

TEPEV[®] FF
hidroxiureia

EMS S/A

Cápsula dura

500 mg

I. IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

TEPEV® FF

hidroxiureia

APRESENTAÇÃO

Capsula dura de 500 mg. Embalagem contendo 100, 150 ou 200* unidades.

*Embalagem hospitalar.

USO ORAL

USO ADULTO E PEDIÁTRICO A PARTIR DE 2 ANOS

COMPOSIÇÃO

Cada cápsula dura de TEPEV® FF contém:

hidroxiureia..... 500 mg

excipiente* q.s.p..... 1 cap dura

*lactose monoidratada, fosfato de sódio dibásico, ácido cítrico, estearato de magnésio, vermelho de eritrosina dissódica, azul brilhante, vermelho allura 129, amarelo crespúsculo, dióxido de titânio, gelatina.

II. INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

A hidroxiureia é indicada para reduzir a frequência de crises dolorosas e reduzir a necessidade de transfusões de sangue em pacientes adultos, adolescentes e crianças com idade superior a 2 anos com doença falciforme e com crises dolorosas recorrentes moderadas a graves.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Charache et al. conduziram um estudo multicêntrico e aberto para avaliar a farmacocinética, toxicidade e aumento da produção de hemoglobina fetal (HbF) em 32 pacientes adultos, com anemia falciforme, tratados com doses únicas diárias de hidroxiureia. Foi observado que a hidroxiureia aumentou, até certo ponto, os níveis de HbF em todos os pacientes, entre 4 a 12 semanas após o início do tratamento. A dose mínima para obtenção do incremento na HbF foi de 17,5 mg/kg/dia e a dose média utilizada pelos pacientes foi de 21 mg/kg, variando entre 10 a 35 mg/kg. Além do relato, já esperado, de mielotoxicidade, não foram relatados efeitos adversos importantes. (Charache S et al, 1992).

O estudo MSH foi um estudo multicêntrico, randomizado e duplo-cego, que comparou hidroxiuréia com placebo em adultos com anemia falciforme (genótipo HbSS apenas) com o objetivo de reduzir a frequência das crises de dor. Um total de 299 participantes foram randomizados (152 para uso da hidroxiuréia e 147 no grupo placebo); a hidroxiuréia foi iniciada em dose baixa (15 mg/kg por dia) e aumentada em intervalos de 12 semanas em 5 mg/kg por dia até o atingimento de uma leve depressão da medula óssea, avaliada por neutropenia ou trombocitopenia. Uma vez que os valores no hemograma tenham sido recuperados, o tratamento era reiniciado com 2,5 mg/kg por dia a menos em relação à dose tóxica. Houve uma diferença estatisticamente significativa entre o grupo hidroxiuréia e o grupo placebo em relação à taxa média anual de crises (todas as crises), diferença média -2,80 (p = 0,005), e para crises que requereram hospitalização, diferença média -1,50 (p = 0,007).

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

Também as taxas de síndrome torácica aguda foram reduzidas no grupo tratado quando comparados ao grupo placebo (RR 0,44, p < 0,001). Diminuições semelhantes foram observadas em taxas de transfusão de sangue, porém não houve redução significativa em relação ao sequestro hepático ou esplênico quando comparado com placebo.

De acordo com o mecanismo de ação da hidroxiuréia, o estudo MSH também mostrou um aumento estatisticamente significativo na HbF (diferença média de 3,9%, p < 0,0001), níveis de hemoglobina (diferença média 0,6 g/dL, p < 0,0014) e uma diminuição marcadores de hemólise no grupo tratado; o estudo também mostrou aumento toxicidade hematológica resultando em uma redução da dose no grupo hidroxiuréia, mas não houve infecções relacionadas à neutropenia ou episódios de sangramento devido a trombocitopenia. (Charache S et al, 1995).

O estudo multicêntrico, de fase I/II denominado “HUG-KIDS”, avaliou o tratamento com hidroxiureia em 84 crianças, nos desfechos de adesão, toxicidade, eventos adversos, parâmetros de crescimento e eficácia laboratorial Crianças com anemia falciforme grave, com idades entre 5 e 15 anos, eram elegíveis para inscrição. Doença grave foi definida como 3 ou mais crises de dor no ano anterior à entrada, ou pelo menos 3 episódios de síndrome torácica aguda (STA) exigindo internação hospitalar dentro de 2 anos após a entrada, ou qualquer combinação de 3 episódios de STA ou crises de dor,

