

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Xromi 100 mg/ml solução oral

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Um ml de solução contém 100 mg de hidroxycarbamida.

Excipientes com efeito conhecido

Um ml de solução contém 0,5 mg de hidroxibenzoato de metilo.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Solução oral.

Líquido viscoso, límpido, incolor a amarelo pálido.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Xromi é indicado para a prevenção de complicações vaso-oclusivas da anemia das células falciformes em doentes com mais de 9 meses de idade.

4.2 Posologia e modo de administração

O tratamento com hidroxycarbamida deve ser supervisionado por um médico ou por outro profissional de saúde experiente no tratamento de doentes com anemia das células falciformes.

Posologia

A posologia deve basear-se no peso corporal do doente (kg).

A dose inicial habitual de hidroxycarbamida é de 15 mg/kg/dia e a dose de manutenção habitual varia entre 20 e 25 mg/kg/dia. A dose máxima é de 35 mg/kg/dia. A contagem total de células sanguíneas com diferencial de leucócitos e a contagem de reticulócitos devem ser monitorizadas mensalmente durante os primeiros 2 meses após o início do tratamento.

Deve procurar-se atingir uma contagem absoluta de neutrófilos de 1.500–4.000/ μ l, mantendo a contagem de plaquetas > 80.000/ μ l. Em caso de ocorrência de neutropenia ou trombocitopenia, a administração de hidroxycarbamida deve ser temporariamente suspensa e a contagem total de células sanguíneas com diferencial de leucócitos deve ser monitorizada semanalmente. Quando as contagens sanguíneas voltarem aos valores normais, a hidroxycarbamida deve ser reintroduzida numa dose de 5 mg/kg/dia inferior à dose administrada antes do início das citopenias.

Caso se justifique o aumento da dose com base nos resultados clínicos e laboratoriais, devem ser tomadas as seguintes medidas:

- Aumentar a dose em incrementos de 5 mg/kg/dia em intervalos de 8 semanas.
- Continuar os aumentos da dose até se alcançar mielossupressão ligeira (contagem absoluta de neutrófilos de 1.500/ μ l a 4.000/ μ l), até um máximo de 35 mg/kg/dia.
- Monitorizar a contagem total de células sanguíneas com diferencial de leucócitos e a contagem de reticulócitos, pelo menos, a cada 4 semanas durante o ajuste da dose.

Uma vez estabelecida uma dose máxima tolerada, a monitorização de segurança laboratorial deve incluir a contagem total de células sanguíneas com diferencial de leucócitos, a contagem de reticulócitos e a contagem de plaquetas a cada 2 - 3 meses.

Os níveis de eritrócitos (RBC), volume globular médio (VGM) e hemoglobina fetal (HbF) devem ser monitorizados quanto a evidência de resposta laboratorial consistente ou progressiva. No entanto, a ausência de aumento dos níveis de VGM, HbF, ou ambos, não é uma indicação para interrupção da terapêutica se o doente apresentar uma resposta clínica (por ex. diminuição da incidência de dor ou hospitalização).

A resposta clínica ao tratamento com hidroxycarbamida pode levar 3-6 meses, pelo que é necessário um período experimental de 6 meses com a dose máxima tolerada antes de se considerar a interrupção devido ao insucesso do tratamento (quer seja devido à falta de adesão, quer à falta de resposta à terapêutica).

Populações especiais

Idosos

Os doentes idosos podem ser mais sensíveis aos efeitos mielossuppressores da hidroxycarbamida e podem necessitar de um regime posológico com valores mais baixos.

Compromisso renal

Uma vez que a excreção renal é uma via de eliminação, deve considerar-se a redução da dose de hidroxycarbamida em doentes com compromisso renal. Em doentes com depuração da creatinina (CrCl) ≤ 60 ml/min, a dose inicial de hidroxycarbamida deve ser reduzida em 50%. Recomenda-se uma monitorização atenta dos parâmetros hematológicos nestes doentes (ver secção 4.4).

A hidroxycarbamida não deve ser administrada em doentes com compromisso renal grave ($\text{CrCl} < 30$ ml/min) (ver secções 4.3, 4.4 e 5.2).

Compromisso hepático

Não existem dados que justifiquem ajustes específicos da dose em doentes com compromisso hepático. Recomenda-se uma monitorização atenta dos parâmetros hematológicos nestes doentes. Devido a considerações de segurança, a hidroxycarbamida é contraindicada em doentes com compromisso hepático grave (ver secções 4.3 e 4.4).

Crianças com menos de 9 meses de idade

A segurança e a eficácia de hidroxycarbamida em crianças desde o nascimento até aos 9 meses de idade não foram ainda estabelecidas.

Modo de administração

Xromi destina-se a uso oral.

São fornecidas duas seringas doseadoras (uma de 3 ml e uma de 10 ml) para uma medição precisa da dose prescrita de solução oral. Recomenda-se que o profissional de saúde indique ao doente ou ao prestador de cuidados qual a seringa a utilizar, para garantir que o volume correto é administrado.

A seringa mais pequena de 3 ml, marcada de 0,5 ml a 3 ml, destina-se à medição de doses iguais ou inferiores a 3 ml. Esta seringa deve ser recomendada para doses iguais ou inferiores a 3 ml (cada graduação de 0,1 ml contém 10 mg de hidroxycarbamida).

A seringa maior de 10 ml, marcada de 1 ml a 10 ml, destina-se à medição de doses superiores a 3 ml. Esta seringa deve ser recomendada para doses superiores a 3 ml (cada graduação de 0,5 ml contém 50 mg de hidroxycarbamida).

Em adultos sem dificuldades de deglutição, as formulações orais sólidas podem ser mais adequadas e convenientes.

Xromi pode ser tomado com ou após as refeições em qualquer altura do dia, mas os doentes devem uniformizar o modo de administração e a hora do dia.

Para assegurar uma administração precisa e consistente da dose no estômago, é necessário beber água após cada dose de Xromi.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

Compromisso hepático grave (classificação C de Child Pugh).

Compromisso renal grave ($\text{CrCl} < 30 \text{ ml/min}$).

Limites tóxicos de mielossupressão, conforme descrito na secção 4.2.

Amamentação (ver a secção 4.6).

Gravidez (ver secção 4.6).

Medicamentos antirretrovirais concomitantes para doença por VIH (ver secções 4.4 e 4.5).

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Supressão da medula óssea

O estado completo do sangue, incluindo o exame da medula óssea, se indicado, bem como a função renal e a função hepática devem ser determinados antes e repetidamente durante o tratamento. Se a função da medula óssea estiver reduzida, o tratamento com hidroxycarbamida não deve ser iniciado.

A contagem total de células sanguíneas com diferencial de leucócitos, a contagem de reticulócitos e a contagem de plaquetas devem ser monitorizadas regularmente (ver secção 4.2).

