

TEPEV

(hidroxiureia)

EMS S/A

cápsula dura de 500 mg

I) IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

TEPEV (hidroxiureia)

MEDICAMENTO SIMILAR EQUIVALENTE AO MEDICAMENTO DE REFERÊNCIA

FORMA FARMACÊUTICA E APRESENTAÇÕES

TEPEV (hidroxiureia) cápsula dura de 500 mg. Embalagem contendo frascos ou blisters de 100, 150 e 200* cápsulas.

*Embalagem hospitalar.

USO ADULTO

USO ORAL

COMPOSIÇÃO

Cada cápsula dura contém:

hidroxiureia 500 mg

excipientes* qsp 1 cápsula dura

* lactose monoidratada, fosfato de sódio dibásico, ácido cítrico, estearato de magnésio.

II) INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

TEPEV é indicado para o tratamento de leucemia mielocítica crônica resistente¹ e melanoma².

TEPEV, em combinação com radioterapia, é também indicada para o tratamento de carcinoma de células escamosas primárias (epidermóides) de cabeça e pescoço³ (excluindo os lábios) e carcinoma de colo uterino⁴.

¹CID C92.1 - Leucemia mielóide crônica;

²CID C43 - Melanoma maligno da pele;

³CID C01 – Neoplasia maligna da base da língua;

³CID C02 – Neoplasia maligna de outras partes e de partes não especificadas da língua;

³CID C03 – Neoplasia maligna da gengiva;

³CID C04 – Neoplasia maligna do assoalho da boca;

³CID C05 – Neoplasia maligna do palato;

³CID C06 – Neoplasia maligna de outras partes e de partes não especificadas da boca;

³CID C09 - Neoplasia maligna das amígdalas;

³CID C10 – Neoplasia maligna da orofaringe;

³CID C11 – Neoplasia maligna da nasofaringe;

³CID C12 – Neoplasia maligna de seio piriforme;

³CID C13 – Neoplasia maligna da hipofaringe;

⁴CID C53 - Neoplasia maligna do colo do útero.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Tratamento da Leucemia Mielóide Crônica (LMC)

Um estudo randomizado controlado comparou hidroxiureia e bussulfano para o tratamento da LMC. A sobrevida média foi de 45 meses para bussulfano e de 58 meses para hidroxiureia ($p=0.008$). As taxas de sobrevida em 5 anos foram de 32% e 44%, respectivamente.

Uma meta-análise com dados individuais do *Chronic Myeloid Leukemia Trialists' Collaborative Group* (2000) incluiu 3 estudos randomizados e comparou 812 pacientes tratados com hidroxiureia ou bussulfano. A análise foi feita por intenção de tratamento. No grupo que apresentava cromossomo Philadelphia positivo (690 pacientes), foi observada sobrevida em 4 anos de 45,1% para o grupo tratado com bussulfano *versus* 53,6% para o grupo que recebeu hidroxiureia, com benefício absoluto de 8,5% (IC 95%, 0,1-16,9; $p=0,01$).

Concomitante a Radioterapia em Câncer de Colo Uterino

Piver (1989) realizou um estudo randomizado duplo-cego com 25 pacientes portadoras de carcinoma de colo de útero em estágio IIIB (FIGO) para comparar hidroxiureia e placebo, concomitantes a radioterapia pélvica. Foi realizada avaliação de toxicidade e sobrevida. A sobrevida livre de doença em 5 anos foi de 54% para o grupo tratado com hidroxiureia e de 18% para o grupo que recebeu placebo.

O *Gynecologic Oncology Group* (Stehman, 1993) realizou um estudo randomizado que comparou hidroxiureia e o misonidazol (radiossensibilizante) concomitantes à radioterapia em pacientes com carcinoma de colo uterino nos estágios IIB a IVA. Foram randomizados 157 pacientes para o grupo do misonidazol e 137 para o grupo do hidroxiureia. Foi realizada análise de sobrevida livre de progressão e sobrevida global. A sobrevida livre de progressão em 5 anos foi de 52,8% no grupo que recebeu hidroxiureia e 42,4% no grupo tratado com misonidazol ($p=0,05$). A sobrevida global foi de 52,9% para hidroxiureia *versus* 43,9% para o misonidazol ($p=0,066$).

Outra meta-análise da Cochrane Database realizada em 2005 avaliou o benefício da radioterapia concomitante à radioterapia comparada àquela isoladamente. Foram incluídos estudos randomizados que comparavam radioterapia exclusiva em câncer de colo uterino localmente avançado *versus* radioterapia e esquemas diferentes de quimioterapia concomitantes. Foram incluídos estudos com hidroxiureia e estudos onde também foi realizada quimioterapia adjuvante. Estudos que utilizaram radiossensibilizantes e radioprotetores no braço experimental não foram incluídos. Nessa meta-análise, foram incluídos 4580 pacientes de 19 trabalhos originais. Como resultado principal, observou-se que a quimioterapia concomitante à radioterapia foi superior à radioterapia exclusiva, independente da quimioterapia incluir ou não platina, com benefício absoluto de 10% para sobrevida global e 13% para sobrevida livre de progressão.

Concomitante a Radioterapia em Câncer de Cabeça e Pescoço

Richards (1969) realizou um estudo randomizado duplo-cego para avaliar a eficácia de hidroxiureia concomitante à radioterapia em carcinoma de cabeça e pescoço sem tratamento prévio. Foram randomizados 40 pacientes, 20 no grupo 1 (placebo e radioterapia) e 20 no grupo 2 (hidroxiureia e radioterapia). Em relação aos pacientes avaliáveis, observou-se 100% de regressão tumoral em 7 dos 9 pacientes que receberam hidroxiureia comparado com 1 dos 7 pacientes que receberam placebo. A regressão tumoral mais significativa foi observada nos linfonodos.

