



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
1983/2023 - 40 AÑOS DE DEMOCRACIA

Disposición

Número:

Referencia: EX-2022-140151364-APN-DGA#ANMAT

VISTO el EX-2022-140151364-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma LABORATORIOS VARIFARMA S.A. solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada HIDROXIUREA VARIFARMA / HIDROXIUREA, Forma Farmacéutica y Concentración: CAPSULAS / HIDROXIUREA 500 mg; aprobada por Certificado N° 53.601.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición N°: 5904/96 y Circular N° 4/13.

Que la Dirección de Investigación Clínica y Gestión del Registro de Medicamentos ha tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1490/92 y sus modificatorios.

Por ello:

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º. – Autorízase a la firma LABORATORIOS VARIFARMA S.A. propietaria de la Especialidad Medicinal denominada HIDROXIUREA VARIFARMA / HIDROXIUREA, Forma Farmacéutica y Concentración: CAPSULAS / HIDROXIUREA 500 mg; el nuevo proyecto de prospecto obrante en el documento IF-2023-51441602-APN-DERM#ANMAT e información para el paciente obrante en el documento IF-2023-51441695-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2º. – Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 53.601, cuando el mismo se presente acompañado de la presente Disposición.

ARTICULO 3º. - Regístrese; por el Departamento de Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente Disposición y prospectos e información para el paciente. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

EX-2022-140151364-APN-DGA#ANMAT

Js

ab

Digitally signed by GARAY Valéria Teresa
Date: 2023.05.25 19:07:39 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2023.05.25 19:07:42 -03:00

INFORMACIÓN AL PACIENTE

HIDROXIUREA VARIFARMA

Hidroxiurea 500 mg

Cápsulas

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar este medicamento porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto. Puede que necesite leerlo otra vez.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarlos.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto

1. Qué es HIDROXIUREA VARIFARMA y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar HIDROXIUREA VARIFARMA
3. Cómo tomar HIDROXIUREA VARIFARMA
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de HIDROXIUREA VARIFARMA
6. Información adicional

1. Qué es HIDROXIUREA VARIFARMA y para qué se utiliza

HIDROXIUREA VARIFARMA contiene hidroxiurea, un compuesto perteneciente a un grupo de medicamentos llamados antimetabolitos, indicado en el tratamiento de ciertas enfermedades proliferativas de la médula ósea (ej. policitemia vera, trombocitemia esencial), y como tratamiento de soporte en determinadas enfermedades de cuello uterino, cabeza y cuello.

Recuerde: HIDROXIUREA VARIFARMA se administra sólo bajo la estricta supervisión de un médico oncólogo. Ha sido prescrita solamente para su problema médico.

2. Qué necesita saber antes de utilizar HIDROXIUREA VARIFARMA

No tome HIDROXIUREA VARIFARMA

- Si alguna vez ha tenido una reacción alérgica o inusual a hidroxiurea o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).
- Si está embarazada, intenta tener hijos o se encuentra en el periodo de lactancia.
- Si tiene un número reducido de glóbulos blancos (leucopenia), de plaquetas (trombocitopenia) o de glóbulos rojos (anemia grave).

- Si ha sufrido o sufre úlceras cutáneas o debidas a la inflamación de vasos sanguíneos (vasculitis).

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico antes de utilizar HIDROXIUREA VARIFARMA

Cuando esté tomando este medicamento, es posible que el médico le aconseje beber más líquidos para asegurar una diuresis (eliminación de orina) adecuada.

Tomar hidroxurea puede reducir temporalmente el número de glóbulos blancos (leucocitos) en la sangre, lo que aumenta la posibilidad de infecciones. También puede disminuir el número de plaquetas, que son las células que se requieren para la coagulación de la sangre, y el número de glóbulos rojos. En estos casos se deben tomar algunas precauciones, especialmente cuando el recuento de células sanguíneas es bajo, para reducir el riesgo de infección o hemorragia. No debe iniciarse el tratamiento con hidroxurea si la función de la médula ósea está deprimida. La anemia grave debe corregirse antes de iniciar el tratamiento con hidroxurea.

La determinación de hemoglobina y recuentos de leucocitos y plaquetas deben realizarse al menos una vez a la semana durante el tratamiento con hidroxurea. Si el recuento de leucocitos o de plaquetas es demasiado bajo, el tratamiento deberá interrumpirse hasta recuperar los valores normales. En caso de aparición de anemia, incluso si es grave, ésta puede tratarse sin interrumpir el tratamiento con hidroxurea.

En caso de que las pruebas de laboratorio determinen que existe anemia hemolítica (trastorno de la sangre en el que los glóbulos rojos se destruyen más rápido de lo que son producidos), su médico suspenderá el tratamiento con HIDROXIUREA VARIFARMA.

La administración de este medicamento durante un tiempo prolongado podría agravar las lesiones en la piel producidas por enfermedades arteriales o venosas, como la diabetes, la hipertensión, o la vasculitis (inflamación de las arterias). La propia hidroxurea puede provocar la aparición de úlceras en la piel, especialmente en las piernas.

HIDROXIUREA Si usted ya ha recibido alguna vez o está recibiendo tratamiento con rayos X o medicinas que actúen sobre el crecimiento de las células, la administración de HIDROXIUREA se realizará con precaución debido a la posible aparición de efectos adversos.

En particular, los efectos de tipo úlceras cutáneas fueron notificados más frecuentemente en pacientes tratados con HIDROXIUREA y que también estaban recibiendo o habían recibido previamente tratamiento con interferón alfa. En algunos de estos casos, las úlceras en los dedos pueden empeorar hasta la aparición de gangrena. Si su médico considera que puede haber un riesgo de que esto ocurra, puede ser un motivo para que decida suspenderle este tratamiento.

Si tiene insuficiencia hepática, si bien no hay datos que justifiquen realizar un ajuste de la dosis del medicamento, es recomendable realizar un seguimiento estrecho de los parámetros sanguíneos.

Si tiene insuficiencia renal grave, la eliminación de HIDROXIUREA se realizará más lentamente, por lo que la dosis de este medicamento deberá reducirse, siendo además recomendable realizar un seguimiento estrecho de los parámetros sanguíneos.

La HIDROXIUREA puede alterar los resultados de la urea, ácido úrico y ácido láctico en sus análisis de sangre.

Se ha comunicado cáncer de piel en pacientes que recibían HIDROXIUREA por un periodo prolongado. Se debe proteger la piel del sol y revisar la piel con frecuencia durante el tratamiento con HIDROXIUREA y después de finalizar el tratamiento. El médico también le revisará la piel durante sus visitas de control habituales.

Niños y adolescentes

No se ha establecido la seguridad y eficacia de HIDROXIUREA en niños y adolescentes.

Otros medicamentos e HIDROXIUREA VARIFARMA

Informe a su médico si está tomando, ha tomado recientemente o pudiera tener que tomar cualquier otro medicamento.

En caso de estar en tratamiento con medicamentos utilizados en el tratamiento de la gota (uricosúricos), consulte a su médico.