A hidroxycarbamida pode provocar supressão da medula óssea; a leucopenia é, geralmente, a sua primeira e mais frequente manifestação. A trombocitopenia e a anemia ocorrem com menos frequência e raramente se observam sem a presença prévia de leucopenia. A depressão da medula óssea é mais provável em doentes previamente sujeitos a radioterapia ou a quimioterapia com medicamentos citotóxicos; a hidroxycarbamida deverá ser utilizada com precaução nestes doentes. A recuperação da mielossupressão é rápida quando a terapêutica com hidroxycarbamida é interrompida. A terapêutica com hidroxycarbamida pode ser reiniciada numa dose mais baixa (ver secção 4.2).

A anemia grave deve ser corrigida com substituição do sangue total antes do início da terapêutica com hidroxycarbamida. Se, durante o tratamento, ocorrer anemia, esta deve ser corrigida sem interromper a terapêutica com hidroxycarbamida. Alterações eritrocitárias: a eritropoiese megaloblástica, que é autolimitante, é frequentemente observada no início do tratamento com hidroxycarbamida. A alteração morfológica assemelha-se à anemia perniciosa, mas não está relacionada com a deficiência de vitamina B12 ou ácido fólico. A macrocitose pode mascarar o desenvolvimento acidental de deficiência de ácido fólico; são recomendadas determinações regulares do ácido fólico sérico. A hidroxycarbamida pode também atrasar a depuração do ferro plasmático e reduzir a taxa de utilização de ferro pelos eritrócitos, mas não parece alterar o tempo de sobrevivência dos eritrócitos.

Outras

Os doentes previamente sujeitos a radioterapia poderão apresentar uma exacerbação do eritema pós-irradiação quando a hidroxycarbamida é administrada.

Insuficiência renal e hepática

A hidroxycarbamida deve ser utilizada com precaução em doentes com disfunção renal acentuada. A hidroxycarbamida pode causar hepatotoxicidade e os testes da função hepática devem ser monitorizados durante o tratamento.

Os parâmetros hematológicos para compromisso renal e hepático devem ser cuidadosamente monitorizados e a hidroxycarbamida deve ser interrompida, se necessário. Se apropriado, a hidroxycarbamida deve ser reiniciada numa dose mais baixa.

Doentes com VIH

A hidroxycarbamida não deve ser utilizada em associação com medicamentos antirretrovirais para em doentes infetados pelo VIH, podendo causar insucesso do tratamento e toxicidades (em alguns casos fatais) em doentes com VIH (ver secções 4.3 e 4.5).

Leucemia secundária e cancro da pele

Nos doentes que recebem terapêutica de longa duração com hidroxycarbamida devido a perturbações mieloproliferativas, como a policitemia, foi referido o desenvolvimento de leucemia secundária. Desconhece-se se este efeito leucogénico é secundário à hidroxycarbamida ou se está associado à doença subjacente do doente. 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 interrupção da terapêutica com hidroxycarbamida, e devem ser rastreados quanto a doenças malignas secundárias nas consultas de seguimento de rotina.

Toxicidades vasculíticas cutâneas

Ocorreram toxicidades vasculíticas cutâneas, incluindo ulcerações vasculíticas e gangrena, em doentes com perturbações mieloproliferativas durante a terapêutica com hidroxycarbamida. O risco de toxicidades vasculíticas aumenta em doentes sujeitos a uma terapêutica anterior ou concomitante com interferão. A distribuição digital destas ulcerações vasculíticas e o comportamento clínico progressivo da insuficiência vasculítica periférica que conduz ao enfarte digital ou gangrena foram claramente diferentes das úlceras cutâneas típicas geralmente descritas com a hidroxycarbamida. Devido aos resultados clínicos potencialmente graves para as úlceras vasculíticas cutâneas referidas em doentes com doença mieloproliferativa, a hidroxycarbamida deve ser interrompida caso se desenvolvam ulcerações vasculíticas cutâneas.

Vacinação

A utilização concomitante de hidroxycarbamida com uma vacina de vírus vivo pode potenciar a replicação do vírus da vacina e/ou pode aumentar algumas das reações adversas ao vírus da vacina, devido ao facto de os mecanismos normais de defesa poderem ser suprimidos pela hidroxycarbamida. A vacinação com uma vacina viva num doente tratado com hidroxycarbamida pode resultar numa infeção grave. A resposta dos anticorpos do doente às vacinas pode estar diminuída. A utilização de vacinas vivas deve ser evitada durante o tratamento e durante, pelo menos, seis meses após o final do tratamento, e deve procurar-se aconselhamento especializado individual (ver secção 4.5).

Úlceras nas pernas

Em doentes com úlceras nas pernas, a hidroxycarbamida deve ser utilizada com precaução. As úlceras nas pernas são uma complicação frequente da anemia das células falciformes, tendo, no entanto, também sido referidas em doentes tratados com hidroxycarbamida.

Carcinogenicidade

A hidroxycarbamida é inequivocamente genotóxica numa grande variedade de sistemas de teste. Presume-se que a hidroxycarbamida seja um carcinógeno transespécie (ver secção 5.3).

Manuseamento seguro da solução

Os pais e os prestadores de cuidados devem evitar o contacto da hidroxycarbamida com a pele ou membrana mucosa. Se a solução entrar em contacto com a pele ou as mucosas, lavar imediata e exaustivamente com água e sabão (ver secção 6.6).

Excipientes

Este medicamento contém para-hidroxibenzoato de metilo (E218) que pode causar reações alérgicas (possivelmente retardadas).

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

A atividade mielossupressora pode ser potenciada por radioterapia ou terapêutica citotóxica prévia ou concomitante.

A utilização concomitante de hidroxycarbamida e outros medicamentos mielossupressores ou radioterapia pode aumentar a depressão da medula óssea, as perturbações gastrointestinais ou a mucosite. Um eritema provocado pela radioterapia pode ser agravado pela hidroxycarbamida.

Os doentes não devem ser tratados concomitantemente com hidroxycarbamida e medicamentos antirretrovirais (ver secções 4.3 e 4.4).

Ocorreram casos de pancreatite fatal e não fatal, em doentes infetados pelo VIH, durante a terapêutica com hidroxycarbamida e didanosina, com ou sem estavudina.

Durante a vigilância pós-comercialização, foram notificados casos de hepatotoxicidade e insuficiência hepática que resultaram em morte em doentes infetados pelo VIH tratados com hidroxycarbamida e outros medicamentos antirretrovirais. Foram notificados, mais frequentemente em doentes tratados com a associação de hidroxycarbamida, didanosina e estavudina, acontecimentos hepáticos fatais. Foi notificada neuropatia periférica, grave em alguns casos, em doentes infetados pelo VIH que estavam a receber hidroxycarbamida em associação com medicamentos antirretrovirais, incluindo didanosina, com ou sem estavudina (ver secção 4.4).

Os doentes tratados com hidroxycarbamida em associação com didanosina, estavudina e indinavir apresentaram uma diminuição média de células CD4 de aproximadamente 100/ mm³.

Os estudos demonstraram que existe uma interferência analítica da hidroxycarbamida nas enzimas (urease, uricase e desidrogenase láctica) utilizadas na determinação da ureia, do ácido úrico e do ácido láctico, produzindo resultados falsamente elevados destes em doentes tratados com hidroxycarbamida.