Diversos artigos avaliaram a administração concomitante de fluoruracila e hidroxiureia com a radioterapia em pacientes com câncer de cabeça e pescoço. Uma vez que esses medicamentos são seletivamente tóxicos para as células durante a fase S, que é uma fase relativamente radiorresistente do ciclo celular, estas podem superar a resistência à radioterapia. Essa mesma combinação também foi avaliada associada ao paclitaxel e à cisplatina,

em relação à sobrevida e toxicidade. A sobrevida livre de progressão em 3 anos variou entre 62% e 72% e a sobrevida global em 3 anos, entre 55% e 60%.

Garden (2004) realizou um estudo randomizado fase II avaliando 3 esquemas de quimioterapia combinados à radioterapia pelo *Radiation Therapy Oncology Group* (RTOG) em pacientes com carcinoma epidermóide de cabeça e pescoço nos estágios III ou IV (cavidade oral, hipofaringe e orofaringe). Os grupos foram divididos em: braço 1 (cisplatina e fluoruracila infusional), braço 2 (hidroxiureia e fluoruracila infusional) e braço 3 (paclitaxel e cisplatina semanais). Os 3 grupos receberam radioterapia na dose de 70cGy em 35 frações. Foi realizada avaliação de resposta, sobrevida livre de doença, sobrevida global e toxicidade em 231 pacientes. A taxa de reposta completa foi de 76% no grupo 1, 75% no grupo 2 e 82% no grupo 3. A sobrevida livre de doença em 2 anos foi de 38,2% para o braço 1, 48,6% para o braço 2 e de 51,3% para o braço 3. A sobrevida global em 2 anos foi de 57,4% no braço 1, 69,4% no braço 2 e 66,6% no braço 3.

ORTOG (Spencer, 2008) realizou um estudo prospectivo fase II multi-institucional para avaliar o tratamento com re-irradiação concomitante à quimioterapia com hidroxiureia e fluoruracila em bolus em pacientes com carcinoma escamoso de cabeça e pescoço recidivado ou com segundo tumor primário em área previamente irradiada. Foram avaliados 79 pacientes dos 86 incluídos em relação à toxicidade e sobrevida. Foi observada sobrevida em 2 anos de 15,2% e de 3,8% em 5 anos. Os pacientes que terminaram a radioterapia inicial há mais de 1 ano apresentaram maior sobrevida quando comparados aos que foram tratados há menos de 1 ano (sobrevida média 8,8 meses versus 5,8 meses; $p=0,036$).

Tratamento do Melanoma Maligno Metastático

Hellmann (1974) realizou uma revisão do tratamento do melanoma com quimioterápicos, entre eles o hidroxiureia. A taxa de resposta com hidroxiureia isolado em 232 pacientes portadores de melanoma metastático foi de 24%.

Cassileth (1967) avaliou o tratamento com hidroxiureia em 14 pacientes portadores de melanoma avançado, mas não foi observada resposta objetiva com esse agente isolado. No entanto, 3 pacientes que realizaram o tratamento concomitante à radioterapia em sistema nervoso central para metástases cerebrais tiveram redução das lesões, sugerindo potencial efeito radiosensibilizador.

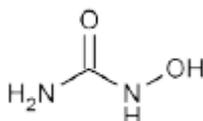
Carter (1976) randomizou 270 pacientes portadores de melanoma metastático e comparou os seguintes esquemas de quimioterapia: dacarbazina isolada; dacarbazina, lomustina e vincristina; dacarbazina, carmustina e vincristina; e dacarbazina, carmustina e hidroxiureia. Foram avaliados 243 pacientes em relação à taxa de resposta, toxicidade e sobrevida. Não foram observadas diferenças entre os quatro braços de tratamento. A taxa de resposta foi 17,3% para pacientes avaliáveis e 15,5% para todos os pacientes que entraram no estudo.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Descrição

TEPEV cápsulas contém hidroxiureia.

Hidroxiureia é um pó essencialmente insípido, branco a quase branco e cristalino. É higroscópico e livremente solúvel em água mas praticamente insolúvel em álcool. Sua fórmula empírica é $\text{CH}_4\text{N}_2\text{O}_2$ e o peso molecular é 76,05 g/mol. Sua estrutura química é:



Propriedades Farmacodinâmicas

O mecanismo de ação exato pelo qual a hidroxiureia produz seus efeitos antineoplásicos não é conhecido. Vários estudos em culturas de tecidos, ratos e humanos embasam a hipótese de que a hidroxiureia provoca uma inibição imediata da síntese do ácido desoxirribonucleico (DNA), agindo como um inibidor da ribonucleotídeo redutase, sem interferir na síntese do ácido ribonu-cleico ou da proteína.

Potencialização da Radioterapia

Três mecanismos de ação foram postulados para a potencialização da eficácia da radioterapia combinada com a hidroxiureia no tratamento do carcinoma de células escamosas (epidermóide) de cabeça e pescoço. Estudos *in vitro* utilizando células de hamster chinês sugerem que a hidroxiureia (1) é letal para as células na fase-S normalmente radiorresistentes, e, (2) mantém outras células do ciclo celular na fase G1 ou fase de pré-síntese de ácido desoxirribonucleico (DNA) quando elas são mais suscetíveis aos efeitos da irradiação. O terceiro mecanismo de ação baseia-se, teoricamente, em estudos *in vitro* de células HeLa; ao que parece, a hidroxiureia, pela inibição da síntese do ácido desoxirribonucleico (DNA), impede o processo normal de reparo das células atingidas, porém, não destruídas pela irradiação, diminuindo, desse modo, seus índices de sobrevivência. As sínteses de ácido ribonucleico (RNA) e de proteína não apresentam alterações.

