

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Hidroxycarbamida Hikma 500 mg Cápsulas

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada cápsula contém 500 mg de hidroxycarbamida.

Excipientes com efeito conhecido:

Cada cápsula contém 41 mg de lactose.

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por cápsula, ou seja, é praticamente "isento de sódio".

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Cápsula

Cápsula de gelatina dura de tamanho 0, de cor rosa opaca e uma tampa verde-claro opaco, impresso a tinta preta com o seguinte logotipo 'HH3 ', contendo um pó homogéneo branco.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

A Hidroxycarbamida Hikma é indicada no tratamento de doentes com:

- Leucemia Mielóide Crónica (LMC) nas fases crónica ou acelerada da doença.
- Trombocitemia essencial ou Policitemia vera com elevado risco de complicações tromboembólicas.

4.2 Posologia e modo de administração

O tratamento com hidroxycarbamida deve ser iniciado e supervisionado por médicos experientes em oncologia e/ou hematologia. A posologia deve ser calculada com base no peso real ou ideal do doente, o que for menor. O tratamento deve ser acompanhado por hemogramas repetidos.

Posologia

Adultos

Na LMC, a hidroxycarbamida é habitualmente administrada numa posologia inicial de 40 mg/kg diários, consoante a contagem de glóbulos brancos. Esta dose é reduzida

em 50 % (20 mg/kg diários) quando a contagem de glóbulos brancos descer abaixo de $20 \times 10^9/l$. A dose é seguidamente ajustada individualmente de modo a manter a contagem de glóbulos brancos entre $5 - 10 \times 10^9/l$. A dose de hidroxycarbamida deve ser reduzida se a contagem de glóbulos descer abaixo de $5 \times 10^9/l$ e aumentada se forem observadas contagens de glóbulos brancos $>10 \times 10^9/l$.

No caso da contagem de glóbulos brancos descer abaixo de $2,5 \times 10^9/l$, ou se a contagem de plaquetas for inferior a $100 \times 10^9/l$, a terapia deve ser interrompida até que as contagens subam significativamente para o normal. Neste caso, a contagem de glóbulos brancos e de plaquetas deve ser monitorizada, pelo menos, de três em três dias.

Um período de ensaio adequado para a determinação do efeito antineoplásico da hidroxycarbamida é de seis semanas. No caso de resposta clínica significativa, a terapia pode prosseguir indefinidamente, mantendo sempre o doente em observação adequada e verificando que não aparecem reações graves ou incomuns.

Na trombocitemia essencial, a hidroxycarbamida é, de modo geral, administrada em doses iniciais de 15 mg/kg/dia, com ajustamento da dose a fim de manter a contagem de plaquetas abaixo de $600 \times 10^9/l$ sem fazer descer a contagem de glóbulos brancos abaixo de $4 \times 10^9/l$.

Na policitemia vera, a hidroxycarbamida deve ser iniciada com a posologia de 15 – 20 mg/kg/dia. A dose de hidroxycarbamida deve ser ajustada individualmente para manter o hematócrito abaixo de 45 % e a contagem de plaquetas abaixo de $400 \times 10^9/l$. Isto consegue-se na maior parte dos doentes com doses diárias e contínuas de 500 a 1000 mg de hidroxycarbamida.

O uso concomitante de hidroxycarbamida com outros agentes mielosuppressores pode necessitar de um ajustamento de dose.

População pediátrica

Dada a raridade destas condições em crianças, não estão definidos regimes posológicos.

Idosos

Os doentes idosos podem ser mais sensíveis aos efeitos da hidroxycarbamida, podendo necessitar de um regime posológico mais baixo.

Insuficiência renal

Uma vez que a excreção renal é uma das principais vias de eliminação, deve-se considerar a redução da dose nesta população. Em doentes com uma depuração de creatinina ≤ 60 ml/min, a dose inicial de hidroxycarbamida deve ser reduzida em 50%. Recomenda-se uma monitorização rigorosa dos parâmetros sanguíneos nestes doentes. (ver secções 4.4 e 5.2).

Insuficiência hepática

Não existem dados que justifiquem os ajustes específicos da posologia em doentes com alterações da função hepática. Recomenda-se uma monitorização rigorosa dos parâmetros sanguíneos.