Vacinação

Existe um risco aumentado de infeções graves ou fatais com a utilização concomitante de vacinas vivas. As vacinas vivas não são recomendadas em doentes imunodeprimidos.

A utilização concomitante de hidroxycarbamida com uma vacina de vírus vivo pode potenciar a replicação do vírus da vacina e/ou pode aumentar a reação adversa ao vírus da vacina, devido ao facto de os mecanismos normais de defesa poderem ser suprimidos pela terapêutica com hidroxycarbamida.

A vacinação com uma vacina viva num doente tratado com hidroxycarbamida pode resultar em infeções graves. De um modo geral, a resposta dos anticorpos do doente às vacinas pode estar diminuída. O tratamento com hidroxycarbamida e a imunização concomitante com vacinas de vírus vivos só devem ocorrer se os benefícios forem claramente superiores aos potenciais riscos (ver secção 4.4).

Ocorreram toxicidades vasculíticas cutâneas, incluindo ulcerações vasculíticas e gangrena, em doentes com perturbações mieloproliferativas durante a terapêutica com hidroxycarbamida. Estas toxicidades vasculíticas foram notificadas com maior frequência em doentes que receberam, ou que estão atualmente a receber, terapêutica com interferão (ver secção 4.4).

Interferência com sistemas de Monitorização Contínua da Glicose

A hidroxycarbamida pode elevar erroneamente os resultados do sensor de glicose de certos sistemas de Monitorização Contínua da Glicose (MCG) e pode levar à hipoglicemia se os resultados do sensor de glicose forem usados para dosear a insulina.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Mulheres com potencial para engravidar/contraceção em homens e mulheres

Os medicamentos que afetam a síntese do ADN, como a hidroxycarbamida, podem ser substâncias ativas mutagénicas potentes. Esta possibilidade deve ser cuidadosamente considerada antes da administração deste medicamento a doentes do sexo masculino ou feminino que possam considerar a hipótese de conceção.

Os doentes do sexo masculino e feminino devem ser aconselhados a utilizar medidas contraceptivas antes, durante e após o tratamento com hidroxycarbamida. A duração recomendada para a contraceção em doentes do sexo masculino e feminino após o fim do tratamento com hidroxycarbamida deve ser de 3 e 6 meses, respetivamente.

Gravidez

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

Existe uma quantidade limitada de dados relativos à utilização de hidroxycarbamida em mulheres grávidas.

A hidroxycarbamida pode causar danos fetais quando administrada numa mulher grávida. Por conseguinte, não deve ser administrada em doentes que estejam grávidas.

As doentes a tomar hidroxycarbamida que estão a planear engravidar devem parar o tratamento, se possível, 3 a 6 meses antes da gravidez.

A doente deve ser aconselhada a contactar imediatamente um médico em caso de suspeita de gravidez.

Amamentação

A hidroxycarbamida é excretada no leite materno humano. Devido ao potencial para provocar reações adversas graves em lactentes, a amamentação deve ser interrompida durante o tratamento com hidroxycarbamida.

Fertilidade

A fertilidade nos homens pode ser afetada pelo tratamento. Foram observados casos muito frequentes de oligospermia e azoospermia reversíveis no homem, embora estes distúrbios também estejam associados à doença subjacente. Foram observados problemas de fertilidade em ratos machos (ver secção 5.3).

Os doentes do sexo masculino devem ser informados pelos seus profissionais de saúde sobre a possibilidade de conservação do esperma (criopreservação) antes do início da terapêutica.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos da hidroxycarbamida sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são reduzidos. Os doentes devem ser aconselhados a não conduzir nem utilizar máquinas se sentirem tonturas durante o tratamento com hidroxycarbamida.

4.8 Efeitos indesejáveis

O perfil de segurança da hidroxycarbamida na anemia falciforme foi estabelecido com base em estudos clínicos e confirmado com estudos de coorte de longo prazo que incluíram até 1935 adultos e crianças com idade superior a 9 meses.

Resumo do perfil de segurança

A supressão da medula óssea é o principal efeito tóxico da hidroxycarbamida e está relacionada com a dose. Em doses mais baixas, são frequentemente notificadas citopenias ligeiras, transitórias e reversíveis em doentes com anemia das células falciformes, o que é esperado com base na farmacologia da hidroxycarbamida.

A hidroxycarbamida afeta a espermatogénese, pelo que são frequentemente notificados casos de oligospermia e azoospermia.

Os outros efeitos adversos frequentemente notificados incluem náuseas, obstipação, cefaleia e tonturas.

As reações adversas que afetam a pele e os tecidos subcutâneos, tais como o escurecimento dos leitos das unhas, pele seca, úlceras cutâneas e alopecia, tendem a ocorrer após vários anos de terapêutica de manutenção diária a longo prazo. Foram notificados raramente casos de úlceras nas pernas e muito raramente casos de lúpus eritematoso sistémico.

Existe também um risco grave de leucemia e, nos idosos, de cancro da pele, embora a frequência seja desconhecida.

Tabela de reações adversas

A lista é apresentada por classes de sistemas de órgãos, termo MedDRA preferido e frequência, utilizando as seguintes categorias de frequência: muito frequentes ($\geq 1/10$), frequentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$), pouco frequentes ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), raros ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$), muito raros ($< 1/10\ 000$), e desconhecida (a frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis).

Tabela 1: Reações adversas

Classes de sistemas de órgãos	Frequência	Reação adversa
Neoplasias benignas, malignas e não especificadas (incluindo quistos e pólipos)	Desconhecida	Leucemia, cancros da pele (em doentes idosos)
Doenças do sangue e do sistema linfático	Muito frequentes	Depressão da medula óssea, incluindo neutropenia ($< 1.500/\mu\text{L}$), reticulocitopenia ($< 80.000/\mu\text{L}$), macrocitose
	Frequentes	Trombocitopenia ($< 80.000/\mu\text{L}$), anemia (hemoglobina $< 4,5\text{ g/dl}$)
Doenças do metabolismo e da nutrição	Desconhecida	Aumento de peso, deficiência de vitamina D
Doenças do sistema nervoso	Frequentes	Cefaleia, tonturas
Vasculopatias	Desconhecida	Hemorragia
Doenças gastrointestinais	Frequentes	Náuseas, obstipação
	Pouco frequentes	Estomatite, diarreia, vômitos
	Desconhecida	Distúrbios gastrointestinais, úlcera gastrointestinal, hipomagnesemia grave
Afeções hepatobiliares	Pouco frequentes	Aumento das enzimas hepáticas, hepatotoxicidade
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Frequentes	Úlcera cutânea, hiperpigmentação oral, ungueal e cutânea, pele seca, alopecia
	Pouco frequentes	Erupção cutânea
	Raros	Úlceras nas pernas
	Muito raros	Lúpus eritematoso sistémico e cutâneo
Doenças dos órgãos genitais e da mama	Muito frequentes	Oligospermia, azoospermia
	Desconhecida	Amenorreia
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Desconhecida	Febre

Descrição das reações adversas selecionadas

No caso de supressão da medula óssea, a recuperação hematológica ocorre normalmente no prazo de duas semanas após a suspensão do tratamento com hidroxycarbamida. Recomenda-se titulação gradual da dose para evitar supressões mais graves da medula óssea (ver secção 4.2).