Informe a su médico en caso de tener que utilizar una vacuna de virus vivos durante el tratamiento con HIDROXIUREA.

Embarazo, lactancia y fertilidad

Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico antes de utilizar este medicamento. Se recomienda a las mujeres en edad fértil que eviten quedar embarazadas si están en tratamiento con HIDROXIUREA VARIFARMA y que informen a su médico de inmediato si esto ocurriera.

HIDROXIUREA puede causar daño en el feto, si se administra a mujeres embarazadas. Se recomienda a las pacientes que utilicen métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento y durante al menos 6 meses después del tratamiento. También puede producir daño en el feto, si es el hombre el que está en tratamiento en el momento de la concepción. Se recomienda que los hombres en tratamiento con HIDROXIUREA, utilicen métodos anticonceptivos seguros durante el tratamiento y al menos 1 año después del tratamiento.

HIDROXIUREA se excreta en la leche materna. Debido a las potenciales reacciones adversas graves de HIDROXIUREA sobre el lactante, se deberá decidir entre interrumpir el tratamiento con HIDROXIUREA VARIFARMA, o interrumpir la lactancia, teniendo en cuenta la importancia que el tratamiento tiene para la madre.

Se han observado alteraciones en la calidad del semen (ausencia o baja cantidad de espermatozoides), en ocasiones reversible. Los hombres deberán informarse sobre la posibilidad de conservar el semen antes de iniciar el tratamiento con HIDROXIUREA.

Conducción y uso de máquinas

No conduzca ni maneje máquinas, ya que HIDROXIUREA VARIFARMA puede hacerle sentir somnoliento.

HIDROXIUREA VARIFARMA contiene lactosa

Este medicamento contiene lactosa. Si su médico le ha indicado que padece una intolerancia a ciertos azúcares, consulte con él antes de tomar este medicamento.

3. Como utilizar HIDROXIUREA VARIFARMA

Tome HIDROXIUREA VARIFARMA solamente como lo indica su médico. En caso de duda, consulte nuevamente a su médico.

Recuerde tomar su medicación.

La dosis diaria de HIDROXIUREA VARIFARMA será determinada en función de su peso y de las características individuales de su enfermedad. Siga atentamente estas recomendaciones y no modifique usted mismo la dosis. Su médico le indicará la duración de su tratamiento con HIDROXIUREA VARIFARMA. No suspenda el tratamiento sin consultar antes con su médico.

La dosis recomendada es:

Adultos: Generalmente se administrará una dosis única diaria, pero esta pauta estará sujeta a los cambios que el médico considere oportunos en cada caso.

Ancianos: Los pacientes ancianos pueden ser más sensibles a los efectos de HIDROXIUREA por lo que pueden precisar una reducción de la dosis.

Insuficiencia renal: Debido a que HIDROXIUREA VARIFARMA se elimina principalmente por orina, la determinación de la dosis óptima requiere una vigilancia periódica de los parámetros en sangre y orina. Deberá disminuirse la dosis en estos pacientes.

Todas las modificaciones y control de la dosis se deben realizar bajo supervisión médica.

HIDROXIUREA VARIFARMA se toma por la boca. Si no puede tragar la cápsula o si así lo prefiere, el contenido de la misma puede dispersarse en un vaso de agua y tomarse inmediatamente. Es normal que ciertas partículas del polvo no se disuelvan y queden en la superficie. Deben tomarse precauciones para evitar el contacto del polvo con la piel y las mucosas, evitando en todo momento respirar el polvo una vez abierta la cápsula. Se deben llevar guantes desechables, y lavarse las manos antes y después del contacto con las cápsulas o el blíster. En caso de que el polvo de la cápsula se derrame, deberá limpiarse inmediatamente con una toalla húmeda y desecharse, al igual que la cápsula vacía, en un contenedor cerrado, tal como una bolsa de plástico. Este medicamento, particularmente las cápsulas abiertas, debe mantenerse fuera del alcance y de la vista de los niños y animales domésticos.

HIDROXIUREA VARIFARMA a veces se administra con otros medicamentos. Si usted está usando una combinación de ellos, tome cada uno a su debido tiempo y no los mezcle. Su médico puede ayudarlo a realizar un plan para tomar cada medicamento a su debido tiempo.

Si toma más HIDROXIUREA VARIFARMA del que debe

Si usted ha tomado más HIDROXIUREA VARIFARMA de lo que debe, consulte inmediatamente a su médico.

Válido para Argentina: Ante la eventualidad de una sobredosificación o ingestión accidental concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

Hospital de Niños "Dr. Ricardo Gutiérrez". Unidad de Toxicología 0800-444-8694 (TOXI)

Hospital Posadas. Centro Nacional de Intoxicaciones 0800-333-0160

Hospital de Agudos "J. A. Fernández". División de Toxicología (011) 4808-2655/4801-7767

Hospital de Niños "Dr. Pedro de Elizalde". Unidad de Toxicología (011) 4300-2115/4362-6063 int 6217

Si olvidó tomar HIDROXIUREA VARIFARMA

Si se olvida una de las dosis, consulte con su médico. Si usted vomita inmediatamente después de la toma, consulte con su médico; él le dirá si debe tomar una nueva dosis o esperar a la próxima. No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Se han notificado las siguientes reacciones adversas: reducción temporal del número de glóbulos blancos, rojos o plaquetas en la sangre (leucopenia, anemia, trombocitopenia y anemia hemolítica), llagas en la boca y labios, pérdida del apetito, náuseas, vómitos, diarrea, estreñimiento, erupción en la piel, enrojecimiento en la piel y cara, y úlceras debidas a la inflamación de vasos sanguíneos (ulceraciones vasculitis).

En algunos pacientes tras varios años de tratamiento de mantenimiento diario a largo plazo con hidroxiurea, se ha observado oscurecimiento de la piel (hiperpigmentación), cambio de color (pigmentación) de las uñas, enrojecimiento de la piel, adelgazamiento de la piel (atrofia cutánea) y de las uñas, descamación de la piel, lesiones de la piel violáceas y ulceraciones que pueden evolucionar a gangrena.

En raras ocasiones, se ha observado pérdida de pelo y cáncer de piel.

También se ha descrito somnolencia y alteraciones en el riñón (aumento del nivel de ácido úrico, urea y creatinina). Excepcionalmente, se presentan dolores de cabeza, mareos, desorientación, alucinaciones, convulsiones y disuria (dificultad o sensación dolorosa al momento de orinar).

Se han descrito reacciones de hipersensibilidad.

En algunos casos se ha notificado fiebre alta (mayor a 39°C) inducida por este medicamento, de forma concurrente con manifestaciones gastrointestinales, pulmonares, musculoesqueléticas, hepatobiliares, dermatológicas o cardiovasculares, que han requerido hospitalización. Normalmente ocurrieron dentro de las 6 semanas del inicio del tratamiento y se resolvieron rápidamente después de discontinuar el tratamiento con hidroxiurea. Tras la re-administración, la fiebre aparecía de nuevo en 24 horas.