no prazo de um ano após a inscrição. Os pacientes elegíveis também precisavam de um mínimo de 6 medidas documentadas de altura e peso registradas por pelo menos 2 anos anteriores à entrada. Inicialmente, os pacientes receberam prescrição de 15 mg/kg de hidroxiiureia por via oral em dose única diária. A dose diária era aumentada em 5 mg/kg a cada 8 semanas na ausência de toxicidade. Se um paciente apresentasse toxicidade laboratorial, a hidroxiiureia era descontinuada por pelo menos uma semana; uma vez resolvida a toxicidade, a droga era reiniciada com uma dose 2,5 mg/kg inferior à dose na qual a toxicidade ocorreu. As doses de hidroxiiureia eram então aumentadas subsequentemente em incrementos de 2,5 mg/kg a cada 8 semanas, desde que não ocorresse toxicidade. A dose máxima tolerada foi definida como a dose de 2,5 mg/kg abaixo da qual ocorreram 2 toxicidades hematológicas sucessivas ou quando a dose diária tivesse atingido 30 mg/kg, e era mantida sem sinais de toxicidade por 8 semanas. Uma vez que a dose máxima tolerada fosse alcançada, os pacientes eram tratados por um ano e, em seguida, saíram do estudo. O resultado demonstrou que na população pediátrica a hidroxiiureia aumentou significativamente o nível total de hemoglobina circulante, o volume corpuscular médio das hemácias e a porcentagem de hemoglobina fetal nas mesmas proporções que na população adulta do estudo conduzido por Charache et al (Charache S et al, 1995). O estudo também evidenciou que os efeitos benéficos da molécula são mantidos após 12 ou 24 meses de uso contínuo. Em relação à segurança, as toxicidades laboratoriais foram classificadas como leves transitórias e reversíveis, não ocorreram eventos adversos importantes, além do que, nenhuma criança apresentou falha de crescimento. (Kinney TR et al, 1999).

Foram avaliados, em um estudo randomizado e cruzado, os efeitos biológicos e o benefício clínico da hidroxiiureia em crianças e adultos jovens (de 2 a 22 anos de idade) com anemia falciforme e manifestações clínicas severas (definido como definido como mais de 3 crises vaso-oclusivas no ano anterior à entrada no estudo e/ou história prévia de acidente vascular cerebral, síndrome torácica aguda, crises recorrentes sem intervalo livre ou sequestro esplênico). O objetivo primário do estudo era número e duração de internações hospitalares. Vinte e cinco pacientes (com idade média de 9 anos) foram randomizados para receber hidroxiiureia (na dosagem inicial de 20 mg/kg/d; a dose era aumentada para 25 mg/kg por dia se a redução na HbF fosse <2% depois de 2 meses, ou reduzida em 50% se sinais de toxicidade da medula óssea) ou placebo por 6 meses, e então eram transferidos para o outro braço pelos próximos 6 meses. Entre os 22 pacientes avaliados (idade median de 8 anos), houve aumento significativo da hemoglobina fetal (HbF) e do volume corpuscular médio durante o período de tratamento com a hidroxiiureia. As contagens de leucócitos e reticulócitos diminuíram significativamente, mas essas alterações não foram clinicamente relevantes. Em dezesseis dos 22 pacientes (73%) não houveram eventos que necessitassem de hospitalização. Em comparação a apenas 14% dos pacientes no grupo placebo (3 de 22 pacientes). O número de dias de internação, bem como o número de internações dos pacientes em uso do medicamento, em comparação com os pacientes que receberam placebo, foram significativamente reduzidos (5,3 dias versus 15,2 dias). Concluiu-se que o tratamento com a hidroxiiureia em crianças e adultos jovens foi viável, bem tolerado e melhorou o curso clínico da anemia falciforme. (Ferster et al, 1996)

Referências:

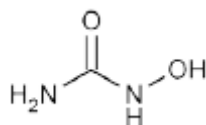
1. Charache S, Dover GJ, Moore RD, Eckert S, Ballas SK, Koshy M, et al. Hydroxyurea: Effects on hemoglobin F production in patients with sickle cell anemia. *Blood*. 1992
2. Charache S, Terrin ML, Moore RD, Dover GJ, Barton FB, Eckert S V, et al. Effect of hydroxyurea on the frequency of painful crises in sickle cell anemia. Investigators of the Multicenter Study of Hydroxyurea in Sickle Cell Anemia. *N Engl J Med*. 1995;
3. Kinney TR, Helms RW, O'Branski EE, Ohene-Frempong K, Wang W, Daeschner C, et al. Safety of hydroxyurea in children with sickle cell anemia: Results of the HUG-KIDS study, a phase I/II trial. *Blood*. 1999
4. Ferster, Alina, et al. Hydroxyurea for treatment of severe sickle cell anemia: a pediatric clinical trial. *Blood* 1996; 88 (6): 1960-1964