A macrocitose provocada pela hidroxycarbamida não depende da vitamina B12 nem do ácido fólico. A anemia frequentemente observada deve-se principalmente a uma infecção com parvovírus, um sequestro esplênico ou hepático ou insuficiência renal.

O aumento de peso observado durante o tratamento com hidroxycarbamida pode ser um efeito da melhoria geral do estado.

A oligospermia e a azoospermia causadas pela hidroxycarbamida são, de um modo geral, reversíveis, mas devem ser tidas em conta, caso o doente pretenda ser pai (ver secção 5.3). Estes distúrbios também estão associados à doença subjacente.

População pediátrica

Prevê-se que a frequência, o tipo e a gravidade de reações adversas em crianças sejam semelhantes aos de adultos.

Dados de um estudo observacional (ESCORT-HU) com hidroxycarbamida num grupo grande de doentes (n=1906) com anemia falciforme mostraram que doentes com idades entre os 2 e os 10 anos tinham um maior risco de neutropenia e um menor risco de pele seca, alopecia, cefaleia e anemia. Os doentes com idades entre os 10 e os 18 anos tinham um menor risco de pele seca, úlcera cutânea, alopecia, aumento de peso e anemia comparativamente aos adultos.

Os dados de segurança em crianças com menos de 2 anos de idade são limitados. O ensaio BABY HUG, um estudo de fase III multicêntrico, aleatorizado, controlado e com dupla ocultação, em bebés entre os 9 e os 18 meses de idade, comparou uma dose moderada fixa de hidroxycarbamida de 20 mg/kg/dia com um placebo (Wang et al. 2011). Foi detetada neutropenia ligeira a moderada (contagem absoluta de neutrófilos [CAN] 500–1249/ μ L) mais frequentemente no grupo da hidroxycarbamida: 107 vezes em 45 participantes comparativamente a 34 vezes em 18 participantes no grupo do placebo. A neutropenia recorrente ou persistente resultou em nove reduções da dose a longo prazo (para 17,5 mg/kg por dia) no grupo da hidroxycarbamida e cinco no grupo do placebo ($p = 0,20$). Os bebés tratados com hidroxycarbamida não apresentaram diferenças significativas relativamente aos tratados com placebo quanto às taxas de neutropenia grave (CAN < 500/ μ L), trombocitopenia (contagem de plaquetas < 80.000/ μ L), anemia (hemoglobina < 7 g/dL), reticulocitopenia (contagem absoluta de reticulócitos < 80.000/ μ L) ou testes da função hepática anormais (alanina aminotransferase > 150 unidades/L ou bilirrubina > 10 mg/dL).

A segurança do Xromi foi avaliada em 32 crianças com idades entre os 9 meses e os 18 anos com anemia falciforme num estudo multicêntrico, prospetivo, de braço único, em regime aberto, para avaliar a sua eficácia, segurança e farmacocinética (estudo HUPK). O número total de acontecimentos adversos relacionados com a hidroxycarbamida foi 28 (8,3%) em 9 (28%) doentes. A toxicidade hematológica dominou, com 21 notificações (75%) de citopenias, seguindo-se doenças cutâneas e subcutâneas (5 notificações; 18%). O grupo etário dos 9 meses aos 2 anos apresentou 19 acontecimentos relacionados (29,2%), uma proporção superior à do grupo dos 2 aos 6 anos (5 acontecimentos; 3,4%) e à do grupo dos 6 aos 16 anos (4 acontecimentos; 3,2%). As citopenias notificadas foram tipicamente isoladas, transitórias e benignas.

A segurança a longo prazo da hidroxycarbamida iniciada em crianças com idade inferior a 2 anos é ainda desconhecida.

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 através **do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#)**.

4.9 Sobredosagem

Sintomas

Foram notificados casos de toxicidade mucocutânea aguda em doentes que estavam a receber hidroxycarbamida com doses várias vezes superiores à recomendada. Foram observados casos de sensação dolorosa, eritema violeta, edema nas palmas das mãos e nas plantas dos pés seguido de descamação das mãos e dos pés, hiperpigmentação intensa generalizada da pele e estomatite aguda grave.

Em doentes com anemia falciforme, foi notificada a ocorrência de depressão grave da medula óssea em casos isolados de sobredosagem com hidroxycarbamida correspondente a 2 a 10 vezes acima da dose prescrita (até 8,57 vezes a dose máxima recomendada de 35 mg/kg/dia). Recomenda-se controlar as contagens sanguíneas durante várias semanas após uma sobredosagem visto a recuperação poder ser demorada.

Tratamento

O tratamento imediato consiste na realização de lavagem gástrica, seguida de terapêutica de suporte para o sistema cardiorrespiratório, se necessário. Os doentes devem ser monitorizados quanto a sinais vitais, bioquímica hematológica e urinária, função renal e hepática, e hemograma completo durante, pelo menos, 3 semanas. Podem ser necessários períodos de monitorização mais longos. Se necessário, deve ser realizada uma transfusão de sangue.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Agentes antineoplásicos, outros agentes antineoplásicos, código ATC: L01XX05.

Mecanismo de ação

A hidroxycarbamida é um agente antineoplásico ativo por via oral.

Embora o mecanismo de ação ainda não tenha sido claramente definido, a hidroxycarbamida parece atuar interferindo com a síntese do ADN, agindo como um inibidor da reductase ribonucleica, sem interferir com a síntese de proteínas ou de ácido ribonucleico.

Um dos mecanismos pelos quais a hidroxycarbamida atua constitui o aumento das concentrações de HbF em doentes com anemia das células falciformes. A HbF interfere com a polimerização da HbS (hemoglobina falciforme), impedindo assim a falciformação dos eritrócitos. Em todos os estudos clínicos registou-se um aumento significativo na HbF relativamente aos valores basais após a utilização de hidroxycarbamida.

Recentemente, foi demonstrado que a hidroxycarbamida está associada à geração de óxido nítrico, o que sugere que o óxido nítrico estimula a produção de guanosina monofosfatase cíclica (cGMP), que em seguida ativa uma proteína quinase e aumenta a produção de HbF. Os outros efeitos farmacológicos conhecidos da hidroxycarbamida que podem contribuir para os seus efeitos benéficos na anemia das células falciformes incluem a redução de neutrófilos, o aumento da deformabilidade das células falciformes e a adesão alterada dos eritrócitos ao endotélio.

Eficácia e segurança clínicas

A evidência da eficácia da hidroxycarbamida na redução das complicações vaso-oclusivas da anemia das células falciformes em crianças com mais de 9 meses de idade provém de cinco estudos controlados e aleatorizados (Charache et al 1995 [estudo MSH]; Jain et al 2012, Ferster et al 1996; Ware et al 2015 [TWITCH]; Wang *et al* 2011 [BABY HUG]). Além disso, os resultados destes estudos principais são apoiados por estudos observacionais, incluindo alguns estudos de seguimento a longo prazo.