También se han notificado: fiebre, escalofríos, malestar, debilidad, ausencia o baja cantidad de espermatozoides en el semen, alteración del hígado (aumento del nivel de las enzimas hepáticas), colestasis, hepatitis, síndrome de lisis tumoral (complicación metabólica debida a la descomposición de las células cancerosas), inflamación de la piel que causa placas rojas y escamosas y que posiblemente se presente junto con dolor en las articulaciones. En raras ocasiones, se han comunicado reacciones pulmonares agudas.

Consulte a su médico inmediatamente si tiene síntomas como:

- Fiebre, tos o problemas respiratorios; esto podría ser signo de una enfermedad pulmonar grave (frecuencia no conocida).

Las reacciones adversas observadas cuando se administra hidroxiurea junto con radioterapia son del mismo tipo que las observadas cuando se administra hidroxiurea solamente. Estas reacciones adversas incluyen principalmente: descenso del número de glóbulos rojos y blancos (anemia y leucopenia) e irritación en el estómago. La mayoría de los pacientes que han recibido hidroxiurea junto con radioterapia han padecido un descenso de glóbulos blancos (leucopenia). Raramente, y solo en casos de un grave descenso de los glóbulos blancos (leucopenia grave), se ha producido un descenso de plaquetas. Hidroxiurea puede potenciar algunas reacciones adversas normalmente asociadas a la radioterapia, como dolor de estómago e inflamación de las mucosas (revestimiento interior de algunos órganos y cavidades del cuerpo como la nariz, la boca, los pulmones y el estómago).

Aunque la radioterapia como tratamiento único produce las mismas reacciones adversas que la hidroxiurea, la terapia combinada puede dar lugar a un incremento en la frecuencia y la gravedad de estas reacciones adversas.

Si usted nota algún otro efecto adverso, consulte con su médico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto.

Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT:

<http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/notificanos/pacientes> o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234.

5. Conservación de HIDROXIUREA VARIFARMA

- Mantener fuera del alcance de los niños
- Conservar a temperatura ambiente desde 15°C hasta 30°C. Conservar en el embalaje original.
- Proteger de la luz y de la humedad.
- No guardar medicinas en el botiquín del baño, ya que el calor y la humedad pueden causar deterioro en el mismo. No guarde medicamentos vencidos, ni por más tiempo de lo necesario.

6. Información adicional

Composición de HIDROXIUREA VARIFARMA

- El principio activo es hidroxiurea. Cada cápsula dura contiene 500 mg de hidroxiurea.
- Los demás componentes son: ácido cítrico, Fosfato dibásico de sodio anhidro, estearato de Magnesio, lactosa.

Instrucciones de manipulación

La manipulación de un agente citostático por personal sanitario requiere tomar precauciones para garantizar la protección del manipulador y su área de trabajo. Debe informarse a los pacientes que opten por dispersar el contenido de las cápsulas en agua que deben manejar el medicamento con cuidado. Deben tomarse precauciones para evitar el contacto del polvo con la piel y las mucosas, incluyendo la

inhalación del polvo una vez abierta la cápsula. Las personas que no estén tomando hidroxiurea no deberán exponerse al medicamento. Para disminuir el riesgo de exposición, llevar guantes desechables cuando se manipule hidroxiurea o blísteres conteniendo hidroxiurea. Cualquier persona que manipule hidroxiurea deberá lavarse las manos antes y después del contacto con las cápsulas o el blíster. En caso de que el polvo de la cápsula se derrame, deberá limpiarse inmediatamente con una toalla húmeda y desecharse, al igual que la cápsula vacía, en un contenedor cerrado, tal como una bolsa de plástico. Cualquier contenedor roto debe ser tratado con las mismas precauciones y consideraciones que los residuos contaminados. Los residuos contaminados deben incinerarse en contenedores apropiados, rígidos y convenientemente rotulados.

Este medicamento, particularmente las cápsulas abiertas, debe mantenerse fuera del alcance y de la vista de los niños y animales domésticos. Las mujeres embarazadas tienen que evitar la manipulación de este medicamento.

Como sucede con todos los fármacos citostáticos, el tratamiento con hidroxiurea debe instaurarse por un médico especialista y manipularse con precaución, en condiciones de asepsia.

Para minimizar el riesgo de exposición dérmica, llevar siempre guantes impermeables cuando se manipulen blísteres que contengan cápsulas de hidroxiurea. Esto incluye todas las actividades de manipulación en clínicas, farmacias, almacenes e instalaciones de asistencia sanitaria domiciliaria, incluyendo las realizadas durante el desempaqueado y la inspección, el transporte dentro de una instalación, y la preparación y administración de la dosis.

Si hidroxiurea entra en contacto con la piel o con las membranas mucosas, lavar inmediata y abundantemente con agua.

Deberán tenerse en cuenta las normas de correcta manipulación y desecho de los fármacos antineoplásicos.

MANTENER LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

“Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT: <http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/notificanos/pacientes> o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234”

MEDICAMENTO AUTORIZADO POR EL MINISTERIO DE SALUD.
CERTIFICADO N° 53.601

Elaborado en:

Laboratorio Varifarma S.A.

Ernesto de las Carreras 2469 - B1643AVK

Beccar - Buenos Aires - Argentina

Dirección Técnica: Silvina A. Gosis. Farmacéutica

Fecha de última revisión: Marzo 2023



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
1983/2023 - 40 AÑOS DE DEMOCRACIA

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2022-140151364 INF PTE

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 7 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2023.05.08 08:33:53 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2023.05.08 08:33:54 -03:00

PROYECTO DE PROSPECTO

HIROXIUREA VARIFARMA

HIDROXIUREA 500 mg

CÁPSULAS

Industria Argentina

Venta Bajo Receta Archivada

FÓRMULA CUALICUANTITATIVA:

Cada cápsula de 500 mg contiene:

Hidroxiurea	500.0 mg
Ácido Cítrico	5.0 mg
Fosfato dibásico de sodio anhidro	20.0 mg
Estearato de Magnesio	8.0 mg
lactosa	272.0 mg

PRESENTACIONES:

HIDROXIUREA 500 mg se presenta en envases por:
HIDROXIUREA cápsulas orales 500 mg x 5 cápsulas
HIDROXIUREA cápsulas orales 500 mg x 10 cápsulas
HIDROXIUREA cápsulas orales 500 mg x 20 cápsulas
HIDROXIUREA cápsulas orales 500 mg x 30 cápsulas
HIDROXIUREA cápsulas orales 500 mg x 50 cápsulas
HIDROXIUREA cápsulas orales 500 mg x 100 cápsulas (Hospitalario)
HIDROXIUREA cápsulas orales 500 mg x 250 cápsulas (Hospitalario)
HIDROXIUREA cápsulas orales 500 mg x 500 cápsulas (Hospitalario)

Información para el médico:

HIDROXIUREA, cápsulas orales de 500 mg

ACCIÓN TERAPÉUTICA:

Grupo farmacoterapéutico: agentes antineoplásicos.