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Descrição:

Código ATC L01XX05 - Outros agentes antineoplásicos

Hidroxiiureia 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 CH₄N₂O₂ e o peso molecular é 76,05 g/mol. Sua estrutura química é:



3.1 Mecanismo de ação

O mecanismo preciso pelo qual a hidroxiureia produz seus efeitos citotóxicos e citorredutores não é conhecido. No entanto, vários estudos sustentam a hipótese de que a hidroxiureia causa uma inibição imediata da síntese de DNA ao atuar como um inibidor da ribonucleotídeo redutase, sem interferir na síntese do ácido ribonucleico ou da proteína.

Os mecanismos pelos quais a hidroxiureia produz seus efeitos benéficos em pacientes com anemia falciforme são incertos. Os efeitos farmacológicos conhecidos da hidroxiureia que podem contribuir para seus efeitos benéficos incluem o aumento dos níveis de hemoglobina F nas hemácias, a diminuição dos neutrófilos, o aumento do teor de água das hemácias, o aumento da deformabilidade das células falciformes e a alteração da adesão das hemácias ao endotélio.

3.2 Farmacodinâmica:

A hidroxiureia demonstrou trazer muitos benefícios para os pacientes portadores de doenças falciformes, incluindo o aumento da concentração de hemoglobina fetal (HbF) nos glóbulos vermelhos, melhorando o metabolismo do óxido nítrico, reduzindo a interação entre os eritrócitos e o endotélio e também a densidade eritrocitária.

Esses efeitos modificadores da doença mostraram diminuir os episódios de dor, síndrome torácica aguda, internações hospitalares e a necessidade de transfusões nos pacientes com doenças falciformes.

O mecanismo exato pelo qual a hidroxiureia aumenta a produção de hemoglobina fetal ainda não é completamente conhecido. A teoria mais aceita afirma que ela atuaria bloqueando temporariamente a hematopoese, o que induz a medula óssea a uma eritropoiese de estresse, com aumento da produção de hemoglobina fetal. Embora o efeito terapêutico da hidroxiureia provavelmente compreenda outros fenômenos, como a modificação das moléculas de adesão de hemácias, granulócitos e plaquetas, e a redução da produção de granulócitos, participantes diretos dos fenômenos inflamatórios da doença, seu efeito elevando a hemoglobina fetal e assim impedindo a polimerização da hemoglobina S é muito consistente.

3.3 Farmacocinética:

Absorção – após administração oral, a hidroxiureia é prontamente absorvida pelo trato gastrointestinal com biodisponibilidade de aproximadamente 100, atingindo C_{max} em 1 a 4 h, e em 24 horas as concentrações plasmáticas são virtualmente zero. Com doses aumentadas, são observados C_{max} e ASC desproporcionalmente maiores. Não há dados sobre o efeito dos alimentos na absorção da hidroxiureia.

Distribuição – a hidroxiureia distribui-se rápida e extensamente por todo o corpo humano, entra no líquido cefalorraquidiano, aparece no líquido peritoneal e na ascite, e concentra-se nos leucócitos e eritrócitos. As razões entre fluidos do plasma e ascite variam de 2:1 até 7,5:1. O volume de distribuição após a administração oral de hidroxiureia é aproximadamente igual à água corporal total: foram relatados valores adultos de 0,48 – 0,90 L/kg, enquanto em crianças foi relatada uma estimativa populacional de 0,7 L/kg. A extensão da ligação proteica da hidroxiureia ainda é desconhecida.

Metabolismo - até 50-60% da dose oral sofre conversão por meio 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. A hidroxiureia nas concentrações de 30, 100 e 300 µM não foi metabolizada in vitro pelo citocromo P450 (CYP450) em microsomas hepáticos humanos. Em concentrações variando de 10 a 300 µM, a hidroxiureia não estimula a atividade ATPase in vitro da glicoproteína-P humana recombinante (P-gp), indicando que a hidroxiureia não é um substrato da P-gp. Portanto, nenhuma interação é esperada no caso de administração concomitante com substâncias que são substratos de CYP450 e/ou P-gp.