Propriedades Farmacocinéticas

Absorção: a hidroxiureia é prontamente absorvida após administração oral. Picos de níveis plasmáticos são alcançados em 1 a 4 horas após uma dose oral. Com doses aumentadas, são observados picos médios de concentrações plasmáticas e área sob a curva (ASC) de concentração plasmática *versus* tempo desproporcionalmente maiores. Não há dados sobre o efeito dos alimentos na absorção da hidroxiureia.

Distribuição: a hidroxiureia distribui-se rápida e extensamente pelo organismo, apresentando um volume de distribuição estimado aproximando-se ao da água corporal total. As razões entre fluidos do plasma e ascite variam de 2:1 até 7,5:1. A hidroxiureia concentra-se nos leucócitos e eritrócitos. A hidroxiureia atravessa a barreira hematoencefálica.

Metabolismo: até 50% da dose oral sofre conversão através de vias metabólicas que não estão totalmente caracterizadas. Uma delas é provavelmente o metabolismo hepático saturável. Outra via menor pode ser a degradação a ácido acetohidroxâmico pela urease encontrada nas bactérias intestinais.

Eliminação: a excreção da hidroxiureia em humanos provavelmente é um processo linear renal de primeira ordem. Em pacientes com malignidades, a eliminação renal varia de 30 a 55% da dose administrada.

Populações especiais

Nenhuma informação é disponível considerando diferenças farmacocinéticas devido à idade, sexo ou raça.

Insuficiência renal

Como a excreção renal é uma via de eliminação, deve-se considerar a redução da dose nesta população.

Foi conduzido um estudo aberto, multicêntrico, não randomizado, de dose única em pacientes adultos com anemia falciforme para avaliar a influência da função renal sobre a farmacocinética da hidroxiureia. Neste estudo, pacientes com a função renal normal (depuração da creatinina > 80 mL/min),

com insuficiência renal leve (depuração da creatinina entre 50-80 mL/min) ou com insuficiência renal grave (depuração da creatinina < 30mL/min), receberam hidroxiureia em uma dose única de 15 mg/kg, alcançada empregando-se combinações de cápsulas de 200 mg, 300 mg ou 400 mg.

Pacientes com doença renal no último estágio receberam 2 doses de 15 mg/kg, separadas por 7 dias; a primeira administrada 4 horas após a sessão de hemodiálise; a segunda antes da hemodiálise. Neste estudo, a média de exposição (ASC) em pacientes que apresentavam depuração de creatinina < 60 mL/min foi aproximadamente 64% maior do que em pacientes com função renal normal. Os resultados sugerem que a dose inicial de hidroxiureia deve ser reduzida quando utilizada para tratar pacientes com comprometimento renal (ver **5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES** e **8. POSOLOGIA E MODO DE USAR**).

Insuficiência hepática

Não há dados que sustentem uma recomendação específica para ajuste de dose em pacientes com disfunção hepática (ver **8. POSOLOGIA E MODO DE USAR**).

4. CONTRAINDICAÇÕES

O medicamento é contraindicado em pacientes que demonstraram hipersensibilidade prévia à hidroxiureia ou a qualquer outro componente da formulação.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

O tratamento com TEPEV não deve ser iniciado se a função da medula óssea estiver deprimida, ou seja, leucopenia (< 2.500 células/mm³), trombocitopenia (< 100.000/mm³), ou anemia grave. TEPEV pode produzir supressão da medula óssea; a leucopenia é, em geral, a primeira e mais comum manifestação. Trombocitopenia e anemia ocorrem menos frequentemente e são raramente observadas sem uma leucopenia precedente. A depressão da medula óssea ocorre mais provavelmente em pacientes que tenham sido submetidos anteriormente à radioterapia ou ao tratamento com agentes quimioterápicos citotóxicos. TEPEV deve ser usado com cautela nestes pacientes. A recuperação da mielosupressão é rápida quando o tratamento é interrompido.

A anemia grave deve ser corrigida antes do início do tratamento com TEPEV.

Anormalidades eritrocíticas: eritropoiese megaloblástica, que é autolimitante, é frequentemente observada no início do tratamento com TEPEV. A alteração morfológica assemelha-se à encontrada na anemia perniciosa, porém não está relacionada à deficiência de vitamina B12 ou ácido fólico. A macrocitose pode mascarar o desenvolvimento acidental da deficiência de ácido fólico; determinações regulares do ácido fólico sérico são recomendadas. A hidroxiureia também pode retardar a depuração de ferro plasmático e reduzir a proporção de ferro utilizada pelos eritrócitos, porém não parece alterar o tempo de sobrevivência dos glóbulos vermelhos.

Pacientes que tenham recebido radioterapia anterior podem sofrer exacerbação de eritema pós-irradiação quando tratados com TEPEV.

Pancreatite fatal e não-fatal ocorreu em pacientes HIV-positivos durante terapia com hidroxiureia e didanosina, com ou sem estavudina. Hepatotoxicidade e falência hepática resultando em morte foram relatadas durante a vigilância pós-comercialização em pacientes HIV-positivos recebendo terapia com hidroxiureia e outros agentes antirretrovirais.

Eventos hepáticos fatais foram relatados mais frequentemente em pacientes recebendo terapia combinada com hidroxiureia, didanosina e estavudina. Essa combinação deve ser evitada (ver **9. REAÇÕES ADVERSAS**).

