
Patologie del sistema emolinfopoietico	Molto comune	Aplasia midollare, compresa neutropenia (< 1500 / μ L), reticolocitopenia (< 80000 / μ L), macrocitosi
	Comune	Trombocitopenia (< 80000 / μ L), anemia (emoglobina < 4,5 g/dl)
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Non nota	Aumento di peso, carenza di vitamina D
Patologie del sistema nervoso	Comune	Cefalea, capogiro
Patologie vascolari	Non nota	Sanguinamento
Patologie gastrointestinali	Comune	Nausea, stipsi
	Non comune	Stomatite, diarrea, vomito
	Non nota	Disturbi gastrointestinali, ulcera gastrointestinale, ipomagnesemia grave
Patologie epatobiliari	Non comune	Aumento degli enzimi epatici, epatotossicità
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Comune	Ulcera cutanea, iperpigmentazione orale, delle unghie e della pelle, secchezza cutanea, alopecia
	Non comune	Eruzione cutanea
	Raro	Ulcere agli arti inferiori
	Molto raro	Lupus eritematoso sistemico e cutaneo
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	Molto comune	Oligospermia, azoospermia
	Non nota	Amenorrea
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione:	Non nota	Febbre

Descrizione di determinate reazioni avverse

In caso di soppressione del midollo osseo, il ristabilimento dei valori ematici avviene di solito entro due settimane dalla sospensione di idrossicarbamide. Si raccomanda una titolazione della dose progressiva per evitare soppressioni del midollo osseo più gravi (vedere paragrafo 4.2).

La macrocitosi provocata da idrossicarbamide non è dipendente dalla vitamina B12 o dall'acido folico. L'anemia comunemente osservata è dovuta soprattutto a un'infezione da Parvovirus, sequestro splenico o epatico, compromissione renale.

L'aumento di peso osservato durante il trattamento con idrossicarbamide può risultare dal miglioramento delle condizioni generali.

L'oligospermia e l'azoospermia causate dall'idrossicarbamide sono solitamente reversibili; tuttavia, tale possibilità dev'essere tenuta presente in caso di desiderio di paternità (vedere paragrafo 5.3). Tali disturbi sono anche associati alla malattia di base.

Popolazione pediatrica

Si prevede che la frequenza, il tipo e la gravità delle reazioni avverse nei bambini siano simili a quelli degli adulti. I dati di uno studio osservazionale (ESCORT-HU) sull'idrossicarbamide in un ampio gruppo di pazienti (n = 1 906) con anemia falciforme hanno mostrato che i pazienti di età compresa tra 2 e 10 anni erano a rischio più elevato di neutropenia e a rischio più basso di secchezza cutanea, alopecia, mal di testa e anemia. I pazienti di età compresa tra 10 e 18 anni presentavano un rischio inferiore di secchezza cutanea, ulcere cutanee, alopecia, aumento di peso e anemia rispetto agli adulti.

I dati sulla sicurezza nei bambini di età inferiore a 2 anni sono limitati. Lo studio BABY HUG, uno studio di fase III in doppio cieco, multicentrico, randomizzato e controllato, condotto su neonati di età compresa tra 9 e 18 mesi, ha confrontato la dose fissa moderata di idrossicarbamide di 20 mg/kg/giorno con il placebo (Wang et al. 2011). La neutropenia da lieve a moderata (conta assoluta dei neutrofili [ANC] 500-1249/ μ L) si è verificata più frequentemente nel gruppo con idrossicarbamide; 107 volte in 45 partecipanti contro 34 volte in 18 partecipanti nel gruppo con placebo. La neutropenia ricorrente o persistente ha comportato nove riduzioni della dose a lungo termine (a 17,5 mg/kg al giorno) nel gruppo con idrossicarbamide e cinque nel gruppo con placebo (p=0,20). I neonati trattati con idrossicarbamide non hanno presentato differenze significative rispetto a quelli trattati con placebo nei tassi di neutropenia grave (ANC <500/ μ L), trombocitopenia (conta piastrinica <80.000/ μ L), anemia (emoglobina <7 g/dL), reticolocitopenia (conta assoluta dei reticolociti <80.000/ μ L) o test anomali della funzionalità epatica (alanina aminotransferasi >150 unità/L o bilirubina >10 mg/dL).

La sicurezza di Xromi è stata valutata in 32 bambini di età compresa tra 9 mesi e 18 anni affetti da anemia falciforme in uno studio a braccio singolo, in aperto, prospettico, multicentrico, di farmacocinetica, sicurezza ed efficacia (studio HUPK). Il numero totale di eventi avversi correlati all'idrossicarbamide è stato di 28 (8,3%) in 9 (28%) pazienti. La tossicità ematologica è risultata dominante con 21 segnalazioni (75%) di citopenie, seguita da disturbi cutanei e sottocutanei (5 segnalazioni; 18%). Il gruppo di età compresa tra 9 mesi e 2 anni ha registrato 19 eventi correlati (29,2%), una percentuale maggiore rispetto al gruppo da 2 a 6 anni (5 eventi; 3,4%) e al gruppo da 6 a 16 anni (4 eventi; 3,2%). Le citopenie riportate erano tipicamente isolate, transitorie e benigne.

La sicurezza a lungo termine dell'idrossicarbamide iniziata nei bambini di età inferiore a 2 anni non è attualmente nota.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[allegato V](#).

4.9 Sovradosaggio

Sintomi

Nei pazienti trattati con idrossicarbamide è stata segnalata tossicità mucocutanea acuta con dosi di gran lunga superiori a quella raccomandata. Sono stati osservati irritazione, eritema di colore viola, edema nei palmi delle mani e nelle piante dei piedi seguiti da desquamazione delle mani e dei piedi, iperpigmentazione generalizzata della cute e stomatite acuta grave.

In pazienti affetti da malattia a cellule falciformi è stata segnalata grave aplasia midollare in casi isolati di sovradosaggio di idrossicarbamide tra 2 e 10 volte la dose prescritta (fino a 8,57 volte la dose

massima raccomandata di 35 mg/kg/giorno). Si raccomanda di monitorare la conta ematica per diverse settimane dopo il sovradosaggio in quanto il recupero può essere ritardato.

Trattamento

Il trattamento immediato è costituito dal lavaggio gastrico, seguito da una terapia di supporto per i sistemi cardiorespiratori, se necessario. I pazienti devono essere monitorati per verificare i segnali vitali, i valori ematici e delle urine, la funzionalità renale ed epatica e la conta ematica complessiva per almeno 3 settimane. Possono essere necessari periodi di monitoraggio più lunghi. Se necessario, occorre procedere a una trasfusione di sangue.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Agenti antineoplastici, altri agenti antineoplastici, codice ATC: L01XX05.

Meccanismo d'azione

Idrossicarbamide è un agente antineoplastico attivo oralmente.

Sebbene il meccanismo d'azione non sia stato ancora chiaramente definito, idrossicarbamide sembra agire interferendo con la sintesi del DNA, agendo come inibitore della ribonucleotide reductasi, senza interferire con la sintesi dell'acido ribonucleico o della proteina.