Código ATC: L01XX05.

FARMACOLOGÍA - FARMACOCINÉTICA

Mecanismos de Acción:

Hidroxiurea es un citostático antineoplásico activo por vía oral. El mecanismo exacto de la actividad antineoplásica es desconocido, pero se piensa que interfiere con la síntesis del ADN, actuando como un inhibidor de la ribonucleótido reductasa, sin efecto sobre la síntesis del ARN o proteínas.

Se han postulado tres mecanismos para explicar el aumento de la efectividad de hidroxiurea en combinación con la radioterapia en carcinomas de cabeza y cuello de células escamosas (epidermoides). Estudios *in vitro* con células de hámster chino sugieren que hidroxiurea es letal

para las células normalmente radio resistentes en el estadio S. Estos estudios sugieren también que mantiene otras células del ciclo celular en el estadio G1 o previo a la síntesis del ADN, donde son más susceptibles a los efectos de la radiación. El tercer mecanismo de acción ha sido teorizado sobre la base de estudios *in vitro* con células HeLa. Al parecer, por medio de la inhibición de la síntesis del ADN, hidroxurea dificulta el proceso normal de reparación de las células dañadas por radiación, aunque todavía viables, disminuyendo su tasa de supervivencia; sin que la síntesis del ARN ni de las proteínas se vea alterada.

Absorción: se absorbe rápidamente tras su administración oral. Los picos de niveles plasmáticos se alcanzan en 1 - 4 horas tras una dosis oral. No hay datos sobre el efecto de los alimentos sobre la absorción de hidroxurea.

Distribución: se distribuye rápida y ampliamente en el organismo con un volumen de distribución estimado de aproximadamente el agua corporal total. Hidroxurea se concentra en los leucocitos y en los eritrocitos y atraviesa la barrera hematoencefálica.

Metabolismo: hasta un 50% de la dosis administrada sufre conversión a través de una ruta metabólica que no está completamente caracterizada. Una ruta es probablemente el metabolismo hepático saturable. Otra ruta menor puede ser la degradación a ácido acetohidroxámico por la ureasa encontrada en las bacterias intestinales.

Excreción: la excreción de hidroxurea en humanos se realiza probablemente mediante un proceso renal de primer orden. En adultos con neoplasias malignas, la recuperación urinaria media de hidroxurea fue de un 30-55% de la dosis administrada.

Linealidad/No linealidad

Al aumentar las dosis se ha observado un aumento desproporcionado de las concentraciones plasmáticas medias y del área bajo la curva (ABC).

Poblaciones especiales:

No hay información sobre posibles diferencias farmacocinéticas relacionadas con la edad, el sexo o la raza. Tampoco hay datos farmacocinéticos en pacientes pediátricos.

Insuficiencia renal:

Ya que la excreción renal es la vía de eliminación, debe considerarse una reducción de la dosis en esta población. En pacientes adultos con anemia drepanocítica (falciforme) se ha realizado un estudio abierto, multicéntrico, a dosis única, no aleatorio, para evaluar la influencia de la función renal sobre la farmacocinética de hidroxurea. Los pacientes del estudio con función renal normal (aclaramiento de creatinina > 80 ml/min), insuficiencia leve (aclaramiento de creatinina 50-80 ml/min) o grave (aclaramiento de creatinina < 30 ml/min), recibieron una dosis única de hidroxurea de 15 mg/kg, utilizando combinaciones de cápsulas de 200 mg, 300 mg o 400 mg. Los pacientes con enfermedad renal terminal (ESRD, por sus siglas en inglés) recibieron dos dosis de 15 mg/kg separados por 7 días; la primera tras una sesión de hemodiálisis de 4 horas y la segunda antes de la hemodiálisis. En este estudio, la exposición media (ABC) en los pacientes en los que el aclaramiento de creatinina fue < 60 ml/min (o ESRD) fue aproximadamente un 64% superior que en los pacientes con función renal normal. Estos resultados sugieren una reducción de la dosis inicial de hidroxurea cuando se utiliza para tratar a pacientes con insuficiencia renal.

Aclaramiento de creatinina (ml/min)	Dosis inicial recomendada de hidroxiurea (mg/kg diarios)
≥ 60 o ERSD*	15
< 60 o ERSD*	7,5

* En los pacientes con ESRD, la dosis de hidroxiurea debe administrarse después de la hemodiálisis.

INDICACIONES:

- *Síndromes mieloproliferativos:*
 1. Leucemia mieloidea crónica y síndromes relacionados (en fase de pretratamiento, cuando sea necesario obtener un rápido descenso de la leucocitosis y como tratamiento paliativo en casos resistentes o que no toleran otras alternativas terapéuticas).
 2. Policitemia vera (poliglobulia primitiva), cuando la flebotomía sola no controla la enfermedad.
 3. Trombocitemia esencial.
 4. Esplenomegalia mieloide/mielofibrosa (mielofibrosis idiopática).
- *Tratamiento en combinación con radioterapia:*
 1. La administración concomitante de hidroxiurea con radioterapia está indicada en el tratamiento local del carcinoma de cérvix.
 2. La administración concomitante de hidroxiurea con radioterapia está indicada en el tratamiento local del carcinoma epidermoide (escamoso) primario de cabeza y cuello, excluyendo el labio.

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

La posología de hidroxiurea deberá establecerse con relación al peso actual o ideal de los pacientes, considerando siempre el menor de ambos.

La administración concomitante de hidroxiurea con otros agentes mielosupresores, puede requerir un ajuste de la dosis.

- *Síndromes mieloproliferativos:*
 1. Leucemia mieloide crónica
 - Dosis de ataque: 30 a 60 mg/kg/24 horas
 - Dosis de mantenimiento: 15 a 30 mg/kg/24 horas
 2. Esplenomegalia mieloide/mielofibrosa (mielofibrosis idiopática).
 - 5 a 15 mg/kg/24 horas
 3. Trombocitemia esencial
 - Dosis de ataque: 25 a 50 mg/kg/24 horas
 - Dosis de mantenimiento: 10 a 20 mg/kg/24 horas
 4. Policitemia vera (poliglobulia primitiva)
 - Dosis de ataque: 15 a 20 mg/kg/24 horas
 - Dosis de mantenimiento: 10 mg/kg/24 horas
- *Tratamiento en combinación con radioterapia:*
 1. Carcinoma de cérvix (terapia concomitante con radioterapia)
 - Dosis recomendada: 80 mg/kg en dosis única cada tercer día

2. Carcinoma de cabeza y cuello (terapia concomitante con radioterapia)
 - Dosis recomendada: 80 mg/kg en dosis única cada tercer día

En la terapia concomitante con radioterapia, la administración de hidroxiurea debe iniciarse al menos siete días antes de iniciar la radioterapia, continuar durante la misma, así como indefinidamente después de ella. El paciente debe estar en todo momento bajo adecuada observación para detectar posibles reacciones adversas graves o inesperadas. La radioterapia debe administrarse a la dosis máxima que se considere apropiada para la situación terapéutica particular de cada paciente; cuando se administra hidroxiurea concomitantemente, normalmente no es necesario un ajuste en la dosis de radiación. El esquema de dosis intermitente ofrece la ventaja de una menor toxicidad (ej. depresión de la médula ósea). En pacientes con este tipo de esquema de dosis, en muy raras ocasiones ha sido necesario suspender la terapia por toxicidad.