Neuropatia periférica, grave em alguns casos, foi relatada em pacientes HIV-positivos recebendo hidroxiureia em combinação com agentes antirretrovirais, incluindo didanosina, com ou sem estavudina (ver **9. REAÇÕES ADVERSAS**).

Toxicidades cutâneas vasculíticas incluindo ulcerações vasculíticas e gangrena, ocorreram em pacientes com desordens mieloproliferativas durante a terapia com hidroxiureia. Estas vasculites cutâneas foram relatadas mais frequentemente nos pacientes com um histórico de, ou recebendo terapia concomitantemente com interferon. Devido aos resultados clínicos potencialmente graves das ulcerações decorrentes da vasculite cutânea relatadas em pacientes com doença mieloproliferativa, hidroxiureia deve ser descontinuada se estas ulcerações se desenvolverem e agentes citoredutores alternativos devem ser iniciados conforme indicados.

Em pacientes recebendo terapia com hidroxiureia por longo período para desordens mieloproliferativas, como policitemia vera e trombocitemia, relatou-se leucemia secundária. Não se sabe se esse efeito leucemogênico é secundário à hidroxiureia ou à doença de base do paciente. Câncer de pele também foi relatado em pacientes recebendo hidroxiureia por longo período. Os pacientes devem ser aconselhados a proteger a pele da exposição ao sol, realizar autoinspeção da pele durante o tratamento e após a descontinuação da terapia com hidroxiureia e ser rastreados para malignidades secundárias durante a rotina de visitas de acompanhamento.

Os pacientes devem ser alertados para manterem uma ingestão adequada de líquidos.

Distúrbios respiratórios:

Doença pulmonar intersticial incluindo fibrose pulmonar, infiltração pulmonar, pneumonite e alveolite / alveolite alérgica foram relatados em pacientes tratados por neoplasia mieloproliferativa e podem estar associados a desfecho fatal. Pacientes que desenvolvem pirexia, tosse, dispneia ou outros sintomas respiratórios devem ser cuidadosamente monitorados, investigados e tratados. Hidroxiureia deve ser prontamente descontinuada e o tratamento com corticosteroides parece estar associado à resolução dos eventos pulmonares (ver **9. REAÇÕES ADVERSAS**).

Carcinogênese, Mutagênese e Comprometimento da Fertilidade

A hidroxiureia é inequivocadamente genotóxica e um carcinógeno presumível que implica risco de carcinogenicidade para humanos.

A hidroxiureia é mutagênica *in vitro* para bactérias, fungos, protozoários e células de mamíferos. A hidroxiureia é clastogênica *in vitro* (células de hamster, linfoblastos humanos) e *in vivo* (ensaio SCE em roedores, ensaio em micronúcleos de camundongos). A hidroxiureia causa a transformação de células embrionárias de roedores em um fenótipo tumorigênico.

Estudos convencionais de longa duração para avaliar o potencial carcinogênico de hidroxiureia não foram realizados. No entanto, administração intraperitoneal de 125-250 mg/kg (cerca de 0,6-1,2 vezes a dose oral diária máxima recomendada para humanos, baseada em mg/m²) três vezes por semana por 6 meses a ratos fêmeas aumentou a incidência de tumores mamários em ratos sobrevivendo até 18 meses, comparada ao controle.

A hidroxiureia administrada a ratos machos a 60mg/kg/dia (cerca de 0,3 vezes a dose oral diária máxima recomendada para humanos, baseada em mg/m²) produziu atrofia testicular, diminuiu espermatogênese e reduziu significativamente sua habilidade de fecundar as fêmeas.

Insuficiência renal

TEPEV deve ser usado com precaução em pacientes com disfunção renal (ver **8. POSOLOGIA E MODO DE USAR**).

Gravidez, Lactação e Fertilidade

Categoria de risco na gravidez: D

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica.

Informe imediatamente seu médico em caso de suspeita de gravidez.

Gravidez

A hidroxiureia demonstrou ser um potente agente teratogênico em uma ampla variedade de modelos animais, incluindo camundongos, ratos, hamsters, coelhos, gatos, suínos de pequeno porte, cachorros e macacos. O espectro de efeitos após exposição pré-natal à hidroxiureia inclui morte embrio-fetal, diversas má-formações fetais intestinais e do esqueleto, crescimento retardado e déficit funcional.

TEPEV pode causar dano fetal quando administrado a mulheres grávidas. Não há estudos adequados e bem controlados em mulheres grávidas. Se TEPEV for utilizado durante a gravidez ou se a paciente engravidar durante a terapia com TEPEV, a paciente deve ser notificada a respeito dos riscos potenciais para o feto. Mulheres em idade fértil devem ser aconselhadas a evitar a gravidez durante a terapia com TEPEV.

Lactação

A hidroxiureia é secretada no leite humano. Devido ao seu potencial de causar reações adversas graves em lactentes, deve-se decidir entre descontinuar a amamentação ou o tratamento, levando-se em conta a importância da medicação para a mãe.

Fertilidade

Azoospermia ou oligospermia, por vezes reversível, foram observadas nos homens. Pacientes do sexo masculino devem ser informados sobre a possibilidade de conservação de esperma antes do início da terapia.

A hidroxiureia pode ser genotóxica. Homens sob terapia são aconselhados a usar contraceptivos seguros durante e pelo menos um ano após a terapia (ver **9. REAÇÕES ADVERSAS**).

Uso pediátrico

A segurança e a eficácia de TEPEV em crianças não foram estabelecidas.

Uso geriátrico

Pacientes idosos podem ser mais sensíveis aos efeitos de TEPEV e podem necessitar regimes terapêuticos com dosagens mais baixas.