Excreção: 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. A porcentagem da dose de hidroxiureia excretada na urina foi de aproximadamente 40% em pacientes pediátricos com doença falciforme. Em um estudo de dose repetida em pacientes adultos com doença falciforme, aproximadamente 60% da dose de hidroxiureia foi detectada na urina no estado de equilíbrio, maior do que em pacientes com câncer (35-40%), mas sem alterar a exposição sistêmica. Em adultos com doença falciforme, o clearance total de hidroxiureia foi de 9,89 L/h (0,16 L/h/kg), sendo 5,64 e 4,25 L/h por clearance renal e não renal, respectivamente. O respectivo valor de clearance total em crianças foi de 7,25 L/h (0,20 L/h/kg), com 2,91 e 4,34 L/h pelas vias renal e não renal. Em pacientes com doença falciforme, a hidroxiureia foi eliminada com meia-vida de aproximadamente 6-7 h, que é maior do que o relatado em outras indicações, mas sem impacto na exposição sistêmica entre as indicações de uso.

3.4 Segurança não clínica:

Carcinogênese, Mutagênese e Comprometimento da Fertilidade:

Em estudos de toxicidade pré-clínica, os efeitos notados mais frequentes incluem depressão da medula óssea, atrofia linfóide e alterações degenerativas do epitélio do intestino grosso e delgado. Foram observados efeitos cardiovasculares

e alterações hematológicas em algumas espécies. Além disso, ocorreu atrofia testicular com espermatogênese reduzida em ratos, enquanto que nos cães, registrou-se uma retenção espermatogênica reversível.

A hidroxiureia é inequivocamente genotóxica em uma ampla variedade de sistemas de teste. Não foram realizados estudos convencionais de longa duração para determinar o potencial carcinogênico da hidroxiureia. No entanto, presume-se que a hidroxiureia seja um carcinógeno trans espécies.

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

A hidroxiureia administrada em ratos machos a 60 mg/kg peso corpóreo/dia (cerca do dobro da dose máxima habitual recomendada em humanos) produziu atrofia testicular, redução da espermatogênese e reduziu significativamente a sua capacidade de engravidar fêmeas.

Populações especiais:

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

Insuficiência renal:

Como a excreção renal é uma via importante de eliminação da hidroxiureia, deve-se considerar a redução da dose na população com insuficiência renal, uma vez que há alteração na exposição sistêmica de hidroxiureia nessa população. Um estudo aberto, multicêntrico, não randomizado, de dose única em pacientes adultos com doença falciforme (n=17) foi conduzido para avaliar a influência da função renal sobre a farmacocinética da hidroxiureia. Neste estudo, pacientes com a função renal normal [clearance/depuração da creatinina (CrCL) \geq 90 ml/min; n=7], com insuficiência renal leve (CrCL = 60-89 ml/min; n=2), moderada (CrCL = 30-59 ml/min; n=3), grave/severa (CrCL = 15-29 ml/min; n=2), receberam dose única de 15 mg/kg de hidroxiureia via oral, empregando-se combinações de cápsulas contendo 200 mg, 300 mg ou 400 mg do fármaco.

Pacientes com doença renal no último estágio (CrCL < 15 ml/min; n=3) 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 CrCL < 60 mL/min foi aproximadamente 64% maior do que em pacientes com função renal normal, indicando que a dose inicial de hidroxiureia seja reduzida quando no tratamento de pacientes com comprometimento renal. (vide **ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES** e **POSOLOGIA E MODO DE USAR**).

Insuficiência hepática:

Não há dados que sustentem uma recomendação específica para ajuste de dose em pacientes com disfunção hepática (vide **POSOLOGIA E MODO DE USAR**). Devido a considerações de segurança, **TEPEV® FF** (hidroxiureia) está contraindicado em pacientes com insuficiência hepática grave. (ver **4. CONTRAINDICAÇÕES**). Recomenda-se uma monitorização rigorosa dos parâmetros hematológicos nos pacientes com insuficiência hepática.

4. CONTRAINDICAÇÕES

O medicamento é contraindicado em pacientes que demonstraram hipersensibilidade prévia à hidroxiureia ou a qualquer outro componente da formulação; insuficiência hepática grave (classificação C de Child-Pugh); insuficiência renal grave (depuração de creatinina < 30ml/min; limites tóxicos de mielossupressão, conforme se descreve em **8. POSOLOGIA E MODO DE USAR**; amamentação (ver **5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**).

Uso contraindicado no aleitamento ou na doação de leite humano. Este medicamento é contraindicado durante o aleitamento ou doação de leite, pois é excretado no leite humano e pode causar reações indesejáveis no bebê. Seu médico ou cirurgião-dentista deve apresentar alternativas para o seu tratamento ou para a alimentação do bebê.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

O tratamento com **TEPEV® FF** (hidroxiureia) requer uma monitorização clínica rigorosa. Antes de iniciar o tratamento e repetidamente no decurso do mesmo, deve-se determinar o estado hematológico do paciente, bem como as suas funções renal e hepática. Durante o tratamento com **TEPEV® FF** (hidroxiureia), as contagens sanguíneas têm de ser monitorizadas uma vez ao mês no início do tratamento (isto é, nos primeiros dois meses) e também no caso de a dose diária de hidroxiureia se situar em 35 mg/kg de peso corpóreo. Os pacientes que estiverem estáveis com doses mais baixas devem ser monitorizados a cada 2 meses.