Modo de administração

Para uso oral

Caso o doente prefira, ou seja incapaz de engolir as cápsulas, o conteúdo das cápsulas pode ser esvaziado num copo de água e tomado imediatamente. Os doentes devem ser instruídos a beber abundantemente. O conteúdo das cápsulas não deve ser inalado, nem entrar em contacto com a pele ou membranas mucosas. Em situação de derrame, este deve ser limpo de imediato.

4.3 Contraindicações

A Hidroxicarbamida Hikma é contraindicada nas seguintes situações:

- Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.
- Leucocitopenia acentuada ($< 2,5 \times 10^9$ leucócitos/l), trombocitopenia ($< 100 \times 10^9$ plaquetas/l) ou anemia grave.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

O tratamento com hidroxicarbamida requer uma monitorização clínica rigorosa. Antes de iniciar o tratamento e repetidamente no decurso do mesmo, deve determinar-se o estado hematológico do doente, bem como as suas funções renais e hepáticas. Devem ser realizadas contagens sanguíneas completas, incluindo a determinação do nível de hemoglobina, contagens leucocitárias totais e contagens de plaquetas, pelo menos uma vez por semana durante todo o tratamento. No caso da contagem de glóbulos brancos descer abaixo de $2,5 \times 10^9$ /l, ou da contagem de plaquetas descer abaixo de 100×10^9 /l, a terapia deve ser interrompida até as contagens serem verificadas novamente passado 3 dias e subido significativamente para o normal (ver secção 4.2).

O tratamento com hidroxicarbamida deve ser interrompido se a função da medula óssea estiver nitidamente reduzida. A neutropenia é normalmente a primeira manifestação e a mais comum de um estado de supressão hematológica. A trombocitopenia e a anemia ocorrem com menos frequência, e raramente se observam sem a presença anterior de neutropenia. A recuperação da mielossupressão é normalmente rápida quando se interrompe a terapêutica. Em seguida, a terapêutica com hidroxicarbamida pode ser reiniciada a uma dose inferior (ver a secção 4.2).

A anemia grave deve ser corrigida com a substituição de sangue antes de se iniciar o tratamento com hidroxicarbamida. Se, durante o tratamento, aparecer anemia, esta deve ser corrigida sem interromper a terapia com hidroxicarbamida. Muitas vezes no início do tratamento com hidroxicarbamida ocorre eritropoiese megaloblástica, a qual é auto-limitada. A alteração morfológica é semelhante à anemia perniciosa, não está relacionada com deficiências de vitamina B12 nem de ácido fólico. No entanto, como a ocorrência de macrocitose pode encobrir a deficiência de ácido fólico, a administração profilática de ácido fólico é indicada em tais situações. A hidroxicarbamida pode também retardar a depuração de ferro plasmático e reduzir a percentagem de utilização de ferro pelos eritrócitos, no entanto, não parece alterar o tempo de vida dos eritrócitos.

Foram relatados casos de anemia hemolítica em doentes submetidos a tratamento com hidroxicarbamida para doenças mieloproliferativas. Os doentes que

desenvolverem anemia grave devem ser submetidos a testes laboratoriais para avaliar a hemólise. Caso seja estabelecido um diagnóstico de anemia hemolítica, a hidroxycarbamida deve ser interrompida.

A hidroxycarbamida deve ser utilizada com precaução em doentes com compromisso renal ligeiro a moderado, e uma vez que não existem dados disponíveis, o mesmo se aplica a doentes com insuficiência hepática ligeira a moderada (ver secção 4.2).

Os doentes idosos podem ser mais sensíveis aos efeitos da hidroxycarbamida, o que pode exigir um regime com uma dose mais baixa (ver secção 4.2).

Deve ter-se em conta, no tratamento com hidroxycarbamida e em especial quando usado com outros agentes citotóxicos, a possibilidade de um aumento de ácido úrico, resultante no desenvolvimento de gota ou, na pior das hipóteses, no desenvolvimento de nefropatia por ácido úrico. Desta forma, é importante monitorizar regularmente os níveis de ácido úrico e manter uma elevada ingestão de líquidos durante o tratamento.

A hidroxycarbamida não está autorizada para a utilização conjunta com agentes antirretrovirais para a doença VIH, e pode levar à falha do tratamento e ao aumento da toxicidade (em alguns casos fatal) em doentes com VIH (ver secção 4.5).