Uno dei meccanismi con cui idrossicarbamide agisce è l'aumento delle concentrazioni dell'emoglobina fetale (HbF) nei pazienti affetti dalla malattia a cellule falciformi. L'HbF interferisce con la polimerizzazione dell'HbS (emoglobina falciforme) impedendo quindi la falcizzazione dell'eritrocita. In tutti gli studi clinici dopo l'uso di idrossicarbamide è stato osservato un aumento significativo dell'HbF rispetto al valore di riferimento.

Recentemente idrossicarbamide ha evidenziato un'associazione con la produzione di ossido d'azoto suggerendo che quest'ultimo stimola la produzione di guanosina monofosfato ciclica (cGMP) che, a sua volta, attiva una proteinchinasi e aumenta la produzione di HbF. Altri effetti farmacologici noti di idrossicarbamide che possono contribuire ai suoi effetti benefici per la malattia a cellule falciformi comprendono la diminuzione dei neutrofili, l'aumento della deformabilità delle cellule falciformi e l'adesione alterata dei globuli rossi all'endotelio.

Efficacia e sicurezza clinica

Prove dell'efficacia di idrossicarbamide nel ridurre le complicanze vaso-occlusive della malattia a cellule falciformi nei bambini di età superiore a 9 mesi derivano da cinque studi randomizzati controllati (Charache *et al* 1995 [studio MSH]; Jain *et al* 2012, Ferster *et al* 1996; Ware *et al* 2015 [TWITCH], Wang *et al* 2011 [BABY HUG]). Inoltre, i risultati di questi studi principali sono sostenuti da studi osservazionali che includono un certo follow-up a lungo termine.

Studio multicentrico di idrossicarbamide nell'anemia falciforme (MSH)

L'MSH è stato uno studio multicentrico, randomizzato e a doppio cieco, che ha messo a confronto idrossicarbamide con placebo in adulti affetti da anemia falciforme (soltanto il genotipo HbSS) con l'obiettivo di ridurre la frequenza delle crisi dolorose. Sono stati randomizzati in totale 299 partecipanti: 152 per idrossicarbamide e 147 per il placebo. Idrossicarbamide è stato iniziato con una dose bassa (15 mg/kg al giorno) ed è stato aumentato di 5 mg/kg al giorno a intervalli di 12 settimane fino al raggiungimento di una lieve aplasia midollare, come indicato da neutropenia o trombocitopenia. Dopo il ristabilimento dei valori ematici, il trattamento è ripreso con 2,5 mg/kg al giorno in meno rispetto alla dose tossica.

È stata registrata una differenza statisticamente significativa tra il gruppo trattato con idrossicarbamide e il gruppo trattato con placebo nel tasso medio di crisi annuale (tutte le crisi), differenza media -2,80 (95 % IC -4,74-0,86) ($p = 0,005$) e per le crisi che richiedono un ricovero ospedaliero, differenza media -1,50 (95 % IC - 2,58-0,42) ($p = 0,007$).

Lo studio ha inoltre evidenziato un aumento del tempo medio dall'inizio del trattamento alla prima crisi dolorosa (2,76 mesi nel gruppo con idrossicarbamide rispetto a 1,35 mesi con placebo ($p = 0,014$), alla seconda crisi dolorosa (6,58 mesi nel gruppo con idrossicarbamide rispetto ai 4,13 mesi con placebo ($p < 0,0024$) e alla terza crisi dolorosa (11,9 mesi nel gruppo con idrossicarbamide rispetto ai 7,04 mesi con placebo ($p = 0,0002$).

Anche i tassi di sindrome acuta toracica si sono ridotti nei pazienti trattati con idrossicarbamide rispetto a quelli che assumevano placebo: RR 0,44 (95% IC 0,28 a 0,68) ($p < 0,001$). Riduzioni analoghe sono state registrate nei tassi di trasfusione di sangue, un surrogato per malattie potenzialmente letali. Idrossicarbamide non ha ridotto i tassi di sequestro epatico o splenico rispetto al placebo.

In linea con il meccanismo d'azione di idrossicarbamide, lo studio MSH ha anche evidenziato un aumento statisticamente significativo dell'HbF (differenza media 3,9% (95 % IC 2,69-5,11 ($p < 0,0001$)) e dei livelli di emoglobina (differenza media di 0,6 g/dL (95 % IC 0,28-0,92, $p < 0,0014$) e una diminuzione dei marcatori emolitici nei gruppi trattati con idrossicarbamide. Lo studio MSH ha evidenziato una maggiore tossicità ematologica, che ha determinato una riduzione della dose nel gruppo che ha assunto idrossicarbamide rispetto al placebo, ma non vi sono state infezioni dovute a neutropenia o episodi di sanguinamento dovuti a trombocitopenia.

Popolazione pediatrica

Confronto incrociato con placebo (Ferster et al 1996)

È stato condotto uno studio randomizzato incrociato su 25 bambini e giovani adulti (fascia di età: da 2 a 22 anni), con anemia falciforme omozigote e gravi manifestazioni cliniche (definite come > 3 crisi vaso-occlusive nell'anno precedente l'arruolamento nello studio e/o con precedente anamnesi di ictus, sindrome toracica acuta, crisi ricorrenti senza interruzione o sequestro splenico). La misura del risultato principale dello studio era il numero e la durata dei ricoveri ospedalieri. I pazienti sono stati assegnati a caso per ricevere dapprima idrossicarbamide per 6 mesi, seguito da placebo per 6 mesi, oppure dapprima il placebo, seguito da idrossicarbamide per 6 mesi. Idrossicarbamide è stato somministrato con una dose iniziale di 20 mg/kg/giorno. La dose era aumentata a 25 mg/kg al giorno se la variazione dell'HbF era < 2 % dopo 2 mesi. La dose è stata ridotta del 50 % per la tossicità al midollo osseo.

Lo studio ha indicato che 16 pazienti su 22 (73 %) non hanno avuto bisogno di ricovero ospedaliero per episodi dolorosi durante il trattamento con idrossicarbamide rispetto a soli 3 pazienti su 22 (14 %) trattati con placebo. Inoltre, si è registrata una riduzione del soggiorno ospedaliero medio: 5,3 giorni nel gruppo con idrossicarbamide e 15,2 giorni nel gruppo con placebo. Nello studio non sono stati segnalati decessi. Nel gruppo con idrossicarbamide sono stati registrati un aumento dell'HbF e una diminuzione della conta assoluta dei neutrofili. Analogamente, dopo sei mesi di trattamento, emoglobina e MCV sono aumentati in misura significativa, mentre la conta delle piastrine e dei globuli bianchi (WBC) è notevolmente diminuita nel gruppo con idrossicarbamide. I risultati di questo studio sono illustrati nelle tabelle 2 e 3 sottostanti.