Para determinar la efectividad antineoplásica de hidroxiurea, el periodo adecuado de prueba es de seis semanas. La terapia debe continuarse indefinidamente cuando exista una respuesta clínica significativa. Debe interrumpirse si el recuento de leucocitos disminuye por debajo de $2.500/\text{mm}^3$ o el recuento de plaquetas disminuye por debajo de $100.000/\text{mm}^3$. En estos casos, los recuentos deben realizarse nuevamente tres días después y reinstaurarse la terapia si se alcanzan los niveles normales. El efecto hematopoyético es, normalmente, inmediato. En la terapia concomitante con radioterapia si no se produce este efecto inmediato, la radioterapia debe ser interrumpida. Se recomienda precaución en la administración de hidroxiurea en pacientes que hayan recibido recientemente radioterapia extensiva o quimioterapia con otros agentes antineoplásicos.

Normalmente el dolor o malestar debido a la inflamación de las membranas mucosas en el lugar de la irradiación (mucositis) puede controlarse mediante la administración de anestésicos tópicos y analgésicos orales. Si la reacción es grave, la terapia con hidroxiurea puede interrumpirse temporalmente; si es extremadamente grave, puede posponerse además la radioterapia.

Las alteraciones gástricas graves consecuencia de la terapia combinada, como náuseas, vómitos y anorexia, pueden controlarse habitualmente interrumpiendo la administración de hidroxiurea.

Los pacientes que reciben hidroxiurea deben estar bajo la supervisión de un médico experimentado en quimioterapia para cáncer.

Si el paciente es incapaz de deglutir las cápsulas, o si así lo prefiere, el contenido de la misma puede dispersarse en un vaso de agua y tomarse inmediatamente. Es normal que algunos excipientes no solubles queden en la superficie.

Es importante asegurar la correcta hidratación sobre todo al inicio del tratamiento y procurar una diuresis abundante.

Población pediátrica:

La seguridad y eficacia de hidroxiurea no han sido establecidas en pacientes pediátricos.

Pacientes de edad avanzada

Los pacientes de edad avanzada pueden ser más sensibles a los efectos de hidroxiurea por lo que pueden precisar una reducción de la dosis.

Pacientes con Insuficiencia hepática

No hay datos que justifiquen un ajuste de dosis específico en este tipo de pacientes. Se recomienda una monitorización estrecha de los parámetros hematológicos.

Pacientes con Insuficiencia renal

Ya que hidroxiurea se elimina principalmente por vía renal, debe reducirse la dosis en pacientes con insuficiencia renal. También se recomienda una monitorización estrecha de los parámetros hematológicos.

CONTRAINDICACIONES

Depresión de la médula ósea como leucopenia (<2.500 leucocitos/ mm^3), trombocitopenia ($<100.000/\text{mm}^3$) o anemia grave.

Antecedente o presentación actual de úlceras cutáneas y/o úlceras vasculíticas asociadas con el uso de hidroxiurea o interferón alfa.

Embarazo y periodo de lactancia.

Hipersensibilidad a hidroxiurea o a cualquiera de los componentes de la formulación.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Si la función medular está deprimida, no debe iniciarse el tratamiento con hidroxiurea.

La anemia grave debe corregirse antes de iniciar el tratamiento con hidroxiurea.

Puede aparecer depresión de la médula ósea, siendo su principal y más frecuente manifestación la leucopenia. Con menor frecuencia se presentan trombocitopenia y anemia, que en raras ocasiones se manifiestan sin una leucopenia previa. La probabilidad de depresión de la médula ósea puede aumentar en pacientes que han recibido previamente radioterapia o agentes antineoplásicos citotóxicos; hidroxiurea deberá utilizarse con precaución en pacientes que previamente hayan recibido radioterapia o quimioterapia. La recuperación de la mielosupresión es rápida tras la interrupción de la terapia.

Se han notificado casos de anemia hemolítica en pacientes tratados con hidroxiurea para enfermedades mieloproliferativas. Los pacientes que desarrollen anemia persistente se deben realizar pruebas de laboratorio para detectar hemólisis. Si se confirma el diagnóstico de anemia hemolítica, se debe suspender el uso de hidroxiurea.

En pacientes con trastornos mieloproliferativos en tratamiento con hidroxiurea, han aparecido efectos tóxicos vasculítico-cutáneos incluyendo ulceraciones vasculíticas y gangrena.

Las úlceras se localizan en los pies y principalmente en las piernas y aparecen más frecuentemente en pacientes que tienen una enfermedad arterial o venosa concomitante. Este efecto suele aparecer en pacientes que llevan más de un año de tratamiento continuado con hidroxiurea y se calcula que afecta aproximadamente a un 9% de ellos. La aparición de gangrena es mucho menos frecuente.

Debido a las consecuencias clínicas potencialmente graves de las úlceras cutáneas notificadas en pacientes con enfermedad mieloproliferativa, en caso de que se desarrollen deberá interrumpirse la administración de hidroxiurea e iniciar según este indicado el uso de fármacos citorreductores alternativos.

La administración previa o simultánea de interferón con un agente quimioterápico como hidroxiurea puede aumentar potencialmente el riesgo de toxicidad. En particular, los efectos de tipo úlceras cutáneas fueron notificados más frecuentemente en pacientes tratados con

hidroxiurea y que también estaban recibiendo o habían recibido previamente tratamiento con interferón alfa. En estos casos, las úlceras, vasculíticas o no, y de localización más habitual en dedos, pueden evolucionar hasta la aparición de gangrena. Si los síntomas y signos progresan, será necesario suspender la administración de ambos fármacos e instituir un tratamiento médico adecuado.

Algunas enfermedades como diabetes mellitus, hipertensión arterial, lesiones vasculíticas o enfermedades vasculares previas se pueden considerar como factores de riesgo que pueden potenciar la aparición de úlceras cutáneas en este tipo de pacientes.

Debe considerarse el efecto radio-sensibilizante de hidroxiurea con la radioterapia.

Los pacientes que hayan recibido radioterapia previa, pueden sufrir una exacerbación del eritema postradiación.

Anomalías eritrocitarias: Desde el inicio del tratamiento es frecuente observar una eritropoyesis megaloblástica auto-limitante. El cambio morfológico es similar a la anemia perniciosa pero no está relacionado con un déficit de ácido fólico o de vitamina B12. La macrocitosis puede enmascarar el desarrollo incidental de un déficit de ácido fólico, por lo que se recomienda realizar determinaciones de ácido fólico en sangre de manera regular. Hidroxiurea puede también retrasar el aclaramiento del hierro plasmático y reducir la tasa de utilización de hierro por los eritrocitos, sin que aparentemente afecte al tiempo de supervivencia de los eritrocitos.