Estudo multicêntrico da hidroxycarbamida na anemia das células falciformes (MSH)

O estudo MSH foi um estudo multicêntrico, aleatorizado e em dupla ocultação, que comparou a hidroxycarbamida com o placebo em adultos com anemia das células falciformes (apenas o genótipo HbSS) com o objetivo de reduzir a frequência das crises de dor. Procedeu-se à aleatorização de um total de 299 participantes; 152 para receber hidroxycarbamida e 147 para receber o placebo correspondente. A hidroxycarbamida foi iniciada em dose baixa (15 mg/kg por dia) e aumentada em intervalos de 12 semanas em 5 mg/kg por dia até se atingir depressão ligeira da medula óssea, de acordo com a avaliação da neutropenia ou da trombocitopenia. Uma vez recuperada a contagem sanguínea, o tratamento foi reiniciado com uma dose 2,5 mg/kg por dia inferior à dose tóxica. Observou-se uma diferença estatisticamente significativa entre o grupo da hidroxycarbamida e o grupo do placebo na taxa média de crises anuais (todas as crises), diferença média de -2,80 (IC 95% -4,74 a -0,86) ($p = 0,005$), e nas crises que exigiram hospitalização, diferença média de -1,50 (IC 95% -2,58 a -0,42) ($p = 0,007$).

O estudo também mostrou um aumento no tempo mediano desde o início do tratamento até à primeira crise dolorosa (2,76 meses no braço da hidroxycarbamida, em comparação com 1,35 meses no braço do placebo ($p = 0,014$), até à segunda crise dolorosa (6,58 meses no grupo da hidroxycarbamida, em comparação com 4,13 meses no grupo do placebo ($p < 0,0024$), e até à terceira crise dolorosa (11,9 meses no grupo da hidroxycarbamida, em comparação com 7,04 meses no grupo do placebo ($p = 0,0002$).

As taxas de síndrome torácica aguda também diminuíram nos doentes que estavam a receber hidroxycarbamida, quando comparadas com as dos doentes que estavam a receber placebo; RR 0,44 (IC 95% 0,28 a 0,68) ($p < 0,001$). Foram observadas diminuições semelhantes nas taxas de transfusão de sangue, um substituto na doença potencialmente fatal. A hidroxycarbamida não reduziu as taxas de sequestro hepático ou esplênico quando comparada com o placebo.

De acordo com o mecanismo de ação da hidroxycarbamida, o estudo MSH também demonstrou um aumento estatisticamente significativo nos níveis de HbF (diferença média de 3,9% [IC 95% 2,69 a 5,11, $p < 0,0001$]) e de hemoglobina (diferença média de 0,6 g/dl [IC 95% 0,28 a 0,92, $p < 0,0014$]), e uma diminuição dos marcadores hemolíticos nos grupos tratados com hidroxycarbamida. O estudo MSH revelou um aumento da toxicidade hematológica, resultando numa redução da dose no grupo da hidroxycarbamida, em comparação com o placebo, mas não houve infeções relacionadas com neutropenia nem episódios hemorrágicos devido a trombocitopenia.

População pediátrica

Comparação cruzada com placebo (Ferster et al 1996)

Realizou-se um estudo cruzado aleatorizado em 25 crianças e jovens adultos (faixa etária: 2 a 22 anos) com anemia de células falciformes homozigótica e manifestações clínicas graves (definidas como > 3 crises vaso-oclusivas no ano anterior à entrada no estudo e/ou com antecedentes de acidente vascular cerebral, síndrome torácica aguda, crises recorrentes sem intervalo livre ou sequestro esplênico). O principal parâmetro de avaliação do estudo foi o número e a duração das hospitalizações. Os doentes foram distribuídos aleatoriamente para receber hidroxycarbamida primeiro durante 6 meses, seguida de placebo durante 6 meses, ou placebo primeiro, seguido de hidroxycarbamida durante 6 meses. A hidroxycarbamida foi administrada numa dose inicial de 20 mg/kg/dia. A dose foi aumentada para 25 mg/kg por dia se a alteração da HbF fosse $< 2\%$ após 2 meses. A dose foi reduzida em 50% devido a toxicidade da medula óssea.

O estudo reportou que 16 em 22 (73%) doentes não necessitaram de hospitalização devido a episódios dolorosos quando tratados com hidroxycarbamida, em comparação com apenas 3 em 22 (14%) quando tratados com placebo. Além disso, verificou-se uma redução do tempo médio dos internamentos hospitalares; 5,3 dias no grupo da hidroxycarbamida e 15,2 dias no grupo do placebo. Não foram notificadas mortes no estudo. Observou-se um aumento da HbF e uma diminuição da contagem absoluta de neutrófilos no grupo da hidroxycarbamida. Do mesmo modo, após seis meses de tratamento, a hemoglobina e o VGM aumentaram significativamente, enquanto a contagem de plaquetas e de leucócitos (WBC) diminuíram significativamente no grupo da hidroxycarbamida. Os resultados deste estudo são apresentados nas Tabelas 2 e 3 abaixo.

Tabela 2: Número de hospitalizações e número de dias no hospital por tratamento (ambos os períodos combinados) (Ferster et al, 1996)

	Hidroxycarbamida (n = 22)	Placebo (n = 22)
Número de hospitalizações		
0	16	3
1	2	13
2	3	2
3	0	3
4	1	0
5	0	1
Número de dias no hospital		
0	16	3
1-10	2	13
> 10	4	6
Intervalo	0-19	0-104

Tabela 3: Valores hematológicos médios antes e após 6 meses de tratamento com hidroxycarbamida (Ferster et al, 1996)

	Antes da terapêutica com hidroxycarbamida (média ± DP)	Após a terapêutica com hidroxycarbamida (média ± DP)	Valor de p
Hemoglobina (Hb) (g/dl)	8,1 ± 0,75	8,5 ± 0,83	Não significativo
VGM (fl)	85,2 ± 9,74	95,5 ± 11,57	< 0,001
Concentração de hemoglobina corpuscular média (CHCM) (%)	33,0 ± 2,08	32,3 ± 1,12	Não significativo
Plaquetas (×10⁹/l)	443,2 ± 189,1	386,7 ± 144,6	Não significativo
WBC (×10⁹/l)	12,47 ± 4,58	8,9 ± 2,51	< 0,001
HbF (%)	4,65 ± 4,81	15,34 ± 11,3	< 0,001
Reticulócitos (%)	148,6 ± 53,8	102,7 ± 48,5	< 0,001

Hidroxicarbamida em dose fixa baixa em crianças com anemia das células falciformes (Jain et al 2012)

Num estudo aleatorizado, em dupla ocultação e controlado por placebo realizado num hospital terciário da Índia, 60 crianças (dos 5 aos 18 anos de idade) com três ou mais transfusões de sangue ou crises vaso-oclusivas que exigiam hospitalização por ano foram aleatorizadas para receberem uma dose fixa de 10 mg/mg por dia de hidroxicarbamida ($n = 30$) ou um placebo correspondente ($n = 30$). O principal parâmetro de avaliação foi a diminuição da frequência de crises vaso-oclusivas por doente, por ano. Os parâmetros de avaliação indesejáveis incluíram a diminuição da frequência das transfusões de sangue e das hospitalizações, e o aumento dos níveis de HbF.