Tabella 2: numero di ricoveri ospedalieri e numero di giorni di ricovero ospedaliero per trattamento (entrambi i periodi combinati) (Ferster et al, 1996)

	Idrossicarbamide (n = 22)	Placebo (n = 22)
Numero di ricoveri ospedalieri		
0	16	3
1	2	13
2	3	2
3	0	3

	4	1	0
	5	0	1
Numero di giorni di ricovero ospedaliero			
0	16	3	
1 – 10	2	13	
>10	4	6	
Intervallo	0-19	0-104	

Tabella 3: valori ematici medi prima e dopo 6 mesi di trattamento con idrossicarbamide (Ferster et al, 1996)

	Prima della terapia con idrossicarbamide (media ± DS)	Dopo la terapia con idrossicarbamide (media ± DS)	Valore p
Emoglobina (Hb) (g/dL)	8,1 ± 0,75	8,5 ± 0,83	Irrelevante
MCV (fL)	85,2 ± 9,74	95,5 ± 11,57	<0,001
Concentrazione emoglobinica corpuscolare media (MCHC) (%)	33,0 ± 2,08	32,3 ± 1,12	Irrelevante
Piastrine (×10⁹/L)	443,2 ± 189,1	386,7 ± 144,6	Irrelevante
WBC (×10⁹/L)	12,47 ± 4,58	8,9 ± 2,51	<0,001
HbF (%)	4,65 ± 4,81	15,34 ± 11,3	<0,001
Reticolociti (%)	148,6 ± 53,8	102,7 ± 48,5	<0,001

Dose fissa ridotta di idrossicarbamide nei bambini con malattia a cellule falciformi (Jain et al 2012)
 In uno studio randomizzato, a doppio cieco, controllato con placebo, condotto in un ospedale terziario in India, 60 bambini (di età compresa tra i 5 e i 18 anni) con tre o più trasfusioni di sangue o crisi vaso-occlusive che richiedono un ricovero ospedaliero per anno sono stati randomizzati a una dose fissa di 10 mg/mg di idrossicarbamide (n = 30) o di placebo corrispondente (n = 30). Il risultato principale è stato il calo della frequenza delle crisi vaso-occlusive per paziente all'anno. I risultati secondari comprendevano la riduzione della frequenza delle trasfusioni di sangue e dei ricoveri ospedalieri e l'aumento dei livelli di HbF.

Dopo 18 mesi di trattamento, vi è stata una differenza significativa nel numero di crisi vaso-occlusive tra il gruppo con idrossicarbamide e il gruppo con placebo: differenza media -9,60 (95 % IC -10,86 a -8,34) (p < 0,00001). Vi è stata anche una differenza significativa tra il gruppo con idrossicarbamide e i gruppi con placebo nel numero di trasfusioni di sangue: differenza media -1,85 (95 % IC da -2,18 a -1,52) (p < 0,00001), nel numero di ricoveri ospedalieri: differenza media -8,89 (95 % IC -10,04 a 7,74) (p < 0,00001) e nella durata del ricovero: differenza media -4,00 giorni (95 % IC -4,87 a 3,13) (p < 0,00001). I risultati sono riportati nella tabella 4.

Lo studio ha inoltre evidenziato un aumento statisticamente significativo dei livelli di HbF e di Hb e una diminuzione dei marcatori emolitici nei gruppi trattati con idrossicarbamide

Tabella 4: raffronto tra il numero di eventi clinici prima e dopo l'intervento nei gruppi con idrossicarbamide e placebo

	Idrossicarbamide	Placebo		
--	-------------------------	----------------	--	--

Numero eventi/paziente/anno	Prima	Dopo 18 mesi	Prima	Dopo 18 mesi	Valore P ¹	Valore P ²
Crisi vaso-occlusive	12,13 ± 8,56	0,6 ± 1,37	11,46 ± 3,01	10,2 ± 3,24	0,10	<0,001
Trasfusioni di sangue	2,43 ± 0,69	0,13 ± 0,43	2,13 ± 0,98	1,98 ± 0,82	0,25	<0,001
Ricoveri ospedalieri	10,13 ± 6,56	0,70 ± 1,28	9,56 ± 2,91	9,59 ± 2,94		<0,001

¹. Il valore P serve per il confronto tra i gruppi con idrossicarbamide e con placebo al basale

². Il valore P serve per il confronto tra i gruppi con idrossicarbamide e con placebo a 18 mesi

Efficacia e sicurezza nei neonati (studio BABY HUG)

BABY HUG è uno studio di fase III in doppio cieco, multicentrico, randomizzato e controllato con placebo condotto su neonati di età compresa tra 9 e 18 mesi. I soggetti hanno ricevuto idrossicarbamide liquida orale con dosaggio 20 mg/kg/giorno senza incremento o placebo per due anni. I neonati sono stati inizialmente monitorati ogni 2 settimane per eventi avversi e tossicità di laboratorio fino alla conferma della tollerabilità della dose, poi ogni 4 settimane. Gli endpoint primari dello studio erano la funzionalità splenica (assorbimento qualitativo alla scansione della milza con ^{99m}Tc) e la funzionalità renale (velocità di filtrazione glomerulare mediante clearance del ^{99m}Tc-DTPA). Ulteriori valutazioni includevano emocromo, HbF, profili chimici, biomarcatori della funzionalità della milza, osmolalità delle urine, neurosviluppo, ecodoppler TCD, crescita e mutagenicità. Novantasei soggetti hanno ricevuto idrossicarbamide e 97 placebo; l'86% ha completato lo studio.

Per quanto riguarda gli endpoint primari, 19 pazienti su 70 avevano una ridotta funzionalità della milza all'uscita nel gruppo con idrossicarbamide rispetto a 28 pazienti su 74 nel gruppo con placebo e una differenza nell'aumento medio della velocità di filtrazione glomerulare DTPA nel gruppo con idrossicarbamide rispetto al gruppo con placebo di 2 ml /min per 1,73 m². Per quanto riguarda gli endpoint secondari, sono stati osservati: 177 eventi di dolore in 62 pazienti nel gruppo con idrossicarbamide vs 375 eventi in 75 pazienti nel gruppo con placebo e 24 eventi di dattilite in 14 pazienti nel gruppo con idrossicarbamide contro 123 eventi in 42 pazienti nel gruppo con placebo. L'emoglobina e l'emoglobina fetale sono aumentate nel gruppo con idrossiurea rispetto al gruppo con placebo, mentre la conta dei globuli bianchi è diminuita. La differenza negli endpoint tra i gruppi non è risultata statisticamente significativa. La tossicità includeva neutropenia da lieve a moderata.

Prevenzione dell'ictus primario (studio TWITCH)

Il doppler transcranico (TCD) con idrossicarbamide in alternativa alle trasfusioni (TWITCH) è stato uno studio clinico di fase III multicentrico, randomizzato e finanziato da NHLBI che ha confrontato 24 mesi di trattamento standard (trasfusioni di sangue con cadenza mensile) con un trattamento alternativo (idrossicarbamide) in 121 bambini di età compresa tra i 4 e i 16 anni affetti dalla malattia a cellule falciformi e velocità TCD anormali (≥ 200 cm/s) che avevano ricevuto almeno 12 mesi di trasfusioni croniche e non presentavano vasculopatia grave, ictus clinico documentato o attacco ischemico transitorio. L'obiettivo principale di questo studio era esaminare se idrossicarbamide potesse mantenere le velocità TCD dopo un periodo iniziale di trasfusioni con la stessa efficacia delle trasfusioni di sangue croniche.