Efeito na capacidade de dirigir / operar máquinas

O efeito de TEPEV sobre dirigir ou operar máquinas não foi estudado. Como TEPEV pode provocar sonolência e outros efeitos neurológicos (ver **9. REAÇÕES ADVERSAS**), a vigília pode estar prejudicada.

Vacinação

O uso concomitante de TEPEV com uma vacina viva pode potencializar a replicação do vírus da vacina e/ou pode aumentar a reação adversa do vírus da vacina pois os mecanismos normais de defesa podem ser suprimidos por TEPEV. A vacinação com uma vacina viva em um paciente tomando hidroxiureia pode resultar em infecção grave. A resposta de anticorpos do paciente às vacinas pode ser diminuída. A utilização de vacinas vivas deve ser evitada e um parecer individual de um especialista deve ser solicitado (ver **6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**).

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Interação medicamento - medicamento

Estudos prospectivos sobre o potencial da hidroxiureia em interagir com outros medicamentos não foram realizados.

O uso simultâneo de hidroxiureia e outros agentes mielossuppressores ou radioterapia pode aumentar a probabilidade de ocorrência de depressão da medula óssea ou outras reações adversas (ver **5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES** e **9. REAÇÕES ADVERSAS**).

Estudos *in vitro* mostraram um aumento significativo na atividade citotóxica da citarabina em células tratadas com a hidroxiureia. Não se sabe se esta interação pode levar a uma toxicidade sinérgica ou se há necessidade de modificar as doses de citarabina.

Interação medicamento – exame laboratorial

Estudos têm mostrado que a hidroxiureia tem interferência analítica em enzimas (urease, uricase e desidrogenase láctica) usadas na determinação de ureia, ácido úrico e ácido láctico, provocando resultados elevados falsos nos pacientes tratados com hidroxiureia.

Interação medicamento - alimento

Não há dados sobre o efeito dos alimentos na absorção da hidroxiureia. (ver **3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS: Propriedades Farmacocinéticas**).

Outras interações

Há um risco aumentado de doença sistêmica fatal induzida pela vacina com o uso concomitante de vacinas vivas. As vacinas vivas não são recomendadas em pacientes imunossuprimidos (ver **5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**).

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Conservar em temperatura ambiente (temperatura entre 15°C e 30°C). Proteger da luz e umidade.

Prazo de validade: até 24 meses a partir da data de fabricação.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Características físicas e organolépticas

Cápsula de gelatina dura, na cor verde opaco e rosa opaco, contendo granulado na cor branca.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

A posologia deve ser baseada no peso real ou ideal do paciente, levando-se em conta o menor valor. TEPEV deve ser administrado por via oral.

Tumores Sólidos

Terapia intermitente: 80 mg/kg administrados por via oral como dose única a cada três dias.

Terapia contínua: 20 - 30 mg/kg administrados por via oral em dose única diária.

O esquema de dosagem intermitente pode oferecer a vantagem de reduzir a toxicidade (por exemplo: depressão da medula óssea).

Terapia concomitante com irradiação (carcinoma de cabeça e pescoço e colo uterino): 80 mg/kg administrados por via oral em dose única a cada três dias.

A administração de TEPEV deve ser iniciada no mínimo sete dias antes do começo da irradiação e continuada durante a radioterapia e daí em diante, indefinidamente, contanto que o paciente seja mantido sob observação adequada e não evidencie nenhuma toxicidade incomum ou grave.

Leucemia Mielocítica Crônica Resistente

Terapia contínua: 20-30 mg/kg administrados por via oral como uma dose única diária.

Um período adequado de estudo para a determinação da eficácia de hidroxiureia é de 6 semanas. Se houver resposta clínica aceitável, deve-se continuar o tratamento indefinidamente. O tratamento deve ser interrompido se o número de leucócitos diminuir para menos de $2.500/\text{mm}^3$, ou a contagem de plaquetas for inferior a $100.000/\text{mm}^3$. Nestes casos, a contagem deve ser reavaliada após 3 dias e a terapia reiniciada quando os valores voltarem ao normal. A recuperação hematopoiética é, geralmente, rápida. Se não ocorrer recuperação imediata durante o tratamento associado entre TEPEV e a radioterapia, esta última também pode ser interrompida. A anemia, mesmo se grave, pode ser controlada sem interrupção da terapia com TEPEV.

Insuficiência renal

Como a excreção renal é uma via de eliminação, deve-se considerar a redução da dose de TEPEV nesta população (ver **5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES** e **3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS**). Monitoramento intenso dos parâmetros hematológicos é recomendado.

Insuficiência hepática

Não há dados que forneçam orientação específica para ajuste de dose em pacientes com disfunção hepática. Monitoramento intenso dos parâmetros hematológicos é recomendado.

Pacientes idosos

Pacientes idosos podem ser mais sensíveis aos efeitos de TEPEV e podem precisar de regimes terapêuticos com dosagens mais baixas. (ver **5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**).

Terapia concomitante

O uso de TEPEV em associação com outros agentes mielossupressores pode necessitar de ajuste de dose.

Como a hidroxiureia pode aumentar o nível sérico de ácido úrico, pode ser necessário o ajuste da dose de medicamentos uricosúricos.

TEPEV deve ser administrado cuidadosamente em pacientes que tenham recebido recentemente radioterapia extensa ou quimioterapia com outros medicamentos citotóxicos (ver **5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES** e **9. REAÇÕES ADVERSAS**).

Alterações gástricas graves, como náusea, vômitos e anorexia, resultantes do tratamento associado, podem ser habitualmente controladas pela interrupção da administração de TEPEV.