Após 18 meses de tratamento, verificou-se uma diferença significativa no número de crises vaso-oclusivas entre o grupo da hidroxicarbamida e o grupo do placebo, diferença média de -9,60 (IC 95% -10,86 a -8,34) ($p < 0,00001$). Verificou-se também uma diferença significativa entre o grupo da hidroxicarbamida e os grupos de placebo no número de transfusões de sangue, diferença média de -1,85 (IC 95% -2,18 a -1,52) ($p < 0,00001$), no número de hospitalizações, diferença média de -8,89 (IC 95% -10,04 a -7,74) ($p < 0,00001$) e na duração da hospitalização, diferença média de -4,00 dias (IC 95% -4,87 a -3,13) ($p < 0,00001$). Os resultados são apresentados na Tabela 4.

O estudo também mostrou um aumento estatisticamente significativo dos níveis de HbF e Hb e uma diminuição dos marcadores hemolíticos nos grupos tratados com hidroxicarbamida.

Tabela 4: Comparação do número de acontecimentos clínicos antes e depois da intervenção nos grupos da hidroxicarbamida e do placebo

	Hidroxicarbamida		Placebo			
Número de acontecimentos/ doente/ano	Antes	Após 18 meses	Antes	Após 18 meses	Valor de p^1	Valor de p^2
Crises vaso-oclusivas	12,13 $\pm$ 8,56	0,6 $\pm$ 1,37	11,46 $\pm$ 3,01	10,2 $\pm$ 3,24	0,10	< 0,001
Transfusões de sangue	2,43 $\pm$ 0,69	0,13 $\pm$ 0,43	2,13 $\pm$ 0,98	1,98 $\pm$ 0,82	0,25	< 0,001
Hospitalizações	10,13 $\pm$ 6,56	0,70 $\pm$ 1,28	9,56 $\pm$ 2,91	9,59 $\pm$ 2,94		< 0,001

¹ O valor de p é para a comparação entre os grupos de hidroxicarbamida e placebo no início do estudo

² O valor de p é para a comparação entre os grupos de hidroxicarbamida e placebo aos 18 meses

Eficácia e segurança em lactentes (estudo BABY HUG)

O BABY HUG foi um estudo de fase III multicêntrico, aleatorizado, com dupla ocultação e controlado por placebo em bebés com 9 – 18 meses de idade. Os indivíduos receberam hidroxicarbamida líquida por via oral numa dose de 20 mg/kg/dia, sem escalonamento, ou placebo durante dois anos. Os bebés foram inicialmente monitorizados a cada 2 semanas para avaliação de acontecimentos adversos e toxicidades laboratoriais até ser confirmada a tolerância da dose, e posteriormente a cada 4 semanas. Os parâmetros de avaliação primários do estudo foram a função esplénica (captação qualitativa em exame esplénico com ^{99m}Tc) e a função renal (taxa de filtração glomerular por depuração do ^{99m}Tc -DTPA). As restantes avaliações incluíram contagens sanguíneas, HbF, perfis químicos, biomarcadores da função esplénica, osmolalidade da urina, neurodesenvolvimento, ecodoppler transcraniano, crescimento e mutagenicidade. Noventa e seis indivíduos receberam hidroxicarbamida e 97 placebo; 86% concluíram o estudo.

Relativamente aos parâmetros de avaliação primários, 19 de 70 doentes apresentaram uma redução na função esplénica à saída no grupo da hidroxycarbamida, comparativamente a 28 de 74 doentes no grupo do placebo, e houve uma diferença no aumento médio da taxa de filtração glomerular de DTPA no grupo da hidroxycarbamida relativamente ao grupo do placebo de 2 ml/min por 1,73 m². Quanto aos parâmetros de avaliação indesejáveis, observou-se o seguinte: 177 acontecimentos de dor em 62 doentes no grupo da hidroxycarbamida comparativamente a 375 acontecimentos em 75 doentes no grupo do placebo e 24 acontecimentos de dactilite em 14 doentes no grupo da hidroxycarbamida comparativamente a 123 acontecimentos em 42 doentes no grupo do placebo. A hemoglobina e a hemoglobina fetal aumentaram no grupo de hidroxycarbamida em comparação ao grupo do placebo, mas a contagem de leucócitos diminuiu. A diferença nos parâmetros de avaliação entre grupos não foi estatisticamente significativa. A toxicidade incluiu neutropenia ligeira a moderada.

Prevenção primária de acidentes vasculares cerebrais (estudo TWiTCH)

O estudo Transcranial Doppler (TCD) with Transfusions Changing to Hydroxycarbamide (TWiTCH) foi um estudo clínico multicêntrico, aleatorizado, de fase III, financiado pelo NHLBI, que comparou 24 meses de tratamento padrão (transfusões de sangue mensais) com o tratamento alternativo (hidroxycarbamida), em 121 crianças dos 4 aos 16 anos de idade com anemia das células falciformes e velocidades do TCD anormais (≥ 200 cm/s) que tinham recebido, pelo menos, 12 meses de transfusões crónicas e não tinham vasculopatia grave, acidente vascular cerebral clínico documentado ou acidente isquémico transitório. O objetivo primário deste estudo consistia em examinar se o tratamento com hidroxycarbamida conseguia manter as velocidades do TCD após um período inicial de transfusões tão eficazmente como as transfusões de sangue crónicas.

Os doentes atribuídos ao tratamento padrão (n = 61) continuaram a receber transfusões de sangue mensais para manter a HbS a 30% ou abaixo, ao passo que os doentes atribuídos ao tratamento alternativo (n = 60), após terem recebido transfusões de sangue numa duração média de 4,5 anos ($\pm 2,8$), iniciaram a hidroxycarbamida oral na dose de 20 mg/kg/dia, que foi aumentada para a dose máxima tolerada por cada participante. Este estudo utilizou um desenho de estudo de não inferioridade, tendo como endpoint primário da velocidade do TCD aos 24 meses, controlando os valores basais (recrutamento). A margem de não inferioridade foi de 15 cm/s. Na primeira análise intercalar programada, foi demonstrada não inferioridade e o promotor terminou o estudo. As velocidades finais do TCD baseadas no modelo foram de 143 cm/s (IC 95% 140-146) em crianças que receberam transfusões padrão e de 138 cm/s (IC 95% 135-142) nas que receberam hidroxycarbamida, com uma diferença de 4,54 cm/s (IC 95% 0,10-8,98). Foram alcançadas não inferioridade ($p = 8,82 \times 10^{-16}$) e superioridade post hoc ($p = 0,023$). Não houve diferença nos acontecimentos neurológicos potencialmente fatais entre os grupos de tratamento. A sobrecarga de ferro melhorou mais no braço da hidroxycarbamida do que no braço da transfusão, com uma maior alteração média na ferritina sérica (-1805 versus -38 ng/ml; $p < 0,0001$) e na concentração de ferro hepático (média = -1,9 mg/g versus +2,4 mg/g de peso seco do fígado; $p = 0,0011$).