I soggetti assegnati al trattamento standard (n = 61) hanno continuato a ricevere trasfusioni di sangue con cadenza mensile, in modo da mantenere l'HbS al 30 % o a un livello inferiore, mentre quelli assegnati al trattamento alternativo (n = 60), dopo aver ricevuto trasfusioni di sangue per una durata media di 4,5 anni (± 2.8), hanno iniziato idrossicarbamide orale a 20 mg/kg/giorno, che è stato incrementato alla dose massima tollerata da ciascun partecipante. Questo studio ha utilizzato un disegno sperimentale di non-inferiorità con un end point primario della velocità TCD a 24 mesi, che controlla i valori al basale (all'arruolamento). Il margine di non-inferiorità era di 15 cm/s. Alla prima analisi intermedia programmata, la non-inferiorità è stata dimostrata e lo sponsor ha terminato lo studio. In definitiva, le velocità TCD basate sul modello erano di 143 cm/s (95 % IC 140-146) nei bambini che hanno ricevuto trasfusioni standard e di 138 cm/s (95 % IC 135-142) in quelli che hanno ricevuto idrossicarbamide, con una differenza di 4,54 cm/s (95 % IC 0,10-8,98). Sono state soddisfatte la non-inferiorità ($p = 8,82 \times 10^{-16}$) e la superiorità post hoc ($p = 0,023$). Non vi è stata alcuna

differenza tra i gruppi di trattamento in termini di eventi neurologici letali. Il sovraccarico di ferro è migliorato maggiormente nel gruppo con idrossicarbamide rispetto al gruppo della trasfusione, con una variazione media più elevata nella ferritina sierica (-1805 rispetto a -38 ng/mL; $p < 0,0001$) e concentrazione epatica di ferro (media = $-1,9$ mg/g rispetto a $+2,4$ mg/g del peso secco; $p = 0,0011$).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

Dopo la somministrazione orale, idrossicarbamide è assorbito rapidamente dal tratto gastrointestinale. I picchi di concentrazione plasmatica vengono raggiunti entro 2 ore e le concentrazioni di siero sono praticamente nulle entro 24 ore. La biodisponibilità è completa o quasi completa nei pazienti oncologici.

Dopo la somministrazione di soluzione orale di idrossicarbamide in bambini di età compresa tra 6 mesi e 18 anni affetti da anemia falciforme, le concentrazioni plasmatiche di picco vengono raggiunte in un periodo compreso tra 0 e 2 ore. Le concentrazioni plasmatiche massime medie e le AUC aumentano proporzionalmente all'aumento della dose.

In uno studio comparativo di biodisponibilità su volontari adulti sani ($n = 28$), si è dimostrato che 500 mg di soluzione orale di idrossicarbamide sono bioequivalenti alla capsula di riferimento di 500 mg, per quanto riguarda sia la concentrazione di picco sia la superficie sotto la curva. Si è registrata una riduzione statisticamente significativa in termini di tempo alla concentrazione di picco con soluzione orale di idrossicarbamide rispetto alla capsula di riferimento di 500 mg (0,5 contro 0,75 ore, $p = 0,0467$), il che indica un tasso di assorbimento più rapido.

In uno studio condotto su bambini affetti dalla malattia a cellule falciformi, formulazioni liquide e in capsula hanno dato luogo a un'area sotto la curva, concentrazioni di picco ed emivita simili. La maggiore differenza nel profilo farmacocinetico è stata una tendenza verso una riduzione del tempo per la concentrazione di picco dopo l'ingestione del liquido rispetto alla capsula, ma tale differenza non ha raggiunto significatività statistica (0,74 rispetto a 0,97 ore, $p = 0,14$).

Distribuzione

Idrossicarbamide si distribuisce rapidamente nell'organismo umano, penetra nel liquido cerebrospinale, è presente nel liquido peritoneale e nell'ascite e si concentra nei leucociti e negli eritrociti. Il volume di distribuzione stimato per idrossicarbamide si avvicina all'acqua corporea totale. Il volume della distribuzione dopo il dosaggio orale di idrossicarbamide è pari all'incirca all'acqua corporea totale: sono stati riportati valori negli adulti di 0,48-0,90 L/kg, mentre nei bambini è stata riportata una stima della popolazione di 0,7 L/kg. L'entità del legame di idrossicarbamide con le proteine non è nota.

Biotrasformazione

Risulta che nitroxil, il corrispondente acido carbossilico e l'ossido d'azoto siano metaboliti. Anche l'urea si è rivelata un metabolita di idrossicarbamide. Idrossicarbamide alle concentrazioni di 30, 100 e 300 μ M non viene metabolizzato in vitro da parte dei citocromi P450 dei microsomi epatici umani. A concentrazioni comprese tra 10 e 300 μ M, idrossicarbamide non stimola l'attività ATPasica in vitro della P-glicoproteina umana ricombinante (P-gp), il che indica che idrossicarbamide non è un substrato della P-gp. Pertanto non è attesa alcuna interazione in caso di somministrazione concomitante con sostanze che sono substrati dei citocromi P450 o con la P-gp.

Eliminazione

Negli adulti affetti dalla malattia a cellule falciformi, la clearance corporea totale di idrossicarbamide era di 0,17 L/h/kg. Il valore rispettivo nei bambini era simile, ossia 0,22 L/h/kg.

Una frazione significativa di idrossicarbamide viene eliminata con meccanismi non renali (principalmente epatici). Negli adulti, il recupero urinario del farmaco immodificato corrisponde a circa il 37 % della dose orale quando la funzione renale è normale. Nei bambini, la frazione di idrossicarbamide escreta immodificata nell'urina comprendeva una percentuale pari a circa il 50 %. Nei pazienti oncologici adulti, idrossicarbamide è stato eliminato con un'emivita di circa 2-3 ore. Nei bambini affetti dalla malattia a cellule falciformi, l'emivita media è stata riportata a 3,9 ore.

Anziani

Sebbene non vi siano prove di un'incidenza dell'età sul rapporto farmacocinetica e farmacodinamica, i pazienti anziani possono essere più sensibili agli effetti di idrossicarbamide e, pertanto, occorre prendere in considerazione la necessità di iniziare con una dose più bassa intensificando poi il dosaggio con maggiore cautela. Si consiglia un attento monitoraggio dei parametri ematici (vedere paragrafo 4.2).

Compromissione renale

Poiché l'escrezione renale è un percorso di eliminazione, occorre prendere in considerazione la riduzione del dosaggio di idrossicarbamide nei pazienti con compromissione renale. In uno studio aperto con dosi singole eseguito su pazienti adulti con malattia a cellule falciformi è stata valutata l'influenza della funzione renale sulla farmacocinetica di idrossicarbamide. I pazienti con compromissione renale normale ($CrCl > 90$ ml/min), lieve ($CrCl 60 - 89$ ml/min), moderata ($CrCl 30 - 59$ ml/min) o severa ($15-29$ ml/min) e nefropatia in stadio terminale ($CrCl < 15$ ml/min) hanno ricevuto idrossicarbamide in una somministrazione singola di 15 mg/kg per peso corporeo. Nei pazienti la cui $CrCl$ era inferiore a 60 ml/min o nei pazienti con nefropatia in stadio terminale, l'esposizione media a idrossicarbamide era maggiore in una percentuale di circa il 64 % rispetto a quanto osservato nei pazienti con funzionalità renale normale.

Si raccomanda di ridurre la dose iniziale del 50 % nei pazienti con $CrCl < 60$ ml/min (vedere paragrafi 4.2 e 4.3).

In questi pazienti si consiglia un attento monitoraggio dei parametri ematici.