O tratamento com **TEPEV® FF** (hidroxiureia) deve ser interrompido se a função da medula óssea estiver nitidamente reduzida. A neutropenia é geralmente a primeira manifestação e a mais comum de um estado de supressão hematológica. A trombocitopenia e a anemia ocorrem com menos frequência, e raramente se observam sem a presença anterior de neutropenia. A recuperação da mielossupressão é geralmente rápida quando se interrompe a terapia. Em seguida, a terapia com **TEPEV® FF** (hidroxiureia) pode ser reiniciada a uma dose inferior (ver **8. POSOLOGIA E MODO DE USAR**).

Anormalidades eritrocíticas: eritropoiese megaloblástica, que é autolimitada, é frequentemente observada no início do tratamento com hidroxiureia. 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.

Toxicidade hematológica nos pacientes portadores de doenças falciformes:

Os valores indicativos de toxicidade hematológica nos pacientes portadores de doenças falciformes estão descritos na tabela abaixo.

Os parâmetros em níveis aceitáveis permitem início, reinício ou aumento de dose até o máximo de 35 mg/kg/dia.

Parâmetro	Níveis aceitáveis	Níveis tóxicos
Neutrófilos (cel/mm ³)	Maior que 2.500	Menor que 2.000
Plaquetas (cel/mm ³)	Maior que 85.000	Menor que 80.000
Hemoglobina (g/dL)	Maior que 5,3	Menor que 4,5
Reticulócitos (cel/mm ³)	Maior que 95.000	Menor que 80.000

Se qualquer valor preencher critério de toxicidade, o uso de HU deve ser interrompido até que o valor retorne aos níveis superiores aos aceitáveis. O tratamento é então reiniciado com dose 5 mg/kg/dia inferior à última dose empregada, seguindo a mesma escala de aumento progressivo a cada 4 semanas. Caso haja ocorrência de toxicidade duas vezes para a mesma dose, esta passa a ser considerada a dose máxima tolerada e não deverá ser mais utilizada.

A monitorização da contagem de reticulócitos se faz necessária até que a hemoglobina atinja um valor maior que 9 g/dL).

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

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 (vide **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 (vide **REAÇÕES ADVERSAS**).

Úlceras nas pernas e toxicidades cutâneas vasculíticas:

Em pacientes com úlceras nas pernas, deve-se utilizar **TEPEV® FF** (hidroxiureia) com precaução. As úlceras nas pernas constituem uma complicação comum da Doença Falciforme, mas também foram relatadas em pacientes tratados com hidroxiureia. 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 citorreduzores alternativos devem ser iniciados conforme indicados.

Leucemia secundária e câncer de pele:

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 durante o tratamento com hidroxiureia.

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. A hidroxiureia deve ser prontamente descontinuada e o tratamento com corticosteroides parece estar associado à resolução dos eventos pulmonares (vide **REAÇÕES ADVERSAS**).

Insuficiência renal:

A hidroxiureia deve ser usada com precaução em pacientes com disfunção renal leve a moderada (vide **8. POSOLOGIA E MODO DE USAR**).

Insuficiência hepática:

Uma vez que não existem dados disponíveis relativamente aos pacientes com insuficiência hepática leve a moderada, a hidroxiureia deve ser utilizada com precaução nestes pacientes (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.

A hidroxiureia pode causar dano fetal quando administrado a mulheres grávidas. Não há estudos adequados e bem controlados em mulheres grávidas. Se hidroxiureia for utilizada durante a gravidez ou se a paciente engravidar durante a terapia com hidroxiureia, 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 hidroxiureia.

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 (vide **REAÇÕES ADVERSAS**).

Uso pediátrico:

Existem dados limitados sobre a segurança e eficácia da hidroxiureia em crianças a partir dos 9 meses de idade portadoras de doença falciforme. O uso da hidroxiureia em crianças entre 9 a 24 meses de idade deve ficar restrito a casos especiais conforme o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Doença Falciforme.

Se o paciente pediátrico for incapaz de engolir cápsulas, o conteúdo da cápsula pode ser diluído em água para fracionamento de dose e ingestão imediata.

