

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 2 anos 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. 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 a cada 2 semanas durante os primeiros 2 meses após o início do tratamento.

Deve procurar-se atingir uma contagem absoluta de neutrófilos de 2.000–4.000/ 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 2.000/ 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 2 anos de idade

A segurança e eficácia de hidroxycarbamida em crianças desde o nascimento até aos 2 anos de idade não foram ainda estabelecidas. Não existem dados disponíveis.

Modo de administração

Xromi destina-se a uso oral.

São fornecidas duas seringas doseadoras (uma seringa vermelha graduada de 3 ml e uma seringa branca graduada de 12 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 (vermelha), 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 12 ml (branca), marcada de 1 ml a 12 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 0,25 ml contém 25 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 (CrCl < 30 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. Recomenda-se um acompanhamento contínuo do crescimento das crianças e dos adolescentes tratados.

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 carcinogénio 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 mielossuppressores 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).

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 e durante o tratamento com hidroxycarbamida.

Gravidez

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.

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

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 ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), muito raras ($< 1/10.000$), e desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis).

Tabela 1: Reações adversas

Classes de sistemas de órgãos	Frequência	Reação adversa
Infeções e infestações	Desconhecido	Infeção por parvovírus B19
Neoplasias benignas, malignas e não especificadas (incluindo quistos e pólipos)	Desconhecido	Leucemia, cancro da pele (em doentes idosos)
Doenças do sangue e do sistema linfático	Muito frequentes	Depressão da medula óssea, incluindo neutropenia, reticulocitopenia, macrocitose
	Frequentes	Trombocitopenia, anemia
Doenças do metabolismo e da nutrição	Desconhecido	Aumento de peso, deficiência de vitamina D
Doenças do sistema nervoso	Frequentes	Cefaleia, tonturas
Vasculopatias	Desconhecido	Hemorragia
Doenças gastrointestinais	Frequentes	Náuseas, obstipação
	Pouco frequentes	Estomatite, diarreia, vômitos
	Desconhecido	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
	Raras	Úlceras nas pernas
	Muito raras	Lúpus eritematoso sistémico e cutâneo
Doenças dos órgãos genitais e da mama	Muito frequentes	Oligospermia, azoospermia
	Desconhecido	Amenorreia
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Desconhecido	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 infeção com parvovírus ou um sequestro esplénico.

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.

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 das células falciformes, foi notificada a ocorrência de neutropenia em casos isolados de sobredosagem com hidroxycarbamida (1,43 vezes e 8,57 vezes a dose máxima recomendada de 35 mg/kg p.c./dia).

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 doentes com mais de 2 anos de idade provém de quatro ensaios controlados e aleatorizados (Charache et al 1995 [estudo MSH]; Jain et al 2012, Ferster et al 1996; Ware et al 2015 [TWiTCH]). 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 homocigótica 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 (×10 ⁹ /l)	443,2 ± 189,1	386,7 ± 144,6	Não significativo
WBC (×10 ⁹ /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

Hidroxycarbamida 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 hidroxycarbamida (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 secundários 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 hidroxycarbamida 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 hidroxycarbamida 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 hidroxycarbamida.

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

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

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

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

Prevenção primária de acidentes vasculares cerebrais (estudo TWITCH)

O estudo Transcranial Doppler (TCD) with Transfusions Changing to Hydroxycarbamide (TWITCH) foi um ensaio 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 ensaio 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.

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 hidroxycarbamina 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. Num estudo de dose única realizado em crianças com anemia das células falciformes, a semivida média foi de 1,7 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 PEAD e 2 seringas doseadoras de polietileno (uma seringa vermelha graduada de 3 ml e uma seringa branca graduada de 12 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

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

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

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos <http://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(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço do(s) fabricante(s) responsável(veis) pela libertação do lote

MIAS Pharma Limited
Suite 2, Stafford House
Strand Road
Portmarnock
Co. Dublin
D13H525
Irlanda

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

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 relatórios periódicos de segurança 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:
 - o Mudar os doentes da cápsula e do comprimido para a formulação líquida;
 - o Toxicidade hematológica, utilização de outros agentes mielossuppressores ou radioterapia;
 - o Utilização concomitante de análogos nucleósidos inibidores da transcriptase reversa;
 - o Ulceração cutânea e vasculite, úlceras nas pernas;
 - o Segurança a longo prazo, em particular o desenvolvimento de doenças malignas (leucemia, cancro da pele);
 - o Teratogenicidade e fertilidade masculina; necessidade de contraceção; amamentação;
 - o Reações adversas medicamentosas notificadas mais frequentemente;
- Seguimento dos doentes tratados com Xromi:
 - o Seguimento hematológico e ajuste da dose;
 - o Seguimento dos doentes com compromisso renal e/ou hepático;
 - o Seguimento do crescimento das crianças.