Durante a terapêutica com hidroxycarbamida em doentes com doenças mieloproliferativas, como policitemia, tem-se verificado casos de leucemia secundária. No entanto, é ainda desconhecido se este efeito leucemogénico é secundário à hidroxycarbamida ou se está associado à doença subjacente do doente.

A hidroxycarbamida pode levar ao aparecimento de úlceras dolorosas nas pernas, que de um modo geral são difíceis de tratar e requerem a interrupção da terapia. A descontinuação do tratamento de hidroxycarbamida pode levar a uma lenta resolução das úlceras durante algumas semanas.

Durante a terapêutica com hidroxycarbamida, em doentes com doenças mieloproliferativas, ocorreram toxicidades vasculíticas cutâneas, incluindo ulcerações vasculíticas e gangrena. O risco de toxicidade vasculítica é aumentado em doentes que receberam ou recebem terapêutica com interferão. A distribuição digital destas ulcerações vasculíticas e o comportamento clínico progressivo da insuficiência vasculítica periférica, levando a um enfarte digital ou gangrena, foram bastante diferentes das típicas úlceras de pele normalmente descritas com hidroxycarbamida. Devido aos resultados clínicos potencialmente graves das úlceras vasculíticas cutâneas relatadas em doentes com doença mieloproliferativa, a hidroxycarbamida deve ser descontinuada se se desenvolverem ulcerações vasculíticas cutâneas e devem ser iniciados agentes citoredutores alternativos como indicado.

A hidroxycarbamida é inequivocamente genotóxica numa grande variedade de testes. Presume-se que seja um carcinogénio em diversas espécies. Recomenda-se a monitorização das alterações cutâneas durante o tratamento com hidroxycarbamida, pois em casos individuais verificou-se carcinoma das células escamosas da pele.

Foram notificados casos de cancro de pele em doentes a receber tratamento de longa duração com hidroxycarbamida. Os doentes devem ser aconselhados a

proteger a pele contra a exposição solar. Além disso, os doentes devem fazer o autoexame da pele durante o tratamento e após a descontinuação da terapêutica com hidroxicarbamida e devem ser rastreados quanto a doenças malignas secundárias nas consultas de seguimento de rotina.

Doenças respiratórias:

Foram comunicados casos de doença pulmonar intersticial, incluindo fibrose pulmonar, infiltração pulmonar, pneumonite e alveolite/alveolite alérgica em doentes tratados para neoplasia mieloproliferativa e que podem estar associados a um resultado fatal. Os doentes que desenvolvam pírexia, tosse, dispneia ou outros sintomas respiratórios devem ser monitorizados rigorosamente, investigados e tratados. A descontinuação imediata da hidroxicarbamida e o tratamento com corticosteroides parecem estar associados à resolução dos acontecimentos pulmonares (ver secção 4.8).

Este medicamento contém lactose.

Doentes com problemas hereditários raros de intolerância à galactose, deficiência total de lactase ou malabsorção de glucose-galactose não devem tomar este medicamento.

Este medicamento contém sódio.

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por cápsula, ou seja, é praticamente "isento de sódio".

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Não foram efetuados estudos de interação específicos com a hidroxicarbamida.

A utilização concomitante da hidroxicarbamida com outros fármacos mielosuppressores ou radioterapia pode aumentar a probabilidade da depressão da medula óssea, distúrbios gastrointestinais ou mucosite. Um eritema que tenha sido consequente da radioterapia pode ser agravado pela hidroxicarbamida.

Foram referidos casos de pancreatite e hepatotoxicidade potencialmente fatais bem como neuropatia periférica grave em doentes infetados com o VIH que receberam hidroxicarbamida em combinação com medicamentos antirretrovirais, particularmente didanosina e estavudina. Os doentes tratados com hidroxicarbamida em combinação com didanosina, estavudina e indinavir apresentaram uma diminuição média de células CD4 de aproximadamente 100/mm³.

A utilização concomitante de hidroxicarbamida com uma vacina de vírus vivo pode potenciar a replicação do vírus da vacina e/ou pode aumentar a reação adversa do vírus da vacina, devido ao facto dos mecanismos normais de defesa poderem ser suprimidos pela terapêutica com hidroxicarbamida. A vacinação com uma vacina viva num doente tratado com hidroxicarbamida pode resultar em infeções graves. De um modo geral, a resposta dos anticorpos do doente às vacinas pode estar diminuída. O tratamento com hidroxicarbamida e a imunização concomitante com vacinas de vírus vivos só deve ocorrer se os benefícios forem claramente superiores aos potenciais riscos.