Trastornos respiratorios: Se ha comunicado enfermedad pulmonar intersticial, como fibrosis pulmonar, infiltración pulmonar, neumonitis y alveolitis/alveolitis alérgica en pacientes que recibían tratamiento para neoplasias mieloproliferativas, y puede estar asociada a desenlace mortal. Se debe vigilar atentamente, investigar y tratar a aquellos pacientes que presenten pirexia, tos, disnea u otros síntomas respiratorios. La suspensión inmediata de hidroxiurea y el tratamiento con corticoesteroides parece estar asociado a la resolución de los acontecimientos pulmonares.

En pacientes infectados por VIH que fueron tratados con hidroxiurea y didanosina, con o sin estavudina, se detectaron casos de pancreatitis mortal y no mortal. En pacientes infectados por VIH, tratados con hidroxiurea y medicamentos antirretrovirales, durante el seguimiento postcomercialización de seguridad del medicamento, se han encontrado casos de hepatotoxicidad y fallo hepático que en algunos casos terminó en muerte. Las alteraciones hepáticas mortales se detectaron con más frecuencia en los pacientes tratados con hidroxiurea, didanosina y estavudina, por lo que debe evitarse esta combinación de medicamentos. En pacientes infectados por VIH que fueron tratados con hidroxiurea en combinación con agentes antirretrovirales, incluyendo didanosina, con o sin estavudina, se detectaron casos de neuropatía periférica, en algunos casos grave.

Cuando se considere oportuno, deberá recomendarse a los pacientes la utilización de medidas anticonceptivas durante el tratamiento.

Se ha notificado leucemia secundaria en pacientes que habían recibido terapia prolongada con hidroxiurea para el tratamiento de síndromes mieloproliferativos como policitemia vera y trombocitopenia; no se ha establecido si este efecto es secundario a hidroxiurea o a la

enfermedad subyacente. Se ha comunicado cáncer de piel en pacientes que recibían hidroxiurea por un periodo prolongado. Se debe recomendar a los pacientes que se protejan la piel frente a la exposición solar. Además, los pacientes deben hacerse autoinspecciones de la piel durante y tras la suspensión del tratamiento con hidroxiurea y someterse a revisiones de neoplasias malignas secundarias durante las visitas de seguimiento de rutina.

Vigilancia de la diuresis: Debe informarse a los pacientes que mantengan una adecuada ingesta de líquidos. Es importante asegurar una diuresis abundante, sobre todo al inicio del tratamiento.

La terapia con hidroxiurea requiere un seguimiento minucioso. Al inicio y periódicamente durante el tratamiento, deberán realizarse recuentos hematológicos incluyendo, si es necesario, un examen de la médula ósea, y pruebas de función hepática y renal. La determinación de hemoglobina y recuentos de leucocitos y plaquetas deben realizarse al menos una vez a la semana durante el tratamiento con hidroxiurea. Si el recuento de leucocitos es menor de $2.500/\text{mm}^3$ o el recuento de plaquetas es menor de $100.000/\text{mm}^3$, deberá interrumpirse el tratamiento hasta recuperar los valores normales. En caso de aparición de anemia, incluso si es grave, ésta puede tratarse sin interrumpir la terapia con hidroxiurea.

Insuficiencia renal: hidroxiurea debe administrarse con precaución en pacientes con insuficiencia renal.

Población pediátrica: No se ha establecido la seguridad y eficacia de hidroxiurea en población pediátrica.

Población de edad avanzada: Los pacientes de edad avanzada pueden ser más sensibles a los efectos de hidroxiurea por lo que pueden precisar una reducción de la dosis.

Existen estudios *in vitro* que sugieren que se produce una interferencia analítica entre hidroxiurea y las enzimas utilizadas en la determinación de la urea, ácido úrico y ácido láctico (ureasa, uricasa y deshidrogenasa láctica), lo que puede dar resultados falsamente elevados de estos parámetros en los pacientes tratados con hidroxiurea.

El uso concomitante de hidroxiurea con una vacuna de virus vivo puede potenciar la replicación del virus de la vacuna y/o aumentar la reacción adversa del virus de la vacuna debido a que los mecanismos de defensa normales pueden ser suprimidos por hidroxiurea. La vacunación con una vacuna viva en un paciente en tratamiento con este medicamento puede resultar en una infección grave. La respuesta de los anticuerpos del paciente a las vacunas puede estar disminuida. Se debe evitar el uso de vacunas vivas y realizar una evaluación individual por parte de un especialista.

Advertencias sobre excipientes:

Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, deficiencia total de lactasa o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

Alteraciones de los valores de Laboratorio

Hidroxiurea puede elevar los niveles séricos de ácido úrico.

Existen estudios *in vitro* que sugieren que se produce una interferencia analítica entre hidroxiiurea y las enzimas utilizadas en la determinación de la urea, ácido úrico y ácido láctico (ureasa, uricasa y deshidrogenasa láctica), lo que puede dar resultados falsamente elevados de estos parámetros en los pacientes tratados con hidroxiiurea.

Carcinogenicidad/ mutagenicidad

Hidroxiiurea es claramente genotóxico y supuestamente un agente carcinógeno entre especies, lo que supone un riesgo de carcinogenicidad en humanos.

No se han realizado estudios a largo plazo para evaluar el potencial carcinogénico en animales. Hidroxiiurea administrada a dosis elevadas provoca aspermia en la rata. En el perro, se ha constatado también a dosis elevadas una supresión reversible de la espermatogénesis. Como todos los productos que actúan sobre la síntesis del ADN, hidroxiiurea podría ser potencialmente mutagénica, por lo que debe ser tenido en cuenta antes de administrar el fármaco a pacientes en edad fértil.

Fertilidad

Se ha observado azoospermia u oligospermia, en ocasiones reversibles, en hombres. Los pacientes varones deben ser informados sobre la posibilidad de conservar el esperma antes del inicio del tratamiento.

La hidroxiiurea puede ser genotóxica. Se aconseja que los hombres en tratamiento utilicen métodos anticonceptivos seguros durante el tratamiento y al menos 1 año después del tratamiento.

Se debe aconsejar a las mujeres en edad fértil que utilicen métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento y al menos 6 meses tras finalizar el tratamiento.

Embarazo

Hidroxiiurea puede causar daño fetal si se administra a mujeres embarazadas y es un potente agente teratogénico conocido en animales. Se observaron malformaciones en crías de conejo y ratón a las que se había administrado dosis equivalentes a un tercio y al doble de la dosis máxima en humanos, respectivamente.

No existen estudios adecuados y controlados en mujeres embarazadas. Si este fármaco se utiliza durante el embarazo o si la paciente queda embarazada durante el tratamiento, debe ser advertida acerca del daño potencial sobre el feto. Se debe aconsejar a las mujeres en edad fértil que eviten quedar embarazadas mediante el uso de anticonceptivos efectivos durante el tratamiento (y al menos 6 meses tras finalizar el tratamiento) y que deben informar a su médico de inmediato si esto ocurriera.