A segurança e a eficácia de hidroxiureia em crianças para as suas demais indicações não foram estabelecidas.

Administração segura e monitoramento:

Recomenda-se o acompanhamento contínuo do crescimento de crianças e adolescentes tratados. Os pacientes e/ou pais ou pessoa legalmente responsável devem ser capazes de seguir as instruções relativamente à administração deste medicamento, sua monitorização e cuidados.

Uso geriátrico:

Pacientes idosos podem ser mais sensíveis aos efeitos de hidroxiureia e podem necessitar regimes terapêuticos com dosagens mais baixas e monitorização mais frequente de toxicidade.

Efeito na capacidade de dirigir / operar máquinas:

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

Este medicamento não deve ser usado por pessoas com síndrome de má-absorção de glicose-galactose.

Atenção: contém lactose (tipo de açúcar) abaixo de 0,25g/cápsula dura.

Oriente seu paciente quanto à quantidade do medicamento que deve ser utilizada, pois o uso acima do recomendado na bula pode causar nefropatia aguda e insuficiência renal.

Contém os corantes vermelho de eritrosina dissódica, azul brilhante, vermelho allura 129, amarelo crepúsculo e dióxido de titânio.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Não foram realizados estudos de interação específicos com a hidroxiureia

Foram referidos casos de pancreatite e hepatotoxicidade potencialmente fatais bem como neuropatia periférica grave em pacientes infectados com HIV que receberam hidroxiureia em combinação com medicamentos antirretrovirais de primeira geração, particularmente didanosina e estavudina. Os pacientes tratados com hidroxiureia em combinação com didanosina, estavudina e indinavir apresentaram uma diminuição média de células CD4 de aproximadamente 100/mm³.

A utilização concomitante de hidroxiureia e outros medicamentos mielossupressivos ou radioterapia pode aumentar a perda de medula óssea, as perturbações gastrintestinais ou as mucosites. Um eritema provocado pela radioterapia pode ser agravado pela hidroxiureia.

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.

Vacinação:

O uso concomitante de hidroxiureia 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 hidroxiureia. 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.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Armazenar em temperatura ambiente (de 15°C a 30°C). Proteger da luz e umidade.

Para preparações líquidas a validade após o preparo é de 30 dias.

O prazo de validade do medicamento a partir da data de fabricação é de 24 meses.

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. A hidroxiureia deve ser administrada por via oral.

A dose inicial é de 15 mg/kg/dia em dose única, e deverá ser aumentada 5 mg/kg a cada 4 semanas até atingir a dose máxima de 35 mg/kg/dia ou a ocorrência de toxicidade hematológica ou outros eventos adversos graves.

Enquanto o paciente responder à terapia, seja clinicamente, seja em termos hematológicos (por exemplo, aumento da hemoglobina F (HbF), volume corpuscular médio (VCM), diminuição na contagem de neutrófilos), a dose de **TEPEV® FF** (hidroxiureia) deve ser mantida.

Se o paciente não responder à terapia com a dose máxima de hidroxiureia (35 mg/kg de peso corporal/dia) administrada ao longo de um período de três a seis meses, deve-se considerar a descontinuação permanente de **TEPEV® FF** (hidroxiureia).

As cápsulas devem ser ingeridas por via oral em dose única diária. A dose ideal de hidroxiureia deve ser individualizada com titulação gradual e acompanhamento da evolução clínica e exames laboratoriais.

Parâmetros de toxicidade hematológica:

Se as contagens sanguíneas se situam dentro dos limites tóxicos, a terapêutica com **TEPEV® FF** (hidroxiureia) deve ser temporariamente suspensa até as contagens sanguíneas terem recuperado. A recuperação hematológica ocorre geralmente no prazo de duas semanas. O tratamento poderá então ser retomado com uma dose reduzida. A dose de **TEPEV® FF** (hidroxiureia) poderá, em seguida, voltar a ser aumentada sob condições de monitorização hematológica rigorosa. Uma dose que produza toxicidade hematológica não deve ser tentada mais do que duas vezes. O limite tóxico pode ser caracterizado pela obtenção dos seguintes resultados nas análises sanguíneas: Neutrófilos < 2.000/mm³; Plaquetas < 80.000/mm³; Hemoglobina < 4,5 g/dl; Reticulócitos < 80.000/mm³, se a concentração de hemoglobina < 9 g/dl (vide **ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**).