Dor ou desconforto proveniente da inflamação das mucosas no local irradiado (mucosite) são usualmente controlados por medidas como anestésicos tópicos e analgésicos administrados por via oral. Se a reação for grave, o tratamento com TEPEV pode ser temporariamente interrompido; se for extremamente grave, deve-se, além disso, adiar temporariamente a dosagem de irradiação.

Instruções de uso

Se o paciente preferir ou for incapaz de engolir cápsulas, o conteúdo da cápsula pode ser transferido para um copo de água e ingerido imediatamente. Algum componente inerte usado como veículo na cápsula pode não se dissolver e assim, flutuar na superfície.

Os pacientes que tomam o medicamento transferindo o seu conteúdo para um copo com água devem ser avisados de que se trata de um fármaco potente que deve ser manipulado com cuidado. Os pacientes devem ser alertados para não permitir que o pó entre em contato com a pele e mucosas, evitando inclusive a inalação do pó quando da abertura da cápsula. Pessoas que não estejam utilizando hidroxiureia não devem ser expostas ao mesmo. Para reduzir o risco de exposição, deve-se utilizar luvas descartáveis ao manusear TEPEV ou frascos contendo hidroxiureia. Ao manusear TEPEV, deve-se lavar as mãos antes e depois do contato com o frasco ou cápsulas. Se o pó se esparramar, deve ser imediatamente limpo com uma toalha úmida descartável e desprezado em um recipiente fechado, como um saco plástico, assim como as cápsulas vazias. TEPEV deve ser mantido longe do alcance das crianças e de animais de estimação.

Recomendações para manuseio e disposição apropriados de medicamentos antineoplásicos

Para minimizar o risco de exposição dérmica, deve-se sempre utilizar luvas impermeáveis ao manusear o frasco contendo cápsulas de 500 mg de TEPEV. Isto se aplica para o manuseio das atividades clínicas, farmacêuticas, de armazenamento, e cuidados domésticos, incluindo esvaziamento do frasco e inspeção, transporte dentro de uma instalação, e preparação da dose e administração.

Procedimentos para o manuseio e dispensação adequados de medicamentos antineoplásicos devem ser considerados. Muitos guias sobre este assunto têm sido publicados. Não existe consenso geral de que todos os procedimentos recomendados nos guias são necessários e apropriados.

Para segurança e eficácia desta apresentação, TEPEV não deve ser administrado por vias não recomendadas. A administração deve ser somente pela via oral.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Hematológicas

Depressão da medula óssea (leucopenia, anemia e trombocitopenia) (ver **5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**).

Gastrointestinais

Estomatite, anorexia, náusea, vômitos, diarreia e constipação.

Dermatológicas

Erupção maculopapular, eritema facial, eritema periférico, ulceração da pele, lúpus eritematoso cutâneo e alterações da pele como dermatomiosite. Observou-se hiperpigmentação pigmentação das unhas, eritema, atrofia da pele e unhas, descamação, pápulas violáceas e alopecia em alguns pacientes após vários anos de terapia de manutenção diária (longa duração) com TEPEV. Alopecia ocorre raramente. Câncer de pele também foi raramente observado.

Vasculite cutânea, incluindo ulcerações decorrentes da vasculite cutânea e gangrena, ocorreram em pacientes com desordens mieloproliferativas durante a terapia com hidroxiureia. A vasculite cutânea foi relatada mais frequentemente em pacientes com um histórico de, ou recebendo, terapia concomitante com interferon (ver **5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**).

Musculoesqueléticas e do tecido conectivo

Lúpus eritematoso cutâneo.

Neurológicas

Sonolência, raros casos de cefaleia, tontura, desorientação, alucinações e convulsões.

Respiratórias

Doença pulmonar intersticial, pneumonite, alveolite, alveolite alérgica, tosse.

Renais

Níveis elevados de ácido úrico sérico, ureia e creatinina; raros casos de disúria.

Hipersensibilidade

Febre induzida por medicamentos.

Febre alta (> 39 °C) que requer hospitalização foi relatada em alguns casos concomitantemente com manifestações gastrointestinais, pulmonares, musculoesqueléticas, hepatobiliares, dermatológicas ou cardiovasculares. O quadro tipicamente ocorre dentro de 6 semanas do início com hidroxiureia, mas é prontamente resolvido após a sua descontinuação. Na re-administração de hidroxiureia, a febre reapareceu dentro de 24 horas.

Outras

Febre, calafrios, mal-estar, astenia, azoospermia, oligospermia, elevação de enzimas hepáticas, colestase, hepatite e síndrome da lise tumoral. Retenção anormal de bromossulfaleína foi relatada. Casos raros de reações pulmonares agudas (infiltrados pulmonares difusos/fibrose e dispneia).

Em pacientes HIV-positivos recebendo terapia combinada de hidroxiureia e outros agentes antirretrovirais, em particular a didanosina + estavudina, relatou-se pancreatite fatal e não-fatal, hepatotoxicidade, e neuropatia periférica grave.

No estudo clínico ACTG 5025, relatou-se um declínio mediano de células CD4 em aproximadamente 100/mm³, em pacientes recebendo hidroxiureia em combinação com didanosina, estavudina e indinavir.

Associação de TEPEV e Radioterapia

As reações adversas observadas com o tratamento associado entre hidroxiureia e radioterapia foram semelhantes àquelas relatadas com o uso da hidroxiureia isoladamente, principalmente depressão da medula óssea (leucopenia e anemia) e irritação gástrica. Quase todos os pacientes recebendo um ciclo adequado de tratamento com a associação de hidroxiureia e radioterapia irão desenvolver leucopenia. Trombocitopenia (<100.000/mm³) tem ocorrido raramente e usualmente na presença de leucopenia acentuada. Hidroxiureia pode potencializar algumas reações adversas normalmente relatadas com a radioterapia isolada, tais como desconforto gástrico e mucosite.