Compromissione epatica

Non esistono dati a sostegno di una specifica guida per un aggiustamento della dose nei pazienti con compromissione epatica; tuttavia, per motivi di sicurezza, l'uso di idrossicarbamide è controindicato nei pazienti con grave compromissione epatica (vedere paragrafo 4.3). Nei pazienti con compromissione epatica si consiglia un attento monitoraggio dei parametri ematici.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Negli studi preclinici di tossicità, gli effetti più comuni osservati includevano aplasia midollare nei ratti, nei cani e nelle scimmie. In alcune specie sono state altresì osservate alterazioni cardiovascolari ed ematologiche. Le scimmie hanno inoltre mostrato atrofia linfoide e degenerazione dell'intestino tenue e crasso. Studi tossicologici hanno inoltre dimostrato atrofia dei testicoli con diminuita spermatogenesi e riduzione della conta degli spermatozoi nei ratti nonché una diminuzione del peso dei testicoli e della conta degli spermatozoi anche nei topi. Nei cani invece è stato osservato un arresto reversibile della spermatogenesi.

Idrossicarbamide è inequivocabilmente genotossico e, sebbene non siano stati condotti studi convenzionali di carcinogenicità a lungo termine, è considerato un carcinogeno trans specie che comporta un rischio cancerogeno per l'uomo.

Idrossicarbamide attraversa la barriera placentare, come dimostrato da femmine che vi erano esposte durante la gestazione. Embriotossicità caratterizzata da una diminuita vitalità fetale, da dimensioni ridotte della prole viva e da ritardo dello sviluppo è stata osservata in specie fra cui topi, criceti, gatti, cani e scimmie, a dosi paragonabili a quelle per l'uomo. Gli effetti teratogeni sono stati caratterizzati dall'ossificazione parziale delle ossa craniche, dall'assenza delle cavità oculari, da idrocefalo, sternebre bipartite e dalla mancanza di alcune vertebre lombari.

Idrossicarbamide somministrato a ratti maschi con una dose di 60 mg/kg di peso corporeo al giorno (circa il doppio della dose massima abituale raccomandata negli esseri umani) ha prodotto atrofia testicolare e diminuzione della spermatogenesi, oltre a ridurre in misura significativa la capacità dei maschi di ingravidare le femmine.

Nel complesso, l'esposizione all'idrossicarbamide produce anomalie in diverse specie animali sperimentali e incide sulla capacità riproduttiva degli animali di sesso maschile e femminile.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Gomma di xantano (E415)
Sucralosio (E955)
Aroma di fragola
Metilidrossi benzoato (E218)
Idrossido di sodio (E524)
Acqua depurata

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

2 anni.
Dopo la prima apertura: 12 settimane

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare in frigorifero (2°C – 8°C).

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Flacone di vetro ambrato di tipo III con sigillo antimanomissione e chiusura a prova di bambino (polietilene ad alta densità con rivestimento in polietilene espanso) contenente 150 ml di soluzione orale.

Ogni confezione contiene un flacone, un adattatore del flacone in LDPE e 2 siringhe dosatrici (una siringa graduata da 3 ml e una siringa graduata da 10 ml).

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Manipolazione sicura

Per la manipolazione di idrossicarbamide è necessario lavarsi le mani prima e dopo la somministrazione di una dose. Al fine di ridurre il rischio di esposizione, i genitori e le persone che prestano assistenza devono indossare guanti monouso ogniqualvolta maneggiano idrossicarbamide. Per ridurre al minimo le bolle d'aria, il flacone non deve essere agitato prima della somministrazione della dose.

Evitare il contatto di idrossicarbamide con la pelle e le mucose. In caso di contatto accidentale di idrossicarbamide con la pelle o le mucose, la parte deve essere lavata immediatamente e accuratamente con acqua e sapone. Eventuali sversamenti devono essere puliti immediatamente.

Le donne in stato di gravidanza, in allattamento o che pianificano una gravidanza non devono maneggiare idrossicarbamide.

Ai genitori/prestatori di assistenza e ai pazienti deve essere raccomandato di tenere idrossicarbamide fuori dalla vista e dalla portata dei bambini. L'ingestione accidentale può essere letale per i bambini.

Tenere il flacone ben chiuso per proteggere l'integrità del prodotto e ridurre al minimo il rischio di sversamenti accidentali.

Le siringhe devono essere risciacquate e lavate con acqua fredda o calda e asciugate completamente prima dell'uso successivo. Conservare le siringhe in un luogo pulito con il medicinale.

Smaltimento

Idrossicarbamide è citotossico. Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/19/1366/001

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 01 luglio 2019

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali (<http://www.ema.europa.eu>).

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo del(dei) produttore(i) responsabile(i) del rilascio dei lotti

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

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere allegato I: Riassunto delle caratteristiche del prodotto, paragrafo 4.2).

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

- **Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web europeo dei medicinali.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

- **Piano di gestione del rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea per i medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

- **Misure aggiuntive di minimizzazione del rischio**

Prima del lancio di Xromi in ciascuno Stato membro, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve concordare il contenuto e il formato del programma educativo, tra cui i mezzi di comunicazione, le modalità di distribuzione e qualsiasi altro aspetto del programma, con l'Autorità nazionale competente.

Il programma educativo mira a garantire l'uso sicuro ed efficace del prodotto, a limitare al minimo i rischi elencati in appresso e a ridurre l'onere delle reazioni avverse con Xromi.

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve assicurare che, in ciascun Stato membro in cui Xromi è commercializzato, a tutti gli operatori sanitari e ai pazienti/a chi li assiste che

possono prescrivere e utilizzare Xromi, sia consentito l'accesso a/venga fornito il seguente pacchetto formativo da diffondere attraverso gli organismi professionali:

- materiale educativo per il medico;
- pacchetto informativo per il paziente.

Il materiale educativo per il medico deve contenere:

- il riassunto delle caratteristiche del prodotto;
- la guida per gli operatori sanitari.

La guida per gli operatori sanitari deve contenere i seguenti elementi fondamentali:

- indicazione, dosaggio e aggiustamento della dose;
- descrizione della manipolazione sicura di Xromi, compreso il rischio di errore terapeutico dovuto all'uso di due diverse siringhe dosatrici;
- avvertenze sui rischi importanti connessi all'uso di Xromi:
 - passaggio per i pazienti dalla capsula e dalla compressa alla formulazione liquida;
 - necessità di contraccezione;
 - rischi per la fertilità degli uomini e delle donne, possibili rischi per il feto e per l'allattamento al seno;
 - trattamento delle reazioni indesiderate provocate dal medicinale.

Il pacchetto informativo per il paziente deve contenere:

- il foglio illustrativo;
- la guida per il paziente/chi lo assiste.

La guida per il paziente/chi lo assiste deve contenere i seguenti elementi fondamentali:

- indicazione;
- istruzioni per un uso corretto e sicuro del prodotto, comprese istruzioni chiare sull'uso di due diverse siringhe dosatrici per evitare il rischio di errori terapeutici;
- necessità di contraccezione;
- rischi per la fertilità degli uomini e delle donne, possibili rischi per il feto e per l'allattamento al seno;

ALLEGATO III
ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

A. ETICHETTATURA

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

SCATOLA DI CARTONE

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Xromi 100 mg/ml soluzione orale
idrossicarbamide

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

1 ml di soluzione contiene 100 mg di idrossicarbamide.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene anche metilidrossi benzoato (E218)
Vedere il foglio illustrativo per ulteriori informazioni.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Soluzione orale.