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;
- Seguimento dos doentes tratados com Xromi:
 - o Necessidade de contagens sanguíneas periódicas; outros medicamentos que suprimem a medula óssea e radioterapia;
 - o Utilização concomitante de medicamentos antirretrovirais;
 - o Ulceração cutânea e vasculite, úlceras nas pernas;
 - o Segurança a longo prazo, em particular o desenvolvimento de doenças malignas (leucemia, cancro da pele);
 - o Compromisso hepático e/ou renal;
 - o Teratogenicidade e fertilidade masculina; necessidade de contraceção; amamentação;

- Seguimento do crescimento das crianças;
- Principais sinais e sintomas de reações adversas graves;
- Informações sobre crises ou infeções; quando procurar assistência médica com urgência.

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 12 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

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

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

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

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**

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o utilizador

Xromi 100 mg/ml solução oral hidroxicarbamida

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a tomar este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico. Ver secção 4.

O que contém este folheto:

1. O que é Xromi e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de tomar Xromi
3. Como tomar Xromi
4. Efeitos secundários possíveis
5. Como conservar Xromi
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Xromi e para que é utilizado

Xromi contém hidroxicarbamida, uma substância que reduz o crescimento e a multiplicação de algumas células da medula óssea. Estes efeitos levam a uma redução dos glóbulos vermelhos, dos glóbulos brancos e das células de coagulação circulantes. Na anemia das células falciformes, a hidroxicarbamida também ajuda a impedir que os glóbulos vermelhos assumam a forma falciforme anormal.

A anemia das células falciformes é uma doença hereditária do sangue que afeta os glóbulos vermelhos em forma de disco do sangue.

Algumas células tornam-se anormais, rígidas e assumem uma forma crescente ou falciforme que resulta em anemia.

As células falciformes também ficam presas nos vasos sanguíneos, bloqueando o fluxo sanguíneo. Isto pode causar crises agudas de dor e lesões nos órgãos.

Xromi é utilizado para prevenir as complicações dos vasos sanguíneos bloqueados causadas pela anemia das células falciformes em doentes com mais de 2 anos de idade. Xromi diminuirá o número de crises dolorosas, bem como a necessidade de hospitalização em resultado da doença.

2. O que precisa de saber antes de tomar Xromi

Não tome Xromi

- se tem alergia (hipersensibilidade) à hidroxicarbamida ou a qualquer outro componente de Xromi (indicados na secção 6);
- se sofre de uma doença grave do fígado;
- se sofre de uma doença grave dos rins;
- se produz uma quantidade reduzida de glóbulos vermelhos, glóbulos brancos ou células sanguíneas de coagulação («mielossupressão»), conforme descrito na secção 3 «Como tomar Xromi, Seguimento do tratamento»;
- se está grávida ou a amamentar (ver secção «Gravidez, amamentação e fertilidade»);

- se está a tomar medicamentos antirretrovirais para o tratamento do vírus da imunodeficiência humana (VIH), o vírus que causa a SIDA.

Advertências e precauções

Testes e avaliações

- O seu médico irá realizar análises ao sangue para:
- verificar as suas contagens sanguíneas antes e durante o tratamento com Xromi;
- monitorizar o seu fígado antes e durante o tratamento com Xromi;
- monitorizar os seus rins antes e durante o tratamento com Xromi.

Fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro antes de tomar Xromi:

- se tem cansaço extremo, fraqueza e falta de ar, que podem ser sintomas de falta de glóbulos vermelhos (anemia);
- se tem hemorragias ou nódoas negras com facilidade, que podem ser sintomas de níveis baixos de células no sangue conhecidas como plaquetas;
- se tem uma doença do fígado (pode ser necessária monitorização adicional);
- se tem uma doença dos rins (a dose pode ser ajustada);
- se tem úlceras nas pernas;
- se tem uma falta conhecida de vitamina B₁₂ ou ácido fólico.