A tabela abaixo inclui todos os eventos adversos citados acima agrupados de acordo com a frequência e a classificação órgão-sistema, seguindo as seguintes categorias:

- **Muito comum:** > 1/10 (> 10%)
- **Comum (frequente):** >1/100 e < 1/10 (> 1% e < 10%)
- **Incomum (Infrequente):** > 1/1.000 e < 1/100 (> 0,1% e < 1%)
- **Rara:** > 1/10.000 e < 1.000 (> 0,01% e < 0,1%)
- **Muito rara:** < 1/10.000 (< 0,01%)
- **Não conhecida:** Não pode ser estimada pelos dados disponíveis.

EVENTOS ADVERSOS REPORTADOS DURANTE A FASE CLÍNICA OU NO PERÍODO DE PÓS-COMERCIALIZAÇÃO:

Classificação Órgão-Sistema	Frequência	Eventos adversos
<i>Desordens do sistema reprodutivo e mama</i>	Muito comum	Azoospermia, oligospermia
<i>Infecções e infestações</i>	Rara	Gangrena
<i>Neoplasias benignas e malignas (incluindo cistos e pólipos)</i>	Comum	Câncer de pele
<i>Desordens do sangue e sistema linfático</i>	Muito comum	Falência da medula óssea, diminuição de linfócitos CD4, leucopenia, trombocitopenia, anemia
<i>Desordens do Metabolismo e Nutrição</i>	Muito comum	Anorexia
	Rara	Síndrome da lise tumoral
<i>Desordens pisiquítricas</i>	Comum	Alucinação, desorientação
<i>Desordens do sistema nervoso</i>	Comum	Convulsão, tontura, neuropatia periférica, sonolência, dor de cabeça
<i>Desordens respiratórias, torácicas e do mediastino</i>	Comum	Fibrose pulmonar, infiltração nos pulmões, dispneia
	Não conhecida	Doença pulmonar intersticial, pneumonite, alveolite, alveolite alérgica, tosse
<i>Desordens gastrintestinais</i>	Muito comum	Pancreatite ¹ , náusea, vômito, diarreia, estomatite, constipação, mucosite, desconforto estomacal, dispespsia (dificuldade de digestão)
<i>Desordens hepatobiliares</i>	Comum	Hepatotoxicidade ¹ , aumento das enzimas hepáticas, colestase, hepatite
<i>Desordens musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos</i>	Não conhecida	Lúpus eritematoso sistêmico

<i>Desordens do tecido subcutâneo e pele</i>	Muito comum	Vasculites cutâneas, dermatomiosites, alopecia, erupção maculopapular, erupção papular, esfoliação cutânea, atrofia cutânea, úlcera cutânea, eritema, hiperpigmentação cutânea, desordens nas unhas
	Não conhecida	Pigmentação das unhas
<i>Desordens renais e urinárias</i>	Muito comum	Disúria aumento de creatinina no sangue, aumento de ureia no sangue, aumento de ácido úrico no sangue
<i>Desordens gerais e condições de administração local</i>	Muito comum	Pirexia (febre), astenia, calafrios, mal-estar

¹Pancreatite fatal e não-fatal e hepatotoxicidade foram relatadas em pacientes HIV-positivos que receberam hidroxiureia em combinação com agentes antirretrovirais, em particular didanosina + estavudina.

Em casos de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária - NOTIVISA, disponível em www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10. SUPERDOSE

Relatou-se toxicidade mucocutânea aguda em pacientes recebendo hidroxiureia em doses várias vezes superiores à dose terapêutica. Irritação da pele acompanhada por quadro doloroso, eritema violáceo, edema das palmas das mãos e sola dos pés seguida de descamação dos mesmos, hiperpigmentação grave generalizada da pele e estomatite também foram observadas.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