Insuficiência renal

Uma vez que a excreção renal constitui uma das principais vias de eliminação, deve-se considerar a redução da dosagem de **TEPEV® FF** (hidroxiureia) em pacientes com comprometimento renal. Em pacientes cuja depuração de creatinina é ≤ 60 ml/min, a dose inicial de **TEPEV® FF** (hidroxiureia) deve ser reduzida em 50%. Recomenda-se uma monitorização rigorosa dos parâmetros sanguíneos nestes pacientes. (ver **5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES** e **3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS**). **TEPEV® FF** (hidroxiureia) é contraindicado em pacientes com insuficiência renal grave (depuração de creatinina < 30 mL/min) (ver **3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS**, **4. CONTRAINDICAÇÕES** e **5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**).

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.

TEPEV® FF (hidroxiureia) é contraindicado em pacientes com insuficiência hepática grave (ver **4. CONTRAINDICAÇÕES** e **5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**).

Crianças menores de 2 anos de idade:

Devido à escassez de dados a longo prazo sobre o tratamento com hidroxiureia em crianças com menos de 2 anos, não foi possível estabelecer regimes posológicos para esta faixa etária. O uso da hidroxiureia em crianças entre 9 a 24 meses de idade deve ficar restritos a casos especiais conforme o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Doença Falciforme.

Pacientes idosos

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

Terapia concomitante

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

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

Hidroxíureia deve ser administrada cuidadosamente em pacientes que tenham recebido recentemente radioterapia extensa ou quimioterapia com outros medicamentos citotóxicos (vide **ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES e REAÇÕES ADVERSAS**).

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.

Caso haja necessidade de titulação da dose para administração em crianças ou em paciente com dificuldade de deglutição, sendo a **hidroxíureia um fármaco citotóxico, recomenda-se fortemente que a manipulação da solução ocorra em Farmácias de Manipulação, seguindo as boas práticas de manipulação de preparações magistrais e oficiais.**

Orientações para Manipulação:

Dissolver o conteúdo da cápsula de 500 mg em 10mL água destilada ou filtrada (de acordo com a posologia indicada), obtendo a concentração de 50 mg/mL, conforme orientações abaixo:

1. Colocar uma toalha de papel descartável úmida em uma superfície plana onde as cápsulas serão manipuladas;
2. Lavar e secar as mãos antes de manusear as cápsulas de **TEPEV® FF**;
3. Verificar a dose prescrita, caso haja necessidade de mais de uma cápsula para obter a dose prescrita;
4. Colocar luvas descartáveis estéreis, sem talco e de punho longo, máscara descartável, e roupa com manga longa para que não haja risco de contato com a pele;
5. Retirar a quantidade de cápsulas do blíster suficiente para o preparo da solução;
6. Usar os dedos indicador e polegar para segurar cada extremidade da cápsula de **TEPEV® FF**;
7. Enquanto segurar as extremidades da cápsula de **TEPEV® FF**, cuidadosamente abrir a cápsula; se o pó se esparramar, deve ser imediatamente limpo com uma toalha úmida descartável e descartado em um recipiente fechado, como um saco plástico, assim como as cápsulas vazias. A hidroxíureia deve ser mantida longe do alcance das crianças e de animais de estimação.
8. Transferir o conteúdo da cápsula em um frasco e completar com a quantidade suficiente para o preparo da solução na concentração, conforme orientação médica.

Deve-se ter cuidado ao retirar o conteúdo da cápsula para que este não entre em contato com pele e mucosas nem seja inalado o pó ao abrir a cápsula. Pessoas que não estejam utilizando hidroxíureia não devem ser expostas a este medicamento.

9. Jogar fora a toalha de papel descartável úmida no lixo. Retirar as luvas, máscara descartáveis e jogar no lixo. Ao final lavar as mãos.

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 potencialmente tóxico e que deve ser manipulado com cuidado.

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

Mulheres grávidas, planejando engravidar ou amamentando não devem manipular hidroxíureia.

Este medicamento não deve ser mastigado.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Anemia Falciforme

Em pacientes tratados para anemia falciforme no Estudo Multicêntrico de Hidroxiureia na Anemia Falciforme,¹ as reações adversas mais comuns foram hematológicas, com neutropenia e baixos níveis de reticulócitos e plaquetas, necessitando de interrupção temporária em quase todos os pacientes. A recuperação hematológica geralmente ocorreu em duas semanas.

Eventos não hematológicos que possivelmente foram associados ao tratamento incluem perda de cabelo, erupção cutânea, febre, distúrbios gastrointestinais, ganho de peso, sangramento e infecção por parvovírus B-19; no entanto, esses eventos não hematológicos ocorreram com frequências semelhantes nos grupos de tratamento com hidroxiureia e placebo. Melaníquia também foi relatada.