Lactancia:

Hidroxiiurea se excreta en la leche humana. Debido a las potenciales reacciones adversas graves de hidroxiiurea sobre el lactante, se deberá decidir entre interrumpir el tratamiento con hidroxiiurea o interrumpir la lactancia, teniendo en cuenta la importancia que el tratamiento tiene para la madre.

Pacientes pediátricos:

No se ha establecido la seguridad y eficacia de hidroxiiurea en la población pediátrica.

Pacientes de edad avanzada:

Los pacientes de edad avanzada pueden ser más sensibles a los efectos de la hidroxiurea por lo cual puede requerir una reducción de la dosis.

Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción

Debido a que hidroxiurea puede elevar los niveles séricos de ácido úrico, puede ser necesario un ajuste de dosis de los fármacos uricosúricos.

Estudios *in vitro* con células tratadas con hidroxiurea han demostrado un incremento significativo de la actividad de la citarabina. No se ha establecido si esta interacción puede dar lugar a toxicidad clínica sinérgica o si es necesario modificar la dosificación de citarabina.

La administración concomitante de hidroxiurea con otros agentes depresores de la médula ósea o radioterapia puede producir una depresión de la médula ósea adicional u otras reacciones adversas.

En pacientes que han recibido o están recibiendo hidroxiurea con interferón alfa se puede producir la aparición o agravamiento de lesiones cutáneas como úlceras vasculíticas y gangrena.

Hay un riesgo aumentado de enfermedad sistémica fatal por vacuna por el uso concomitante de vacunas a virus vivos. No se recomiendan las vacunas a virus vivo en pacientes inmunodeprimidos.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han realizado estudios de los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Sin embargo, hidroxiurea puede alterar el estado de alerta ya que puede causar somnolencia y otros efectos neurológicos.

REACCIONES ADVERSAS

A continuación, se describen las reacciones adversas recogidas durante los ensayos clínicos, así como durante la experiencia postcomercialización.

Se ha utilizado el siguiente convenio para la clasificación de la frecuencia de las reacciones adversas: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $<1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $<1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $<1/1.000$), muy raras ($<1/10.000$), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Se presenta una tabla por indicación:

a) Hidroxiurea en monoterapia (tratamiento de síndromes linfoproliferativos)

Clasificación de órganos del sistema	Frecuencia	Reacción adversa
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Muy frecuentes	Azoospermia, oligospermia
Infecciones e infestaciones	Raras	Gangrena ⁺⁺
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl. quistes y pólipos)	Poco frecuentes	Cáncer de piel

Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Muy frecuentes	Depresión de la médula ósea, disminución de los linfocitos CD4**, leucopenia, trombocitopenia, anemia
	No conocida	Anemia hemolítica
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Muy frecuentes	Anorexia
	Raras	Síndrome de lisis tumoral.
Trastornos psiquiátricos	Raras	Alucinaciones, desorientación
Trastornos del sistema nervioso	Frecuentes	Somnolencia, neuropatía periférica**
	Raras	Cefaleas, mareos y convulsiones
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Raras	reacciones pulmonares agudas (infiltrados pulmonares difusos/fibrosis y disnea)
	No conocida	Enfermedad pulmonar intersticial, neumonitis, alveolitis, alveolitis alérgica, tos
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuentes	Pancreatitis**, estomatitis, náuseas, vómitos, diarrea y estreñimiento.
Trastornos hepatobiliares	Frecuentes	Hepatotoxicidad**, elevación de las enzimas hepáticas, colestasis, hepatitis
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Muy raras	Lupus eritematoso sistémico
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Muy frecuentes	Rash maculopapular, eritema facial, eritema periférico, ulceraciones cutáneas, dermatomiositis
	Poco frecuentes	ulceraciones vasculíticas**
	Muy raras	Lupus eritematoso cutáneo, alopecia ⁺
	Frecuencia no conocida	Hiperpigmentación ⁺ , pigmentación ungueal ⁺ , eritema ⁺ , atrofia cutánea y ungueal ⁺ , descamación cutánea ⁺ , pápulas violáceas ⁺ .
Trastornos renales y urinarios	Muy frecuentes	aumento de la creatinina en sangre, aumento de la urea en sangre, aumento del ácido úrico en sangre
	Raras	Disuria
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Muy frecuentes	Fiebre*, escalofríos, malestar, astenia

* En algunos casos se ha notificado fiebre alta (> 39°C) de forma concurrente con manifestaciones gastrointestinales, pulmonares, musculoesqueléticas, hepatobiliares, dermatológicas o cardiovasculares, que han requerido hospitalización. Normalmente ocurrieron dentro de las 6 semanas del inicio del tratamiento y se resolvieron rápidamente después de discontinuar el tratamiento con hidroxiurea. Tras la re-administración, la fiebre aparecía nuevamente en 24 horas.

**En pacientes infectados por VIH que fueron tratados con hidroxiurea en combinación con agentes antirretrovirales, en particular didanosina más estavudina, se detectaron casos de pancreatitis y hepatotoxicidad mortal y no mortal, y neuropatía periférica grave. Los pacientes tratados con hidroxiurea en combinación con didanosina, estavudina, e indinavir, mostraron en un estudio una disminución media en el recuento de células CD4 de aproximadamente 100/mm³.

+ tras varios años de tratamiento de mantenimiento diario a largo plazo.

++ estos efectos se notificaron más frecuentemente en pacientes que habían recibido tratamiento con interferón.

b) Hidroxiurea en combinación con radioterapia:

Las reacciones adversas observadas cuando se administra hidroxiurea concomitantemente con radioterapia son similares a las observadas cuando se administra hidroxiurea en monoterapia. Estas reacciones adversas incluyen principalmente: depresión de la médula ósea (anemia y leucopenia) e irritación gástrica. La mayoría de los pacientes que han recibido hidroxiurea en combinación con radioterapia han desarrollado leucopenia. Raramente, y solo en casos de leucopenia grave, se ha producido un descenso de plaquetas (<100.000/mm³). Hidroxiurea puede potenciar algunas reacciones adversas habitualmente asociadas a la radioterapia, como dolor gástrico y mucositis.

Deberá considerarse que, dado que la radioterapia como tratamiento único produce las mismas reacciones adversas que hidroxiurea, la terapia combinada puede dar lugar a un incremento en la incidencia y la gravedad de estas reacciones adversas.

Aunque se atribuye a la radioterapia la inflamación de las membranas mucosas en el lugar de la irradiación (mucositis), algunos investigadores creen que los casos más graves son debidos a la terapia combinada.