Estudos têm mostrado que existe uma interferência analítica de hidroxicarbamida com as enzimas (urease, uricase e desidrogenase láctica) utilizadas na determinação

da ureia, ácido úrico e ácido láctico, resultando em falsos resultados elevados em pacientes tratados com hidroxycarbamida.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Mulheres em idade fértil/Contraceção em homens e mulheres

Mulheres com idade para engravidar a tomar hidroxycarbamida deverão ser devidamente avisadas para evitar ficarem grávidas, e que caso fiquem, deverão informar imediatamente o médico assistente. É altamente recomendável que as mulheres com potencial para engravidar utilizem métodos contraceptivos eficazes.

As doentes a tomar hidroxycarbamida e que estão a planear engravidar devem parar o tratamento se possível 3 a 6 meses antes da gravidez. A avaliação da relação risco/benefício deve ser feita caso a caso, ponderando o risco da terapêutica com hidroxycarbamida contra a mudança para um programa de transfusão de sangue.

Gravidez

Em humanos, de acordo com uma análise retrospectiva de um grupo de 123 doentes adultos tratados com hidroxycarbamida, foram referidas vinte e três gravidezes em 15 mulheres tratadas com hidroxycarbamida e parceiras de 3 homens tratados com hidroxycarbamida. A maioria (61%) teve um desfecho normal no que se refere ao tempo de gestação e ao parto. Nos outros casos com evolução conhecida, a gravidez foi interrompida, quer voluntariamente quer por recomendação médica. Deste modo, os dados relativos a um número limitado de gravidezes expostas não indicam qualquer efeito adverso sobre a gravidez ou sobre a saúde do feto/recém-nascido.

Os estudos em animais revelaram toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3). As doentes a tomar hidroxycarbamida deverão ser informadas dos riscos teóricos para o feto.

Tendo por base a quantidade limitada de informações disponíveis, em caso de exposição à hidroxycarbamida de doentes grávidas ou de parceiras grávidas de homens doentes, tratados com hidroxycarbamida, deverá considerar-se um acompanhamento cuidadoso com exames clínicos, biológicos e ultrasonográficos adequados.

Amamentação

A hidroxycarbamida é excretada no leite materno. Devido ao potencial para reações adversas graves nos lactentes causadas pela hidroxycarbamida, deve ser tomada uma decisão quanto à descontinuação da amamentação ou a descontinuação de Hidroxycarbamida Hikma, tendo em conta a importância do fármaco para a mãe.

Fertilidade

A fertilidade nos homens pode ser afectada pelo tratamento. Foram observados casos raros de azo- e oligospermia reversível no homem, embora estes distúrbios também estejam associados à doença subjacente. Foram observados problemas de fertilidade em ratos machos (ver secção 5.3).

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

A capacidade para reagir pode estar diminuída durante o tratamento com Hidroxycarbamida Hikma. Isto deve ser tomado em consideração sempre que é necessária mais atenção, por exemplo durante a condução e utilização de máquinas.

4.8 Efeitos indesejáveis

A depressão da medula óssea constitui a toxicidade limitadora da dose. Os efeitos gastrointestinais secundários são comuns, mas raramente requerem redução da dose ou cessação do tratamento.

A frequência dos efeitos adversos pode ser classificada da seguinte forma:

Muito frequentes ($\geq 1/10$)

Frequentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$)

Pouco frequentes ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$)

Raros ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)

Muito raros ($< 1/10.000$)

Desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis)