Se não tiver a certeza de que alguma das situações acima referidas se aplica a si, fale com o seu médico ou farmacêutico antes de tomar Xromi.

Foram notificados casos de cancro da pele em doentes a receber hidroxycarbamida a longo prazo. Deve proteger a sua pele do sol e verificar a sua pele regularmente durante o tratamento e após a interrupção da terapêutica com hidroxycarbamida. O seu médico irá também inspecionar a sua pele durante as consultas de seguimento de rotina.

Crianças

Não administrar este medicamento a crianças desde o nascimento até aos 2 anos de idade porque é improvável que seja seguro.

Outros medicamentos e Xromi

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos.

Principalmente, informe o seu médico, enfermeiro ou farmacêutico se estiver a tomar algum dos medicamentos seguintes:

- outros medicamentos mielossupressores (medicamentos que diminuem a produção de glóbulos vermelhos, glóbulos brancos ou células sanguíneas de coagulação);
- radioterapia ou quimioterapia;
- qualquer medicamento para tratamento do cancro, especialmente a terapêutica com interferão (quando utilizado com Xromi, existe uma maior possibilidade de efeitos secundários, tais como anemia);
- medicamentos antirretrovirais (medicamentos que inibem ou destroem um retrovírus como o VIH), por exemplo didanosina, estavudina e indinavir (pode ocorrer uma diminuição da contagem de glóbulos brancos);
- vacinas vivas, por ex. sarampo, papeira, rubéola (SPR), varicela.

Gravidez, amamentação e fertilidade

Se tenciona ter um bebé, não tome Xromi sem falar primeiro com o seu médico para aconselhamento. Isto aplica-se tanto a homens como a mulheres. Xromi pode danificar o seu esperma ou óvulos.

Xromi não deve ser utilizado durante a gravidez. Xromi deve ser interrompido 3 a 6 meses antes de engravidar, se possível.

Contacte imediatamente o seu médico se pensa que pode estar grávida.

Recomenda-se vivamente a utilização de contraceção eficaz tanto em doentes do sexo masculino como do sexo feminino.

Para os doentes do sexo masculino que tomam Xromi, se a sua parceira engravidar ou se planeia engravidar, o seu médico irá discutir consigo os potenciais benefícios e riscos da continuação do tratamento com Xromi.

A hidroxycarbamida, a substância ativa de Xromi, passa para o leite materno humano. Não deve amamentar enquanto estiver a tomar Xromi. Aconselhe-se com o seu médico ou farmacêutico.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Xromi pode fazê-lo sentir-se sonolento. Não deve conduzir nem operar máquinas a menos que tenha sido demonstrado que não o afeta e tenha falado a respeito com o seu médico.

Xromi contém para-hidroxibenzoato de metilo (E218)

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

3. Como tomar Xromi

Tome este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico ou farmacêutico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

Xromi só deve ser receitado por um médico especialista com experiência no tratamento de problemas do sangue.

- Durante a toma de Xromi, o seu médico irá realizar-lhe análises regulares ao sangue. Tal destina-se a verificar o número e o tipo de células no seu sangue, bem como o funcionamento do seu fígado e rins.
- Dependendo da dose que tomar, estas análises podem ser realizadas inicialmente de duas em duas semanas e, depois, a cada 2-3 meses.
- Consoante os resultados, o seu médico poderá alterar a sua dose de Xromi.

Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas. A dose inicial habitual para adultos, adolescentes e crianças com mais de 2 anos é de 15 mg/kg por dia e a dose de manutenção habitual situa-se entre 20 e 25 mg/kg. O seu médico irá receitar-lhe a dose correta. Por vezes, o médico pode alterar a sua dose de Xromi, por exemplo em resultado de testes diferentes. Se não tiver a certeza da quantidade de medicamento a tomar, consulte sempre o seu médico ou enfermeiro.

Xromi com alimentos e bebidas

Pode tomar este medicamento com, ou após, as refeições em qualquer altura do dia. No entanto, a escolha do método e da hora do dia deve ser coerente de dia para dia.

Utilização em idosos

Poderá ser mais sensível aos efeitos de Xromi e o seu médico poderá necessitar de lhe receitar uma dose mais baixa.