Flacone
Adattatore del flacone
Siringhe dosatrici da 3 ml e 10 ml.

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso orale.
Assumere secondo le indicazioni del medico utilizzando le siringhe dosatrici fornite.
Non agitare il flacone.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

Citotossico: maneggiare con cautela.

8. DATA DI SCADENZA

SCAD:

Eliminare 12 mesi dopo la prima apertura.

Data di apertura: _____

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/19/1366/001

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto:

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**15. ISTRUZIONI PER L'USO****16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Xromi

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO –DATI LEGGIBILI

PC:

SN:

NN:

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO PRIMARIO

ETICHETTA DEL FLACONE

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Xromi 100 mg/ml soluzione orale
idrossicarbamide

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

1 ml di soluzione contiene 100 mg di idrossicarbamide.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene anche metilidrossi benzoato (E218)
Vedere il foglio illustrativo per ulteriori informazioni.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Soluzione orale.

150 ml

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

Uso orale.

Assumere secondo le indicazioni del medico utilizzando le siringhe dosatrici fornite.

Non agitare.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

Citotossico: maneggiare con cautela.

8. DATA DI SCADENZA

SCAD:

Eliminare 12 mesi dopo la prima apertura.

Data di apertura: _____

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

Il medicinale non utilizzato deve essere smaltito in conformità alla normativa locale vigente.

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/19/1366/001

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto:

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

18. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI LEGGIBILI

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

Foglio illustrativo: informazioni per l'utilizzatore

Xromi 100 mg/ml soluzione orale idrossicarbamide

Legga attentamente questo foglio prima di prendere questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio

1. Cos'è Xromi e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di prendere Xromi
3. Come prendere Xromi
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Xromi
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Cos'è Xromi e a cosa serve

Xromi contiene idrossicarbamide, una sostanza che riduce la crescita e la proliferazione di alcune cellule nel midollo osseo. Tali effetti determinano una diminuzione dei globuli rossi, dei globuli bianchi e delle piastrine in circolo. Nella malattia a cellule falciformi, idrossicarbamide contribuisce anche a impedire che i globuli rossi assumano l'anomala forma a falce.

La malattia a cellule falciformi è una patologia del sangue ereditaria che colpisce i globuli rossi a forma di disco nel sangue.

Alcuni globuli rossi diventano anormali, rigidi e assumono una forma di mezzaluna o a falce che porta all'anemia.

Le cellule falciformi si incastrano inoltre nei vasi sanguigni bloccando il flusso ematico. Ciò può provocare acute crisi dolorose e danni agli organi.

Xromi è usato per prevenire le complicazioni dei vasi sanguigni bloccati causate dalla malattia a cellule falciformi in pazienti di età superiore ai 9 mesi. Xromi riduce il numero di crisi dolorose e la necessità di ricoveri ospedalieri a causa della malattia.

2. Cosa deve sapere prima di prendere Xromi

Non prenda Xromi

- se è allergico all'idrossicarbamide o ad uno qualsiasi degli altri componenti di Xromi (elencati al paragrafo 6),
- se soffre di una grave malattia epatica,
- se soffre di una grave malattia renale,
- se produce una quantità ridotta di globuli rossi o bianchi o di piastrine (mielosoppressione) come descritto nel paragrafo 3 "Come prendere Xromi, Follow-up del trattamento",
- se aspetta un bambino o sta allattando al seno (vedere il paragrafo "Gravidanza, allattamento e fertilità"),
- in caso di assunzione di medicinali antiretrovirali per il trattamento del virus dell'immunodeficienza umana (HIV), che provoca l'AIDS.

Avvertenze e precauzioni

Analisi e controlli

Il medico le farà effettuare delle analisi del sangue:

- per verificare la sua conta ematica prima e durante il trattamento con Xromi,
- per monitorare il fegato prima e durante il trattamento con Xromi,
- per monitorare i reni prima e durante il trattamento con Xromi.

Si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere prima di prendere Xromi

- in caso di estrema stanchezza, debolezza e fiato corto, che possono essere sintomatici di una mancanza di globuli rossi (anemia);
- in caso di tendenza a sanguinamento e formazione di ecchimosi, che possono essere sintomi di bassi livelli delle cellule del sangue note come piastrine;
- se ha una malattia del fegato (può essere necessario un monitoraggio supplementare);
- se ha una malattia renale (la dose può essere aggiustata);
- in caso di ulcere agli arti inferiori;
- se sa di avere carenza di vitamina B12 o di folato.

Se non è sicuro che una delle condizioni sopra descritte si riferisca a lei, ne parli con il medico o il farmacista prima di prendere Xromi.

Nei pazienti trattati con idrossicarbamide per lunghi periodi è stato segnalato il cancro della pelle. Protegga la pelle dal sole e la esamini periodicamente durante il trattamento e dopo l'interruzione della terapia con idrossicarbamide. Anche il medico le esaminerà la pelle durante le visite di controllo di routine.

Bambini

Non somministrare questo medicinale ai bambini da 0 a 9 mesi, perché è improbabile che sia sicuro.

Altri medicinali e Xromi

Informi il medico o il farmacista se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale.

In particolare, informi il medico, l'infermiere o il farmacista se sta prendendo uno dei seguenti medicinali:

- altri medicinali mielosoppressivi (che riducono la produzione dei globuli rossi, bianchi o delle piastrine);
- medicinali per radioterapia o chemioterapia;
- qualsiasi medicinale per il trattamento del cancro, in particolare la terapia con interferone: se usato con Xromi, presenta una maggiore probabilità di effetti indesiderati, come l'anemia;
- medicinali antiretrovirali (che inibiscono o distruggono i retrovirus come l'HIV), ad es. didanosina, stavudina ed indinavir (è possibile che si verifichi un calo nella conta dei globuli bianchi);
- vaccini vivi, ad es. morbillo, orecchioni, rosolia (MMR), varicella.

Gravidanza, allattamento e fertilità

Se sta pianificando una gravidanza chiedi consiglio al medico prima di prendere Xromi. Ciò vale sia per gli uomini sia per le donne. Xromi può danneggiare lo sperma o gli ovuli.

Xromi non deve essere assunto durante la gravidanza. Deve essere sospeso possibilmente da 3 a 6 mesi prima della gravidanza.

Se sospetta una gravidanza contatti immediatamente il medico.

Si raccomanda vivamente l'uso di un contraccettivo efficace per i pazienti di entrambi i sessi.

Per i pazienti di sesso maschile che assumono Xromi: qualora la sua compagna sia incinta o desideri programmare una gravidanza il medico discuterà con lei i possibili benefici e rischi legati alla prosecuzione dell'uso del medicinale.

Idrossicarbamide, principio attivo di Xromi, passa nel latte materno. Non allatti al seno durante l'assunzione di Xromi. Chieda consiglio al medico o al farmacista.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

Xromi può provocare sonnolenza. Non guidi veicoli e non utilizzi macchinari, a meno che non si dimostri che l'uso del medicinale non le provochi sonnolenza e non abbia discusso con il medico.

Xromi contiene metilidrossi benzoato (E218)

Xromi contiene metilidrossi benzoato (E218) che può causare reazioni allergiche (eventualmente ritardate).