Classe de Sistema de Órgãos	Frequência	Convenção MedDRA
Infecções e infestações	Raros	Gangrena
Neoplasias benignas e não especificadas (incl. quistos e polipos)	Frequentes	Cancro da pele
Doenças do sangue e do sistema linfático	Muito frequentes	Depressão da medula óssea, diminuição de linfócitos CD4, leucopenia, trombocitopenia, anemia
	Frequentes	Megaloblastose
	Desconhecido	Anemia hemolítica
Doenças do metabolismo e da nutrição	Muito frequentes	Anorexia
	Desconhecido	Aumento de peso
Perturbações do foro psiquiátrico	Frequentes	Alucinações, desorientação
Doenças do sistema nervoso	Frequentes	Convulsão, tonturas, neuropatia periférica ¹ , cefaleia, sonolência
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	Frequentes	Fibrose pulmonar, edema pulmonar, infiltrado pulmonar, dispneia
	Raros	Alveolite alérgica
	Desconhecido	Doença pulmonar intersticial, pneumonia, alveolite, tosse
Doenças gastrointestinais	Muito frequentes	Pancreatite ¹ , náuseas, vômitos, diarreia, estomatite, obstipação, mucosite, desconforto no estômago, dispepsia, dor abdominal, melena
Afecções hepatobiliares	Frequentes	Hepatotoxicidade ¹ , aumento de enzimas hepáticas, colestase, hepatite
	Pouco frequentes	Icterícia
Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Muito frequentes	Vasculite cutânea, dermatomiosite, alopecia, exantema maculopapular,

		erupção papular, esfoliação da pele, atrofia cutânea, úlceras cutâneas, eritema, hiperpigmentação cutânea, atrofia da unha
	Muito raros	Lúpus eritematoso sistêmico e cutâneo
	Desconhecido	Porfiria cutânea tarda
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	Desconhecido	Dor muscular
Doenças renais e urinárias	Muito frequentes	Disúria, creatininemia aumentada, ureia no sangue aumentada, uricemia aumentada
	Desconhecido	Problemas de micção, insuficiência renal
Doenças dos órgãos genitais e da mama	Muito frequentes	Azoospermia, oligospermia
	Desconhecido	Ginecomastia
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Muito frequentes	Pirexia, astenia, arrepios, mal-estar
	Raros	Reação de hipersensibilidade

1A pancreatite fatal e não-fatal, a hepatotoxicidade e a neuropatia periférica grave foram relatados em doentes infetados pelo VIH que receberam hidroxycarbamida em combinação com agentes antirretrovirais, em particular didanosina com estavudina.

Doenças do sangue e do sistema linfático:

Na terapia com hidroxycarbamida pode ocorrer megaloblastose, que não responde ao tratamento com ácido fólico nem com B12.

No entanto quando a terapia é interrompida a supressão da medula óssea cede.

A hidroxycarbamida pode reduzir a depuração do ferro plasmático e a utilização de ferro pelos eritrócitos. No entanto, parece não alterar o tempo de sobrevivência dos glóbulos vermelhos.

Doenças gastrointestinais:

A aflição gástrica grave (náusea, emese, anorexia) resultante da terapia combinada de hidroxycarbamida e de radiação pode ser controlada pela interrupção temporária da administração de hidroxycarbamida.

Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos:

A hidroxycarbamida pode agravar a inflamação das membranas mucosas secundária à radiação. Pode provocar o reaparecimento do eritema e de hiperpigmentação em tecidos anteriormente irradiados.

Em casos isolados observaram-se eritema, atrofia cutânea e da unha, descamação, pápulas violeta, alopecia, alterações cutâneas do tipo dermatomiosite, queratose actínica, cancro da pele (carcinoma pavimentocelular, basalioma), úlceras cutâneas (especialmente úlceras nas pernas), prurido e hiperpigmentação cutânea e das unhas, parte dos quais após anos de terapia de longa duração de manutenção diária com hidroxycarbamida.

Doenças do sistema nervoso:

As doses elevadas podem causar sonolência.

Neoplasias benignas, malignas e não especificadas (incl. quistos e polipos):
Nos doentes que recebem tratamento a longo prazo com hidroxycarbamida para perturbações mieloproliferativas, como a policitemia vera e a trombocitemia, pode desenvolver-se leucemia secundária. Atualmente desconhece-se até que ponto isto se relaciona com a doença subjacente ou com o tratamento com hidroxycarbamida.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas diretamente ao INFARMED, I.P.:

Sítio da internet: <http://www.infarmed.pt/web/infarmed/submissaoram>
(preferencialmente)

ou através dos seguintes contactos:

Direção de Gestão do Risco de Medicamentos

Parque da Saúde de Lisboa, Av. Brasil 53

1749-004 Lisboa

Tel: +351 21 798 73 73

Linha do Medicamento: 800222444 (gratuita)

e-mail: farmacovigilancia@infarmed.pt

4.9 Sobredosagem

O tratamento imediato consiste em lavagem gástrica, seguida de cuidados de assistência cardiorrespiratória, se necessária. No tratamento a longo prazo, é importante a monitorização do sistema hematopoiético, e se necessário realizar transfusões de sangue.