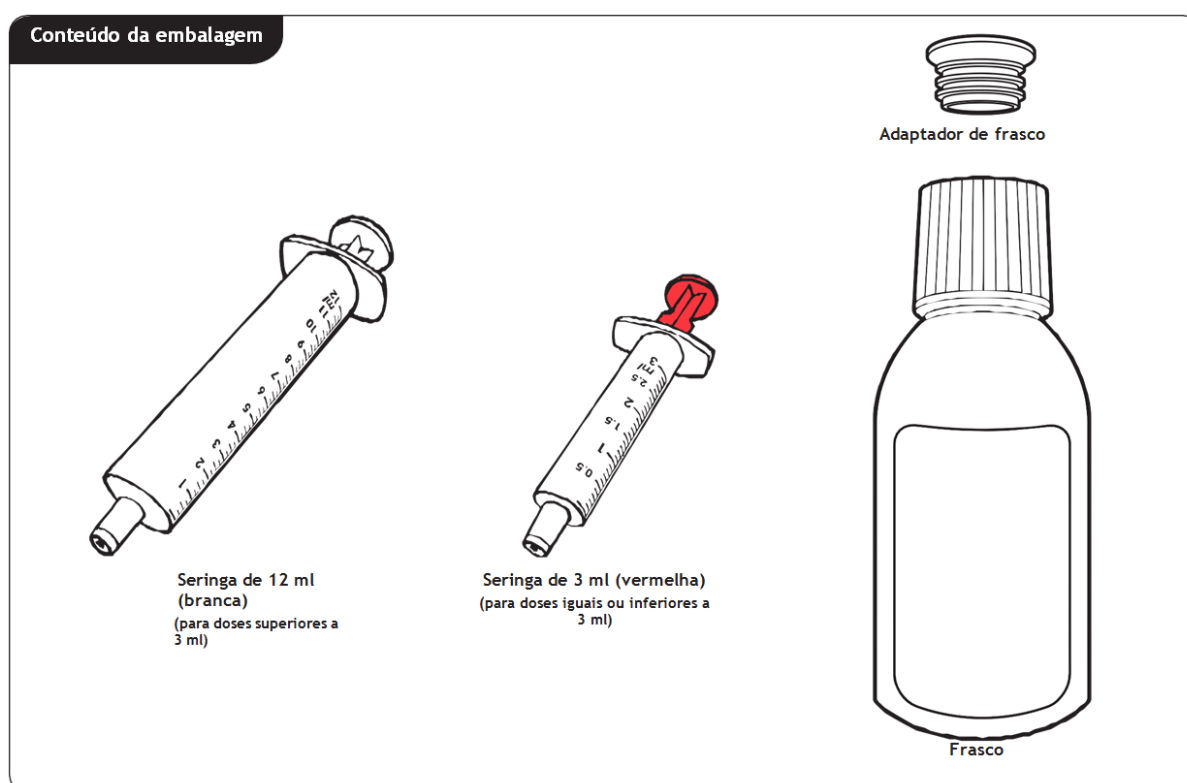
Se tem uma doença dos rins

O seu médico poderá necessitar de lhe receitar uma dose mais baixa.

Não deve tomar Xromi se tiver uma doença grave dos rins.

Manuseamento

A sua embalagem de Xromi contém um frasco de medicamento, uma tampa, um adaptador de frasco e duas seringas doseadoras (uma seringa vermelha de 3 ml e uma seringa branca de 12 ml). Utilize sempre as seringas fornecidas para tomar o seu medicamento.



É importante que utilize a seringa doseadora correta para o seu medicamento. O seu médico ou farmacêutico indicará-lhe a qual a seringa a utilizar, dependendo da dose que tenha sido receitada.