Clasificación de órganos del sistema	Frecuencia	Reacción adversa
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Muy frecuentes	Azoospermia, oligospermia
Infecciones e infestaciones	Raras	Gangrena ⁺⁺
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl. quistes y pólipos)	Frecuentes	Cáncer de piel
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Muy frecuentes	Fallo de la médula ósea, disminución de los linfocitos CD4*, leucopenia, trombocitopenia, anemia
	No conocida	Anemia hemolítica
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Muy frecuentes	Anorexia
	Raras	Síndrome de lisis tumoral
Trastornos psiquiátricos	Frecuentes	Alucinaciones, desorientación

Trastornos del sistema nervioso	Frecuentes	Convulsiones, mareo, neuropatía periférica**, somnolencia, cefalea
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Frecuentes	Fibrosis pulmonar, infiltración pulmonar, disnea
	No conocida	Enfermedad pulmonar intersticial, neumonitis, alveolitis, alveolitis alérgica, tos
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuentes	Pancreatitis**, náuseas, vómitos, diarrea, estomatitis, estreñimiento, mucositis, dolor gástrico, malestar estomacal, dispepsia
Trastornos hepatobiliares	Frecuentes	Hepatotoxicidad**, aumento de las enzimas hepáticas, colestasis, hepatitis
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Muy raras	Lupus eritematoso sistémico
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Muy frecuentes	Vasculitis cutánea ⁺ , dermatomiositis, alopecia ⁺ , rash maculopapular, rash papular ⁺ , exfoliación cutánea, atrofia cutánea ⁺ , úlcera cutánea, eritema ⁺ , hiperpigmentación cutánea ⁺ , trastornos ungueales
	Muy raras	Lupus eritematoso cutáneo
	Frecuencia no conocida	Pigmentación ungueal ⁺
Trastornos renales y urinarios	Muy frecuentes	Disuria, aumento de la creatinina en sangre, aumento de la urea en sangre, aumento del ácido úrico en sangre
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Muy frecuentes	Pirexia*, astenia, escalofríos, malestar

* En algunos casos se ha notificado fiebre alta (> 39°C) de forma concurrente con manifestaciones gastrointestinales, pulmonares, musculoesqueléticas, hepatobiliares, dermatológicas o cardiovasculares, que han requerido hospitalización. Normalmente ocurrieron dentro de las 6 semanas del inicio del tratamiento y se resolvieron rápidamente después de discontinuar el tratamiento con hidroxiurea. Tras la re-administración, la fiebre aparecía nuevamente en 24 horas.

** Se han notificado pancreatitis y hepatotoxicidad fatal y no fatal en pacientes infectados por VIH que recibieron hidroxiurea en combinación con agentes antirretrovirales, en particular didanosina más estavudina. También se ha notificado neuropatía periférica y los pacientes tratados con hidroxiurea en combinación con didanosina, estavudina, e indinavir, mostraron una disminución en el recuento de células CD4.

+ tras varios años de tratamiento de mantenimiento diario a largo plazo.

++ estos efectos se notificaron más frecuentemente en pacientes que habían recibido tratamiento con interferón.

SOBREDOSIS

Se ha notificado toxicidad mucocutánea aguda en pacientes que recibieron hidroxiurea a dosis varias veces superiores a la dosis habitual recomendada en humanos. También se han observado ulceraciones, eritema violáceo, edema en las palmas de las manos y en las plantas de los pies, seguido de descamación de las manos y los pies, hiperpigmentación intensa generalizada de la piel y estomatitis aguda grave.

Válido para Argentina: Ante la eventualidad de una sobredosificación concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

Hospital de Niños "Dr. Ricardo Gutiérrez". Unidad de Toxicología 0800-444-8694 (TOXI)

Hospital Posadas. Centro Nacional de Intoxicaciones 0800-333-0160

Hospital de Agudos "J. A. Fernández". División de Toxicología (011) 4808-2655/4801-7767

Hospital de Niños "Dr. Pedro de Elizalde". Unidad de Toxicología (011) 4300-2115/4362-6063
int 6217

Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones.

La manipulación de un agente citostático por personal sanitario requiere tomar precauciones para garantizar la protección del manipulador y su área de trabajo.

Debe informarse a los pacientes que opten por dispersar el contenido de las cápsulas en agua que deben manejar el medicamento con cuidado.

Deben tomarse precauciones para evitar el contacto del polvo con la piel y las mucosas, incluyendo la inhalación del polvo una vez abierta la cápsula. Las personas que no estén tomando hidroxiurea no deberán exponerse al medicamento. Para disminuir el riesgo de exposición, llevar guantes desechables cuando se manipule hidroxiurea o blísteres conteniendo hidroxiurea. Cualquier persona que manipule hidroxiurea deberá lavarse las manos antes y después del contacto con las cápsulas o el blíster. En caso de que el polvo de la cápsula se derrame, deberá limpiarse inmediatamente con una toalla húmeda y desecharse, al igual que la cápsula vacía, en un contenedor cerrado, tal como una bolsa de plástico.

Cualquier contenedor roto debe ser tratado con las mismas precauciones y consideraciones que los residuos contaminados. Los residuos contaminados deben incinerarse en contenedores apropiados, rígidos y convenientemente rotulados.

Este medicamento, particularmente las cápsulas abiertas, debe mantenerse fuera del alcance y de la vista de los niños y animales domésticos. Las mujeres embarazadas tienen que evitar la manipulación de este medicamento.

Como sucede con todos los fármacos citostáticos, el tratamiento con hidroxiurea debe instaurarse por un médico especialista y manipularse con precaución, en condiciones de asepsia. Para minimizar el riesgo de exposición dérmica, llevar siempre guantes impermeables cuando se manipulen blísteres que contengan cápsulas de hidroxiurea. Esto incluye todas las actividades de manipulación en clínicas, farmacias, almacenes e instalaciones de asistencia sanitaria domiciliaria, incluyendo las realizadas durante el desempaquetado y la inspección, el transporte dentro de una instalación, y la preparación y administración de la dosis.

Si hidroxiurea entra en contacto con la piel o con las membranas mucosas, lavar inmediata y abundantemente con agua.

Deberán tenerse en cuenta las normas de correcta manipulación y desecho de los fármacos antineoplásicos.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

CONSERVACIÓN:

Conservar a temperatura ambiente desde 15°C hasta 30°C. Proteger de la luz y de la humedad.
Conservar en el embalaje original.

Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción médica y no puede repetirse sin una nueva receta médica.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

ESPECIALIDAD MEDICINAL APROBADA POR EL MINISTERIO DE SALUD
Certificado N° 53.601

Elaborado en:

Laboratorio Varifarma S.A.

Ernesto de las Carreras 2469 - B1643AVK

Beccar - Buenos Aires - Argentina

Directora Técnica: Silvina A. Gosis. Farmacéutica

Fecha de última revisión: Marzo 2023

Firmado digitalmente por: CASAIS
Fernando Ariel
Fecha y hora: 21.03.2023 15:11:08

Firmado digitalmente por: GOSIS
Silvina Ana
Fecha y hora: 21.03.2023 15:12:50



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
1983/2023 - 40 AÑOS DE DEMOCRACIA

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2022-140151364 PROSP

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 14 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2023.05.08 08:33:44 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2023.05.08 08:33:44 -03:00