Foram observados sintomas mucocutâneos agudos em doentes que receberam doses de hidroxycarbamida várias vezes superiores à dose recomendada. Também foram observados dor, eritema violeta, edema nas palmas e solas seguido de escamação das mãos e pés, hiperpigmentação generalizada grave da pele e estomatite aguda.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Medicamentos antineoplásicos e imunomoduladores.

Citotóxicos. 16.1.9 - Outros citotóxicos, código ATC: L01XX05

A Hidroxycarbamida Hikma é um agente antineoplásico ativo por via oral. Embora o mecanismo de ação ainda não esteja definido, a hidroxycarbamida parece agir por inibição da síntese de ADN.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção

Após administração oral de 20 mg/kg de hidroxycarbamida, observa-se uma absorção rápida com a ocorrência de picos plasmáticos de cerca de 30 mg/l após 0,75 e 1,2 h em crianças e em doentes adultos. A exposição total até 24 h após a dose é de 124

mg*h/l em crianças e adolescentes e 135 mg*h/l em doentes adultos. A biodisponibilidade oral da hidroxycarbamida é quase completa.

Distribuição

A hidroxycarbamida distribui-se rapidamente pelo corpo humano, entra no líquido cerebrospinal, aparece no líquido peritoneal e ascite e concentra-se nos leucócitos e eritrócitos. O volume estimado de distribuição da hidroxycarbamida aproxima-se do total de água no organismo. O volume de distribuição no estado estacionário ajustado em relação à biodisponibilidade é de 0,57 l/kg em (atingindo aproximadamente 72 e 90 l em crianças e adultos, respetivamente). O grau de ligação às proteínas da hidroxycarbamida é desconhecido.

Biotransformação

As vias de biotransformação bem como os metabolitos não se encontram totalmente caracterizados. A ureia é um dos metabolitos da hidroxycarbamida. A hidroxycarbamida a 30, 100 e 300 µM não é metabolizada in vitro pelo citocromo P450s dos microsomas do fígado humano. Em concentrações entre 10 e 300 µM, a hidroxycarbamida não estimula a atividade in vitro da ATPase da glicoproteína P humana recombinante (PGP), indicando que a hidroxycarbamida não constitui um substrato da PGP. Deste modo, não é de prever qualquer interação no caso de administração concomitante com substâncias que constituem substratos dos citocromos P450 ou da glicoproteína P.

Eliminação

Nos adultos, a clearance total ajustada quanto à biodisponibilidade foi de 9,89 l/h (0,16 l/h/kg) dos quais 5,64 e 4,25 l/h por clearance renal e não-renal, respetivamente. Nas crianças, o valor respetivo da clearance total foi de 7,25 l/h (0,20 l/h/kg) com 2,91 e 4,34 l/h pelas vias renal e não-renal.

A excreção urinária cumulativa média de hidroxycarbamida foi de 35 - 40% em doentes oncológicos.

Geriatrics, Género, Raça

Não se encontram disponíveis informações relativamente às diferenças farmacocinéticas devido à idade (exceto em doentes pediátricos), ao género ou à raça.

Insuficiência renal

Uma vez que a excreção renal constitui uma das vias de eliminação, deve considerar-se a redução da dosagem de hidroxycarbamida em doentes com disfunção renal. Os doentes com função renal normal (clearance da creatinina CrCl > 80 ml/min), disfunção renal ligeira (CrCl 60 - 80 ml/min), moderada (CrCl 30 - 60 ml/min) ou grave (< 30 ml/min) receberam hidroxycarbamida como dose única de 15 mg/kg p.c. utilizando cápsulas de 200 mg, 300 mg ou 400 mg. Em doentes, cuja CrCl se situava abaixo de 60 ml/min ou em doentes com doença renal em fase terminal, a exposição média à hidroxycarbamida foi aproximadamente 64% superior à dos doentes com uma função renal normal. Conforme avaliado noutro estudo, em doentes com uma CrCl <60 ml/min, a área sob a curva foi de cerca de 51% superior do que em doentes com uma CrCl ≥60 ml/min, o que sugere que uma redução na dose de hidroxycarbamida de 50% pode ser apropriada em doentes com uma CrCl < 60 ml/min. A hemodiálise reduziu a exposição à hidroxycarbamida em 33% (ver secções 4.2 e 4.4).