Outras indicações:

Eventos adversos associados ao uso de hidroxiureia no tratamento de doenças neoplásica incluem:

Hematológicas

Depressão da medula óssea (leucopenia, anemia e trombocitopenia). Anemia hemolítica (vide **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 hidroxiureia. Alopecia ocorre raramente. Câncer de pele também foi raramente observado.

Vasculite cutânea, incluindo ulcerações decorrentes da vasculite cutânea e gangrena, ocorreram em pacientes com distúrbios mieloproliferativos durante a terapia com hidroxiureia. A vasculite cutânea foi relatada mais frequentemente em pacientes com um histórico de, ou recebendo, terapia concomitante com interferon (vide **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.

As reações adversas ao medicamento listadas na tabela a seguir são apresentadas por classe de órgão de sistema (SOC) e categorias de frequência, definida usando a convenção a seguir:

- **Muito comum** > 1/10
- **Comum** >1/100 e < 1/10
- **Incomum** (> 0,1% e < 1%)
- **Rara** > 1/10.000 e < 1.000
- **Muito rara** < 1/10.000
- **Desconhecida**: Não pode ser estimada a partir dos dados disponíveis.

Classificação Órgão-Sistema	Frequência	Eventos adversos
Desordens hematológicas	Muito comum	Neutropenia e baixos níveis de reticulócitos e plaquetas
	Não conhecido	Sangramento
Desordens do sistema reprodutivo e mama	Muito comum	Azoospermia, oligospermia
Infecções e infestações	Rara	Gangrena
	Não conhecido	Infecção por parvovírus B-19
Neoplasias benignas e malignas (incluindo cistos e pólipos)	Comum	Câncer de pele
Desordens do sangue e sistema linfático	Muito comum	Falência da medula óssea, diminuição de linfócitos CD4, leucopenia, trombocitopenia, anemia
Desordens do Metabolismo e Nutrição	Muito comum	Anorexia
	Não conhecido	Ganho de peso
Desordens do sistema nervoso	Comum	Convulsão, tontura, neuropatia periférica, sonolência, dor de cabeça
Desordens respiratórias, torácicas e do mediastino	Comum	Fibrose pulmonar, infiltração nos pulmões, dispneia
	Não conhecida	Doença pulmonar intersticial, pneumonite, alveolite, alveolite alérgica, tosse
Desordens gastrintestinais	Muito comum	Pancreatite ¹ , náusea, vômito, diarreia, estomatite, constipação, mucosite, desconforto estomacal, dispepsia (dificuldade de digestão)
Desordens hepatobiliares	Comum	Hepatotoxicidade ¹ , aumento das enzimas hepáticas, colestase, hepatite
Desordens musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	Não conhecida	Lúpus eritematoso sistêmico
Desordens do tecido subcutâneo e pele	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, lúpus eritematoso cutâneo
Desordens renais e urinárias	Muito comum	Disúria aumento de creatinina no sangue, aumento de ureia no sangue, aumento de ácido úrico no sangue
Desordens gerais e condições de administração local	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.

Atenção: este produto é um medicamento que possui nova indicação terapêutica no país e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, notifique os eventos adversos pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

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 pacientes com doença falciforme, foi relatada depressão severa da medula óssea em casos isolados de superdosagem com hidroxiureia entre 2 e 10 vezes a dose prescrita (até 8,57 vezes a dose máxima recomendada de 35 mg/kg de peso corpóreo/dia). Recomenda-se a monitorização de contagens sanguíneas durante várias semanas após a superdose, uma vez que a recuperação poderá demorar.

O tratamento da superdose consiste na realização de uma lavagem gástrica, seguida de tratamento sintomático e controle da função da medula óssea.

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

III. DIZERES LEGAIS

Registro: 1.0235.1415

Registrado e produzido por: **EMS S/A.**
Rodovia 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

SAC - 0800-019 19 14

Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 12/12/2025.



bula-prof-699598-EMS-v1

Histórico de alteração para bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
28/11/2023	1333135/23-8	10458 - MEDICAMENTO NOVO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	01/07/2021	2550086/21-4	1457 - MEDICAMENTO NOVO - Registro de Indicação Terapêutica Nova no País	03/10/2022	Submissão eletrônica para disponibilização do texto de bula no Bulário eletrônico da ANVISA.	VP / VPS	Cápsula dura de 500 mg. Embalagem contendo frascos ou blisters de 100, 150 e 200* unidades. *Embalagem hospitalar.
-	-	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 4. CONTRAINDICAÇÕES 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES	VP VPS	Cápsula dura de 500 mg. Embalagem contendo frascos ou blisters de 100, 150 e 200* unidades. *Embalagem hospitalar.