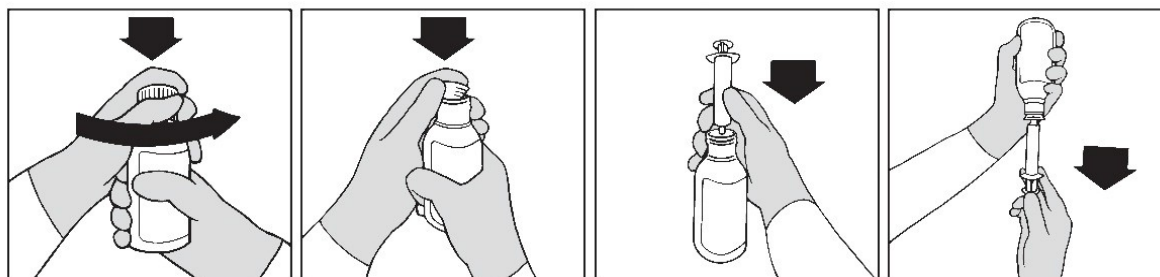
A seringa de 3 ml mais pequena (vermelha), marcada de 0,5 ml a 3 ml, destina-se à medição de doses iguais ou inferiores a 3 ml. Deve utilizar esta seringa se a quantidade total que tem de tomar for inferior ou igual a 3 ml (cada graduação de 0,1 ml contém 10 mg de hidroxycarbamida).

A seringa de 12 ml maior (branca), marcada de 1 ml a 12 ml, destina-se à medição de doses superiores a 3 ml. Deve utilizar esta seringa se a quantidade total que tem de tomar for superior a 3 ml (cada graduação de 0,25 ml contém 25 mg de hidroxycarbamida).

Se for um progenitor ou um prestador de cuidados que administra o medicamento, lave as mãos antes e depois de administrar uma dose. Limpe imediatamente quaisquer derrames. Para diminuir o risco de exposição, deve utilizar luvas descartáveis durante o manuseamento de Xromi. Para minimizar a formação de bolhas de ar, não agite o frasco antes de administrar uma dose.

Se Xromi entrar em contacto com a pele, os olhos ou as mucosas, lave imediata e exaustivamente com água e sabão.

Quando utilizar o medicamento, siga as instruções seguintes:



1. Coloque luvas descartáveis antes de manusear Xromi.
2. Retire a tampa do frasco (figura 1) e aplique firmemente o adaptador no topo do frasco e deixe-o colocado para futuras doses (figura 2).
3. Introduza a extremidade da seringa doseadora no orifício do adaptador (**figura 3**). **O seu médico ou farmacêutico indicar-lhe-á qual a seringa correta a utilizar — a seringa de 3 ml (seringa vermelha) ou a seringa de 12 ml (seringa branca) — para garantir a administração da dose correta.**
4. Vire o frasco ao contrário (figura 4).
5. Puxe o êmbolo da seringa para trás para que o medicamento seja retirado do frasco para a seringa. Puxe o êmbolo para trás até ao ponto na escala que corresponde à dose prescrita (figura 4). Se tiver dúvidas quanto à quantidade de medicamento a retirar para a seringa, aconselhe-se sempre com o seu médico ou enfermeiro.
6. Vire o frasco para ficar direito e, com cuidado, retire a seringa do adaptador, segurando-a pelo corpo e não pelo êmbolo.
7. Coloque suavemente a ponta da seringa no interior da boca, na parte de dentro da bochecha.
8. Lenta e cuidadosamente, empurre o êmbolo para baixo para introduzir suavemente o medicamento na parte de dentro da bochecha e engula-o. **NÃO** empurre o êmbolo à força para baixo, nem esguiche o medicamento para a parte de trás da boca ou da garganta, dado que poderá engasgar-se.
9. Retire a seringa da boca.
10. Engula a dose de solução oral e beba um pouco de água, certificando-se de que não ficam resíduos do medicamento na boca.
11. Coloque de novo a tampa no frasco, deixando ficar o adaptador colocado. Certifique-se de que a tampa está bem fechada.
12. Lave a seringa com água fria ou morna da torneira e enxague bem. Segure na seringa debaixo de água e mova o êmbolo para cima e para baixo várias vezes, para garantir que o interior da seringa fica limpo. Deixe a seringa secar na totalidade, antes de a utilizar de novo para tomar o medicamento. Conserve a seringa num local higiénico juntamente com o medicamento.

Repita os passos acima para cada dose, de acordo com as instruções do seu médico ou farmacêutico.

Se tomar mais Xromi do que deveria

Se tomar mais Xromi do que deveria, deve informar o seu médico ou dirigir-se de imediato a um hospital. Leve a embalagem do medicamento e este folheto consigo. Os sintomas mais frequentes de sobredosagem com Xromi são:

- Vermelhidão da pele;
- Sensação de dor (o toque é doloroso) e inchaço das palmas das mãos e das plantas dos pés seguido de descamação das mãos e dos pés;
- Pigmentação acentuada da pele (alterações locais da cor);
- Dor ou inchaço na boca.