3. Come prendere Xromi

Prenda questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico o del farmacista. Se ha dubbi consulti il medico o il farmacista.

Xromi deve esserle prescritto soltanto da un medico specialista esperto nel trattamento di problemi ematici.

- Durante l'assunzione di Xromi, il medico le farà effettuare periodicamente delle analisi del sangue. Questa prassi mira a controllare il numero e il tipo di cellule presenti nel suo sangue nonché a monitorare il fegato e i reni.
- A seconda della dose da assumere, le analisi possono essere effettuate inizialmente una volta al mese e in seguito ogni 2-3 mesi.
- In base ai risultati ottenuti il medico può modificare la dose di Xromi.

Se ha dubbi consulti il medico o il farmacista. La dose iniziale abituale per adulti, adolescenti e bambini di età superiore ai 9 mesi è di 15 mg/kg al giorno e la dose di mantenimento usuale è compresa tra 20 e 25 mg/kg. Il medico prescriverà la dose corretta per lei. Talvolta il medico può cambiare la dose di Xromi, ad es. a seguito di diverse analisi. In caso di incertezza sulla quantità di medicinale da prendere, si rivolga sempre al medico o all'infermiere.

Xromi con cibi e bevande

Può assumere questo medicinale durante o dopo i pasti in qualsiasi momento della giornata. Tuttavia, la scelta del metodo e dell'ora nel corso della giornata deve essere coerente da un giorno all'altro.

Uso negli anziani

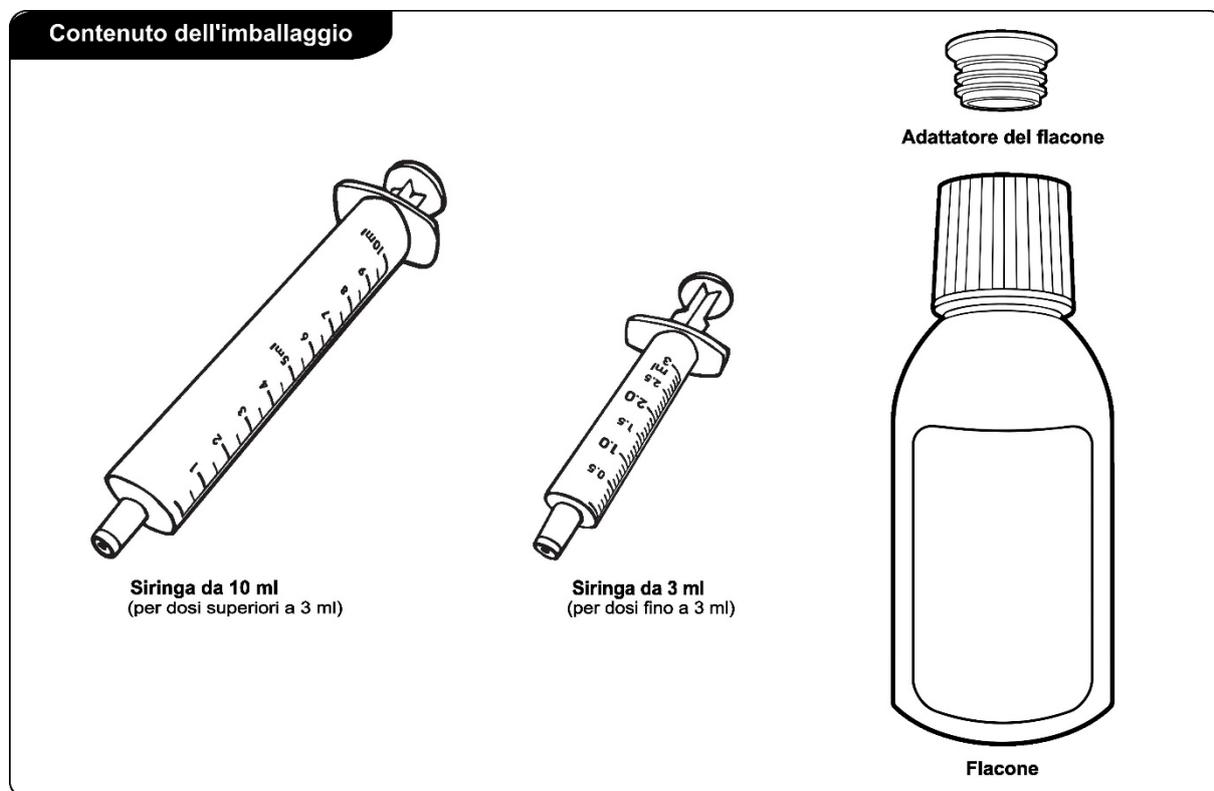
Può essere più sensibile agli effetti di Xromi ed è probabile che il medico debba prescriverle una dose più bassa.

Se ha una malattia renale

È possibile che il medico debba prescriverle una dose più bassa. Non prenda Xromi se ha una grave malattia renale.

Manipolazione

L'imballaggio di Xromi contiene un flacone di medicinale, un tappo, un adattatore del flacone e due siringhe dosatrici (una siringa da 3 ml e una siringa da 10 ml). Usi sempre le siringhe fornite per prendere il medicinale.



È importante utilizzare la siringa dosatrice giusta per la somministrazione del medicinale. Il medico o il farmacista consiglieranno la siringa da utilizzare in base alla dose prescritta.

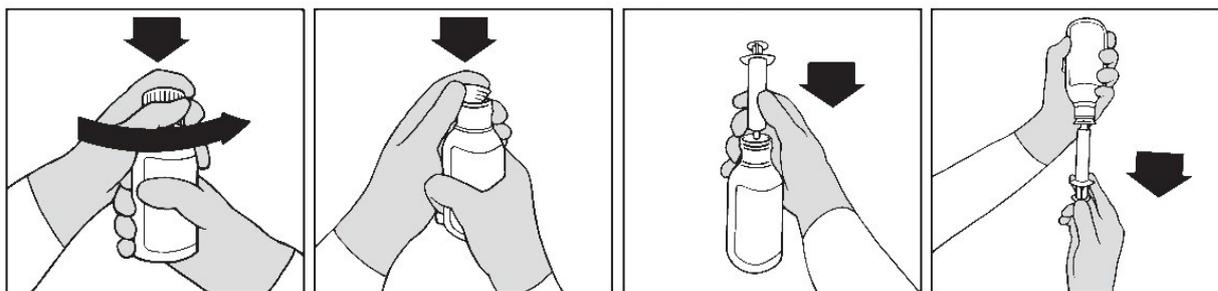
La siringa da 3 ml più piccola, graduata da 0,5 ml a 3 ml, serve per misurare le dosi fino a 3 ml. Occorre utilizzare questa siringa se la quantità totale da prendere è pari o inferiore a 3 ml (ciascuna graduazione di 0,1 ml contiene 10 mg di idrossicarbamide).

La siringa da 10 ml più grande, graduata da 1 ml a 10 ml, serve per misurare le dosi superiori a 3 ml. Occorre utilizzare questa siringa se la quantità totale da prendere è superiore a 3 ml (ogni graduazione di 0,5 ml contiene 50 mg di idrossicarbamide).

I genitori o gli incaricati dell'assistenza che somministrano il medicinale devono lavarsi le mani prima e dopo aver somministrato la dose. Pulire immediatamente gli eventuali sversamenti. Al fine di ridurre il rischio di esposizione, occorre utilizzare guanti monouso durante la manipolazione di Xromi. Per ridurre al minimo le bolle d'aria, non agitare il flacone prima di somministrare la dose.