11. REFERÊNCIAS

- Fausel C. Targeted chronic myeloid leukemia therapy: seeking a cure. *J Manag Care Pharm.* 2007 Oct;13(8 Suppl A):8-12.
- Silver RT, Woolf SH, Hehlmann R, Appelbaum FR, Anderson J, Bennett C, et al. An evidence-based analysis of the effect of busulfan, hydroxyurea, interferon, and allogeneic bone marrow transplantation in treating the chronic phase of chronic myeloid leukemia: developed for the American Society of Hematology. *Blood.* 1999 Sep 1;94(5):1517-36.
- Hydroxyurea versus busulfan for chronic myeloid leukaemia: an individual patient data meta-analysis of three randomized trials. Chronic myeloid leukemia trialists' collaborative group. *Br J Haematol.* 2000 Sep;110(3):573-6.
- Piver M, Khalil M, Emrich LJ. Hydroxyurea plus pelvic irradiation versus placebo plus pelvic irradiation in nonsurgically staged stage IIIB cervical cancer. *J Surg Oncol.* 1989 Oct;42(2):120-5.
- Stehman FB, Bundy BN, Thomas G, Keys HM, d'Ablaing G, 3rd, Fowler WC, Jr., et al. Hydroxyurea versus misonidazole with radiation in cervical carcinoma: long-term follow-up of a Gynecologic Oncology Group trial. *J Clin Oncol.* 1993 Aug;11(8):1523-8.
- Green J, Kirwan J, Tierney J, Vale C, Symonds P, Fresco L, et al. Concomitant chemotherapy and radiation therapy for cancer of the uterine cervix. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005(3):CD002225.
- Pignon JP, le Maitre A, Maillard E, Bourhis J, Group M-NC. Meta-analysis of chemotherapy in head and neck cancer (MACH-NC): an update on 93 randomised trials and 17,346 patients. *Radiother Oncol.* 2009 Jul;92(1):4-14.
- Richards GJ, Jr., Chambers RG. Hydroxyurea: a radiosensitizer in the treatment of neoplasms of the head and neck. *Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med.* 1969 Mar;105(3):555-65.
- Vokes EE, Panje WR, Schilsky RL et al. Hydroxyurea, fluorouracil, and concomitant radiotherapy in poor-prognosis head and neck cancer: a phase I-II study. *J Clin Oncol* 1989;7:761-768.
- Haraf DJ, Kies M, Rademaker AW et al. Radiation therapy with concomitant hydroxyurea and fluorouracil in stage II and III head and neck cancer. *J Clin Oncol* 2000;18: 1652-1661.
- Brockstein B, Haraf DJ, Stenson K et al. Phase I study of concomitant chemoradiotherapy with paclitaxel, fluorouracil, and hydroxyurea with granulocyte colony-stimulating factor support for patients with poor-prognosis cancer of the head and neck. *J Clin Oncol* 1998;16:735-744.
- Brockstein B, Haraf DJ, Stenson K et al. A phase I-II study os concomitant chemoradiotherapy with paclitaxel (one-hour infusion), 5-fluorouracil and hydroxyurea with granulocyte colony stimulating factor support for patients with poor prognosis head and neck cancer. *Ann Oncol* 2000;11:721-728.
- Garden AS, Harris J, Vokes EE, Forastiere AA, Ridge JA, Jones C, et al. Preliminary results of Radiation Therapy Oncology Group 97-03: a randomized phase ii trial of concurrent radiation and chemotherapy for advanced squamous cell carcinomas of the head and neck. *J Clin Oncol.* 2004 Jul 15;22(14):2856-64.
- Spencer SA, Harris J, Wheeler RH, Machtay M, Schultz C, Spanos W, et al. Final report of RTOG 9610, a multi-institutional trial of reirradiation and chemotherapy for unresectable recurrent squamous cell carcinoma of the head and neck. *Head Neck.* 2008 Mar;30(3):281-8.
- Hellmann K. Investigational drugs for the treatment of malignant melanoma. *Proc R Soc Med.* 1974 Feb;67(2):100-1.
- Cassileth PA, Hyman GA. Treatment of malignant melanoma with hydroxyurea. *Cancer Res.* 1967 Oct;27(10):1843-5.
- Carter RD, Kremenz ET, Hill GJ, 2nd, Metter GE, Fletcher WS, Golomb FM, et al. DTIC (nsc-45388) and combination therapy for melanoma. I. Studies with DTIC, BCNU (NSC-409962), CCNU (NSC-79037), vincristine (NSC-67574), and hydroxyurea (NSC-32065). *Cancer Treat Rep.* 1976 May;60(5):601-9.
- NIOSH Alert: Preventing occupational exposures to antineoplastic and other hazardous drugs in healthcare settings. 2004. U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, Centers for Disease Control and Prevention, National Institute for Occupational Safety and Health, DHHS (NIOSH) Publication No. 2004-165.
- OSHA Technical Manual, TED 1-0. 1.5A, Section VI: Chapter 2. Controlling occupational exposure to hazardous drugs. OSHA, 1999. http://www.osha.gov/dts/osta/otm_vi/otm_vi_2.
- American Society of Health-System Pharmacists. ASHP guidelines on handling hazardous drugs. *Am J Health-Syst Pharm.* 2006;63:1172-1193.
- Polovich M, White JM, Kelleher LO, eds. 2005. Chemotherapy and biotherapy guidelines and recommendations for practice. 2nd ed. Pittsburgh, PA: Oncology Nursing Society.

III) DIZERES LEGAIS

Registro MS n°. 1.0235.1214

Farm. Resp.: Dr^a. Telma Elaine Spina

CRF-SP n° 22.234

EMS S/A.

Rod. Jornalista Francisco Aguirre Proença, Km 08

Bairro Chácara Assay – CEP: 13186-901 – Hortolândia/SP

CNPJ: 57.507.378/0003-65

INDÚSTRIA BRASILEIRA

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

SAC – 0800-191914

www.ems.com.br



Histórico de Alteração da Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº. expediente	Assunto	Data do expediente	Nº. expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
02/08/2017	1613605/17-5	(10457) - SIMILAR – Inclusão Inicial de Texto de Bula– RDC 60/12	02/08/2017	1613605/17-5	(10457) - SIMILAR – Inclusão Inicial de Texto de Bula– RDC 60/12	02/08/2017	Submissão eletrônica para disponibilização do texto de bula no Bulário eletrônico da ANVISA.	VP	Cápsula dura de 500 mg, embalagem contendo frasco ou blister de 100, 150 e 200 (embalagem hospitalar)
08/11/2017	2187324/17-1	(10756) – SIMILAR - Notificação de alteração de texto de bula para adequação a intercambialidade	N/A	N/A	N/A	N/A	Identificação do medicamento	VP/VPS	Cápsula dura de 500 mg, embalagem contendo frasco ou blister de 100, 150 e 200 (embalagem hospitalar)
-	-	(10450) – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR? 9. REAÇÕES ADVERSAS	VP/VPS	Cápsula dura de 500 mg, embalagem contendo frasco ou blister de 100, 150 e 200 (embalagem hospitalar)