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção

Após administração oral, a hidroxycarbamida é prontamente absorvida a partir do trato gastrointestinal. As concentrações plasmáticas máximas são atingidas no prazo de 2 horas e em 24 horas as concentrações séricas são praticamente nulas. A biodisponibilidade é completa ou quase completa em doentes oncológicos.

Após a administração oral de solução oral de hidroxycarbamida a crianças com idades entre os 6 meses e os 18 anos com anemia falciforme, as concentrações plasmáticas máximas são atingidas em 0 a 2 horas. A concentração plasmática máxima média e as áreas sob a curva aumentam proporcionalmente com o aumento da dose.

Num estudo de biodisponibilidade comparativo realizado em voluntários adultos saudáveis (n = 28), foi demonstrado que 500 mg de solução oral de hidroxycarbamida são bioequivalentes à cápsula de 500 mg de referência, tanto no que respeita à concentração máxima como à área sob a curva. Verificou-se uma redução estatisticamente significativa no tempo até à concentração máxima com a solução oral de hidroxycarbamida, em comparação com a cápsula de 500 mg de referência (0,5 versus 0,75 horas, $p = 0,0467$), indicando uma taxa de absorção mais rápida.

Num estudo realizado em crianças com anemia das células falciformes, as formulações líquidas e em cápsula resultaram em valores semelhantes de área sob a curva, concentrações máximas e semivida. A maior diferença no perfil farmacocinético foi uma tendência para um tempo menor até à concentração máxima após a ingestão do líquido em comparação com a cápsula, mas essa diferença não foi estatisticamente significativa (0,74 versus 0,97 horas, $p = 0,14$).

Distribuição

A hidroxycarbamida distribui-se rapidamente pelo corpo humano, entra no líquido cefalorraquidiano, aparece no líquido peritoneal e ascites, 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 após a administração oral de hidroxycarbamida é aproximadamente igual ao total de água no organismo: foram notificados valores para adultos de 0,48-0,90 l/kg, enquanto nas crianças foi notificada uma estimativa populacional de 0,7 l/kg. O grau de ligação da hidroxycarbamida às proteínas é desconhecido.

Biotransformação

São metabolitos da hidroxycarbamida, o nitroxil, o ácido carboxílico correspondente e o óxido nítrico. A ureia também demonstrou ser um metabolito 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 (P-gp), indicando que a hidroxycarbamida não é um substrato da P-gp. Deste modo, não é de prever qualquer interação no caso de administração concomitante com substâncias que são substratos dos citocromos P450 ou da P-gp.

Eliminação

A depuração corporal total da hidroxycarbamida em doentes adultos com anemia das células falciformes é de 0,17 l/h/kg. O respetivo valor em crianças foi semelhante: 0,22 l/h/kg.

Uma fração significativa da hidroxycarbamida é eliminada por mecanismos não renais (principalmente hepáticos). Nos adultos, a recuperação urinária do fármaco inalterado é de aproximadamente 37% da dose oral quando a função renal é normal. Nas crianças, a fração de hidroxycarbamida excretada inalterada na urina foi de cerca de 50%.

Em doentes oncológicos adultos, a hidroxycarbamida foi eliminada com uma semivida de aproximadamente 2-3 horas. Em crianças com anemia das células falciformes, a semivida média foi de 3,9 horas.

Idosos

Embora não haja evidência de um efeito da idade na relação farmacocinética-farmacodinâmica, os doentes idosos podem ser mais sensíveis aos efeitos da hidroxycarbamida, pelo que deve considerar-se iniciar o tratamento com uma dose mais baixa e um aumento mais cuidadoso da dose. Recomenda-se uma monitorização atenta dos parâmetros hematológicos (ver secção 4.2).

Compromisso renal

Uma vez que a excreção renal é uma via de eliminação, deve considerar-se a redução da dose de hidroxycarbamida em doentes com compromisso renal. Num estudo aberto de dose única realizado em doentes adultos com anemia das células falciformes, foi avaliada a influência da função renal sobre a farmacocinética da hidroxycarbamida. Os doentes com função renal normal ($\text{CrCl} > 90 \text{ ml/min}$), compromisso renal ligeiro ($\text{CrCl} 60\text{-}89 \text{ ml/min}$), moderado ($\text{CrCl} 30\text{-}59 \text{ ml/min}$) ou grave ($< 15\text{-}29 \text{ ml/min}$), e doença renal em fase terminal ($\text{CrCl} < 15 \text{ ml/min}$) receberam hidroxycarbamida como dose única de 15 mg/kg de peso corporal. Em doentes cuja CrCl era inferior a 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 função renal normal.

Recomenda-se que a dose inicial seja reduzida em 50% nos doentes com $\text{CrCl} < 60 \text{ ml/min}$ (ver secções 4.2 e 4.3).

Recomenda-se uma monitorização atenta dos parâmetros hematológicos nestes doentes.

Compromisso hepático

Não existem dados que corroborem uma orientação específica para o ajuste da dose em doentes com compromisso hepático, mas, devido a considerações de segurança, a hidroxycarbamida está contraindicada em doentes com compromisso hepático grave (ver secção 4.3). Recomenda-se uma monitorização atenta dos parâmetros hematológicos em doentes com compromisso hepático.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Os estudos de toxicidade pré-clínica demonstraram que os efeitos mais frequentemente observados incluem depressão da medula óssea em ratos, cães e macacos. Em algumas espécies, foram também observados efeitos cardiovasculares e hematológicos. As observações em macacos também mostraram atrofia linfóide e degeneração do intestino delgado e grosso. Os estudos toxicológicos demonstraram igualmente atrofia testicular com diminuição da espermatogénese e da contagem de espermatozoides em ratos e diminuição do peso dos testículos e das contagens de espermatozoides em ratinhos. Em cães, registou-se uma paragem espermatogénica reversível.

A hidroxycarbamida é inequivocamente genotóxica e, embora não tenham sido realizados estudos convencionais de carcinogenicidade a longo prazo, presume-se que a hidroxycarbamida seja um carcinógeno transespécie, o que implica um risco carcinogénico para o ser humano.

A hidroxycarbamida atravessa a barreira placentária, como demonstrado por progenitoras expostas à hidroxycarbamida durante a gestação. Foi relatada embriotoxicidade que se manifesta como diminuição da viabilidade fetal, tamanho das ninhadas vivas reduzido e atrasos no desenvolvimento, em espécies incluindo ratinhos, hamsters, gatos, cães e macacos, com doses comparáveis às doses humanas. Os efeitos teratogénicos manifestaram-se como ossificação parcial dos ossos cranianos, ausência de cavidades oculares, hidrocefalia, esterno bipartido e ausência de vértebras lombares.

A hidroxycarbamida administrada a ratos machos na dose de 60 mg/kg peso corporal/dia (cerca do dobro da dose máxima habitual recomendada para seres humanos) produziu atrofia testicular, redução da espermatogénese e reduziu significativamente a sua capacidade para emprenhar as fêmeas.