In caso di contatto accidentale di Xromi con la pelle, gli occhi o il naso, la parte deve essere lavata immediatamente e accuratamente con acqua e sapone.

Per l'uso del medicinale attenersi alle istruzioni riportate di seguito.



1. Indossare guanti monouso prima della manipolazione di Xromi;
2. Rimuovere il tappo del flacone (**figura 1**), spingere risolutamente l'adattatore nella parte superiore del flacone e lasciarlo in posizione per le dosi future (**figura 2**);
3. Introdurre la punta della siringa dosatrice nel foro dell'adattatore (**figura 3**). **Per somministrare la dose corretta, il medico o il farmacista consiglieranno la siringa giusta da utilizzare, con 3 ml o 10 ml siringa.**
4. Capovolgere il flacone (**figura 4**).
5. Tirare indietro lo stantuffo della siringa in modo tale che il medicinale venga prelevato dal flacone nella siringa. Riportare il pistone al punto sulla scala che corrisponde alla dose prescritta (**figura 4**). In caso di incertezza sulla quantità di medicinale da introdurre nella siringa, chiedere sempre consiglio al medico o all'infermiere.
6. Rimettere il flacone in posizione verticale e rimuovere delicatamente la siringa dall'adattatore, tenendola per il corpo anziché per lo stantuffo.
7. Posizionare delicatamente la punta della siringa in bocca e all'interno delle guance.
8. Spingere lentamente e delicatamente lo stantuffo per far defluire gradualmente il medicinale all'interno della guancia e ingoiarlo. NON spingere lo stantuffo con forza né spruzzare il medicinale in fondo al cavo orale o in gola, perché può andare di traverso.
9. Togliere la siringa dalla bocca.
10. Deglutire la dose di soluzione orale e bere un po' d'acqua, facendo in modo che non rimanga del medicinale in bocca.
11. Rimettere il tappo al flacone lasciando l'adattatore nella sua sede. Controllare che il tappo sia ben chiuso.
12. Lavare la siringa con acqua di rubinetto fredda o calda e risciacquare bene. Tenere la siringa sotto l'acqua e spostare più volte il pistone verso l'alto e verso il basso per assicurare che l'interno della siringa sia pulito. Lasciare asciugare completamente la siringa prima di usarla nuovamente per la somministrazione di dosi. Conservare la siringa in un luogo pulito insieme al medicinale.

Ripetere le operazioni sopra indicate per ciascuna dose, secondo le istruzioni del medico o del farmacista.

Se prende più Xromi di quanto deve

Se prende più Xromi di quanto deve, informi il medico o si rechi in ospedale immediatamente. Porti con sé la confezione del medicinale e questo foglio. I sintomi più comuni di sovradosaggio con Xromi sono:

- pelle arrossata;
- irritazione (dolore al tatto) e gonfiore ai palmi delle mani e alle piante dei piedi seguito da desquamazione delle mani e dei piedi;
- forte pigmentazione (colorazione localizzata) della pelle;
- irritazione o gonfiore all'interno della bocca.

Se dimentica di prendere Xromi

Informi il medico. **Non prenda una dose doppia per compensare la dimenticanza della dose.**

Se interrompe il trattamento con Xromi

Il trattamento non deve essere interrotto, salvo se suggerito dal medico. Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico o al farmacista.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Se manifesta uno qualsiasi degli effetti indesiderati sotto indicati, si rivolga immediatamente al medico.

Molto comuni: possono riguardare più di una 1 persona su 10

- Una grave infezione
- Febbre o brividi
- Spossatezza e/o aspetto pallido

Comuni: possono riguardare fino a 1 persona su 10

- Ecchimosi inspiegabili (accumulo di sangue sotto la pelle) o sanguinamento
- Piaghe (infezione cutanea aperta) sulla pelle

Non comuni: possono riguardare fino a 1 persona su 100

- Qualsiasi ingiallimento del bianco degli occhi o della pelle (ittero)

Rari: possono riguardare fino a 1 persona su 1 000

- Ulcere o ferite agli arti inferiori

Molto rari: possono riguardare fino a 1 persona su 10 000:

- Infiammazione della cute che causa chiazze rosse e squamose, possibilmente in concomitanza con dolore alle articolazioni.

Altri effetti indesiderati non menzionati sopra sono elencati di seguito. Se è interessato da uno qualsiasi di questi effetti indesiderati parli con il medico.

Molto comuni: possono riguardare più di una 1 persona su 10

- Assenza o basso numero di spermatozoi nel liquido seminale (azoospermia o oligospermia).

Comuni: possono riguardare fino a 1 persona su 10

- Nausea
- Cefalea
- Capogiro
- Stipsi
- Scurimento della pelle, delle unghie e della bocca
- Cute secca
- Perdita dei capelli

Non comuni: possono riguardare fino a 1 persona su 100

- Eruzione cutanea accompagnata da prurito (rash)
- Diarrea
- Vomito
- Infiammazione o ulcerazione della bocca
- Aumento degli enzimi epatici

Altri effetti indesiderati (la frequenza non è nota)

- Casi isolati di patologie maligne delle cellule ematiche (leucemia)
- Tumori della pelle nei pazienti anziani
- Dolori o bruciore di stomaco
- Ulcera gastrointestinale
- Febbre
- Assenza di ciclo mestruale (amenorrea)
- Aumento di peso
- Basso livello di vitamina D nelle analisi del sangue
- Ipomagneemia nelle analisi del sangue
- Sanguinamento

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite [il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V](#). Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Xromi

- Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini. L'ingestione accidentale può essere letale per i bambini.
- Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sulla scatola e sul flacone dopo "Scad.". La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.
- Dopo la prima apertura del flacone smaltire i contenuti non utilizzati dopo 12 settimane.
- Conservare in frigorifero (2°C – 8°C)
- Tenere il flacone ben chiuso per evitare il deterioramento del medicinale e ridurre il rischio di sversamenti accidentali.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chiedi al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizzi più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Xromi

Il principio attivo è idrossicarbamide. 1 ml di soluzione contiene 100 mg di idrossicarbamide.

Gli altri componenti sono gomma di xantano, sucralosio (E955), aroma di fragola, metilidrossi benzoato (E218), idrossido di sodio e acqua depurata. Vedere paragrafo 2 "Xromi contiene metilidrossi benzoato".

Descrizione dell'aspetto di Xromi e contenuto della confezione

Xromi è una soluzione orale limpida, da incolore a giallo pallido. È fornito in flaconi di vetro di 150 ml, con tappo con chiusura a prova di bambino. Ogni confezione contiene un flacone, un adattatore per flacone e due siringhe dosatrici (una siringa graduata da 3 ml e una siringa graduata da 10 ml).

Il medico o il farmacista consiglieranno la siringa da utilizzare in base alla dose prescritta.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

Nova Laboratories Ireland Limited

3rd Floor

Ulysses House

Foley Street, Dublin 1

D01 W2T2

Irlanda

Produttore

Pronav Clinical Ltd.

Unit 5

Dublin Road Business Park

Carraroe, Sligo

F91 D439

Irlanda

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali (<http://www.ema.europa.eu>).