Caso se tenha esquecido de tomar Xromi

Informe o seu médico. Não tome uma dose a dobrar para compensar uma dose que se esqueceu de tomar.

Se parar de tomar Xromi

Não deixe de tomar o medicamento a menos que o seu médico lho tenha aconselhado. Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou farmacêutico.

4. Efeitos secundários possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos secundários, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Se apresentar algum dos seguintes efeitos secundários, fale com o seu médico ou dirija-se imediatamente ao hospital:

Muito frequentes: podem afetar mais de 1 em cada 10 pessoas

- Uma infeção grave
- Febre ou arrepios
- Cansaço e/ou palidez

Frequentes: podem afetar 1 em cada 10 pessoas

- Nódos negros inexplicáveis (acumulação de sangue sob a pele) ou hemorragia
- Ferida na pele (infeção aberta na pele)

Pouco frequentes: podem afetar 1 em cada 100 pessoas

- Qualquer amarelecimento da parte branca dos olhos ou da pele (icterícia)

Raros: podem afetar 1 em cada 1.000 pessoas

- Úlceras ou feridas nas pernas

Muito raros: podem afetar 1 em cada 10.000 pessoas

- Inflamação da pele que causa manchas vermelhas e escamosas e que pode ocorrer em simultâneo com dores nas articulações

Os outros efeitos secundários não mencionados acima estão listados abaixo. Fale com o seu médico se estiver preocupado com algum destes efeitos secundários.

Muito frequentes: podem afetar mais de 1 em cada 10 pessoas

- Ausência ou escassez de espermatozoides no sémen (azoospermia ou oligospermia)

Frequentes: podem afetar 1 em cada 10 pessoas

- Náuseas
- Dor de cabeça
- Tonturas
- Obstipação
- Escurecimento da pele, das unhas e da boca

- Pele seca
- Queda de cabelo

Pouco frequentes: podem afetar 1 em cada 100 pessoas

- Erupção vermelha da pele com comichão (erupção cutânea)
- Diarreia
- Vômitos
- Inflamação ou ulceração da boca
- Aumento das enzimas do fígado

Outros efeitos secundários (a frequência é desconhecida)

- Casos isolados de doença maligna das células sanguíneas (leucemia)
- Cancros da pele em doentes idosos
- Infecção viral por parvovírus B19
- Dor de estômago ou azia
- Úlcera gastrointestinal
- Febre
- Ausência de ciclos menstruais (amenorreia)
- Aumento de peso
- Níveis baixos de vitamina D nas análises ao sangue
- Níveis baixos de magnésio nas análises ao sangue
- Hemorragia

Comunicação de efeitos secundários

Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Também poderá comunicar efeitos secundários diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos secundários, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar X

- Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças. A ingestão acidental pode ser letal para as crianças.
- Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem exterior e no frasco, após VAL. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.
- Após a primeira abertura do frasco, eliminar qualquer conteúdo não utilizado após 12 semanas.
- Conservar no frigorífico (2 °C – 8 °C)
- Manter o frasco bem fechado para impedir a deterioração do medicamento e reduzir o risco de derrame acidental.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Xromi

A substância ativa é a hidroxycarbamida. Um ml de solução contém 100 mg de hidroxycarbamida.

Os outros componentes são goma xantana, sucralose (E955), aroma de morango, para-hidroxibenzoato de metilo (E218), hidróxido de sódio e água purificada. Ver secção 2 «Xromi contém para-hidroxibenzoato de metilo».

Qual o aspeto de Xromi e conteúdo da embalagem

Xromi é uma solução oral límpida, incolor a amarelo pálido. Xromi é fornecido em frascos de vidro de 150 ml com um fecho resistente à abertura por crianças. Cada embalagem contém um frasco, um adaptador de frasco e duas seringas doseadoras (uma seringa vermelha graduada de 3 ml e uma seringa branca graduada de 12 ml).

O seu médico ou farmacêutico indicar-lhe-á qual a seringa a utilizar, dependendo da dose que tenha sido receitada.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

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

Fabricante

MIAS Pharma Limited
Suite 2, Stafford House
Strand Road
Portmarnock
Co. Dublin
D13H525
Irlanda

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

Este folheto foi revisto pela última vez em

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