Nestes doentes é aconselhada uma monitorização apertada dos parâmetros hematológicos

Insuficiência hepática

Não existem dados que justifiquem uma orientação específica do ajuste da dosagem em doentes com insuficiência hepática. Recomenda-se uma monitorização atenta dos parâmetros hematológicos nos doentes com insuficiência hepática.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Em estudos de toxicidade pré-clínica, os efeitos notados mais frequentes incluem depressão da medula óssea, atrofia linfóide e alterações degenerativas do epitélio do intestino grosso e delgado. Foram observados efeitos cardiovasculares e alterações hematológicas nalgumas espécies. Além disso, ocorreu nos ratos, atrofia testicular com espermatoxénese reduzida, ao passo que nos cães, registou-se uma inibição reversível da espermatoxénese.

A hidroxycarbamida é inequivocamente genotóxica numa grande variedade de sistemas de teste.

Não foram realizados estudos convencionais de longa duração para determinar o potencial carcinogénico da hidroxycarbamida. No entanto, presume-se que a hidroxycarbamida seja um carcinogénio transespécie.

A hidroxycarbamida atravessa a barreira placentária, tendo sido demonstrado que constitui um potente teratogénio e que é embriotóxico numa grande variedade de modelos animais em doses iguais ou inferiores à dose terapêutica humana. A teratogenicidade foi caracterizada por ossificação parcial dos ossos cranianos, ausência de cavidades oculares, hidrocefalia, estérnebras bipartidas, ausência de vértebras lombares. A embriotoxicidade foi caracterizada por uma redução da viabilidade fetal, tamanho de ninhadas vivas reduzido e atrasos no desenvolvimento.

A hidroxycarbamida administrada a ratos machos a 60 mg/kg p.c./dia (cerca do dobro da dose máxima habitual recomendada para seres humanos) produziu atrofia testicular, redução da espermatoxénese e reduziu significativamente a sua capacidade para engravidar as fêmeas.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Ácido cítrico mono-hidratado
Lactose mono-hidratada
Estearato de magnésio
Fosfato dissódico anidro

Invólucro da cápsula contém:

Gelatina, E441
Eritrosina, E127
Dióxido de titânio, E171
Óxido de ferro preto, E172 (i)
Azul patente V, E 131

Óxido de ferro amarelo, E172 (iii)

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

3 anos

6.4 Precauções especiais de conservação

Não conservar acima de 30°C. Manter o medicamento na embalagem original de forma a proteger da humidade.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

30, 50 ou 100 Cápsulas embaladas em: Blisters de PVC/alumínio.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Os indivíduos que não estão a tomar Hidroxicarbamida Hikma não devem ser expostos ao mesmo. Para diminuir o risco de contacto, utilizar luvas descartáveis na manipulação de Hidroxicarbamida Hikma. Quem manuseia a Hidroxicarbamida Hikma deve lavar as mãos antes e após o contacto com as cápsulas. As grávidas não devem manipular Hidroxicarbamida Hikma.

Para minimizar o risco de exposição dérmica, utilizar sempre luvas impermeáveis na manipulação dos recipientes contendo as cápsulas de hidroxicarbamida. Estão incluídas as atividades de manipulação efetuadas em ambiente clínico, farmácias, armazéns e nos locais de prestação de cuidados de saúde, bem como as atividades de desempacotamento e inspeção, transporte dentro de instalações e preparação e administração da dose. Devem ser considerados os procedimentos de manipulação e eliminação de fármacos citotóxicos.

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Hikma Farmacêutica (Portugal), S.A.
Estrada do Rio da Mó, nº8, 8A/8B, Fervença
2705-906 Terrugem SNT
Portugal

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

N.º de registo: 5615869, 30 cápsulas, 500 mg, blisters de PVC/Alu

APROVADO EM 17-03-2023 INFARMED

N.º de registo: 5655311, 50 cápsulas, 500 mg, blisters de PVC/Alu
N.º de registo: 5655329, 100 cápsulas, 500 mg, blisters de PVC/Alu

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE
INTRODUÇÃO NO MERCADO

02 de Fevereiro de 2015

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

07/2022