Globalmente, a exposição à hidroxycarbamida produz anomalias em várias espécies animais experimentais e afeta a capacidade de reprodução de animais machos e fêmeas.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Goma xantana (E415)
Sucralose (E955)
Aroma de morango
Para-hidroxibenzoato de metilo (E218)
Hidróxido de sódio (E524)
Água purificada

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

2 anos.
Após a primeira abertura: 12 semanas.

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar no frigorífico (2 °C – 8 °C).

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Frasco de vidro âmbar tipo III com tampa inviolável resistente a crianças (PEAD com revestimento de polietileno expandido) contendo 150 ml de solução oral.

Cada embalagem contém um frasco, um adaptador de frasco de PEBD e 2 seringas doseadoras (uma seringa graduada de 3 ml e uma seringa graduada de 10 ml).

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Manuseamento seguro

Qualquer pessoa que manuseie a hidroxycarbamida deve lavar as suas mãos antes e depois de administrar uma dose. Para diminuir o risco de exposição, os pais e os prestadores de cuidados devem utilizar luvas descartáveis sempre que manusearem a hidroxycarbamida. Para minimizar a formação de bolhas de ar, o frasco não deve ser agitado antes da administração.

Deve evitar-se o contacto da hidroxycarbamida com a pele e as membranas mucosas. Se a hidroxycarbamida entrar em contacto com a pele ou as mucosas, lavar imediata e exaustivamente com água e sabão. Os derrames devem ser limpos de imediato.

As mulheres grávidas, que planeiem engravidar ou que estejam a amamentar não devem manusear a hidroxycarbamida.

Os pais/prestadores de cuidados e os doentes devem ser aconselhados a manter a hidroxycarbamida fora da vista e do alcance das crianças. A ingestão acidental pode ser letal para as crianças.

Manter o frasco bem fechado para proteger a integridade do medicamento e minimizar o risco de derrame acidental.

As seringas devem ser lavadas e enxaguadas com água fria ou morna e secadas completamente antes da próxima utilização. Conservar as seringas num local higiénico juntamente com o medicamento.

Eliminação

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

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Lipomed GmbH
Hegenheimer Strasse 2
79576 Weil am Rhein
Alemanha

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

EU/1/19/1366/001

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

Data da primeira autorização: 01 de julho de 2019

Data da última renovação: 16 de Maio de 2024

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos <https://www.ema.europa.eu/>.

ANEXO II

- A. FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

A. FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote

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

Lipomed GmbH
Hegenheimer Strasse 2
79576 Weil am Rhein
Alemanha

O folheto informativo que acompanha o medicamento tem de mencionar o nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote em causa.

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

Medicamento de receita médica restrita, de utilização reservada a certos meios especializados (ver anexo I: Resumo das Características do Medicamento, secção 4.2).

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

- **Relatórios periódicos de segurança (RPS)**

Os requisitos para a apresentação de RPS para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

- **Plano de gestão do risco (PGR)**

O titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da Autorização de Introdução no Mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR que sejam acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

A pedido da Agência Europeia de Medicamentos;

Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

- **Medidas adicionais de minimização do risco**

Antes do lançamento de Xromi em cada Estado-Membro, o Titular da Autorização de Introdução no Mercado (Titular da AIM) deve acordar sobre o conteúdo e o formato do programa educacional, incluindo meios de comunicação, modalidades de distribuição e qualquer outro aspeto do programa, com a autoridade nacional competente.

O programa educacional destina-se a assegurar a utilização segura e eficaz do medicamento, a minimizar os riscos listados abaixo e a reduzir o peso das reações adversas com Xromi.

O Titular da AIM deve garantir que, em cada Estado-Membro onde Xromi é comercializado, todos os profissionais de saúde e os doentes/prestadores de cuidados que se prevê que prescrevam ou utilizem Xromi tenham acesso ao/recebam o seguinte pacote educacional para ser divulgado entre os organismos profissionais:

- Material educacional destinado ao médico
- Pacote de informação para o doente

O material educacional destinado ao médico deve conter:

- O Resumo das Características do Medicamento
- Guia para profissionais de saúde

O guia para profissionais de saúde deve conter os seguintes elementos-chave:

- Indicação, dosagem e ajuste da dose;
- Descrição do manuseamento seguro de Xromi, incluindo o risco de erro de medicação devido à utilização de duas seringas doseadoras diferentes;
- Advertências sobre riscos importantes associados à utilização de Xromi:
 - Mudar os doentes da cápsula e do comprimido para a formulação líquida;
 - Indicação da necessidade de contraceção;
 - Indicação de risco para a fertilidade masculina e feminina, risco potencial para o feto e em caso de aleitamento;
 - Tratamento das reações adversas ao fármaco

O pacote de informação para o doente deve conter:

- O folheto informativo para o doente
- Um guia do doente/prestador de cuidados

O guia do doente/prestador de cuidados deve conter os seguintes elementos-chave:

- Indicação;
- Instruções para uma utilização correta e segura do medicamento, incluindo instruções claras sobre a utilização de duas seringas doseadoras diferentes para evitar o risco de erros de medicação;
- Indicação da necessidade de contraceção;
- Indicação de risco para a fertilidade masculina e feminina, risco potencial para o feto e em caso de aleitamento

ANEXO III
ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**EMBALAGEM****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Xromi 100 mg/ml solução oral
hidroxicarbamida

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Um ml de solução contém 100 mg de hidroxicarbamida.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Também contém: para-hidroxibenzoato de metilo (E218). Para mais informações, consulte o folheto informativo.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Oral solution.

Bottle
Bottle adaptor
3 ml and 10 ml dosing syringes.

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via oral.
Tomar conforme indicado pelo seu médico utilizando as seringas doseadoras disponibilizadas.
Não agitar o frasco.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

Citotóxico: manusear com cuidado.

8. PRAZO DE VALIDADE

VAL:
Eliminar 12 semanas após a primeira abertura.
Data de abertura: _____

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

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

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Lipomed GmbH
Hegenheimer Strasse 2
79576 Weil am Rhein
Alemanha

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

EU/1/19/1366/001

13. NÚMERO DO LOTE

Lote:

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Xromi

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA
--

PC
SN
NN

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**RÓTULO DO FRASCO****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Xromi 100 mg/ml solução oral
hidroxicarbamida

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Um ml de solução contém 100 mg de hidroxicarbamida.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Também contém: para-hidroxibenzoato de metilo (E218). Para mais informações, consulte o folheto informativo.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Oral solution.
150 ml.

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Via oral.

Tomar conforme indicado pelo seu médico utilizando as seringas doseadoras disponibilizadas.

Não agitar.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

Citotóxico: manusear com cuidado.

8. PRAZO DE VALIDADE

VAL:

Eliminar 12 semanas após a primeira abertura.

Data de abertura: _____

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

Qualquer medicamento não utilizado deve ser eliminado de acordo com as exigências locais.

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Lipomed GmbH
Hegenheimer Strasse 2
79576 Weil am Rhein
Alemanha

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

EU/1/19/1366/001

13. NÚMERO DO LOTE

Lote:

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE****17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D****18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA**