



**República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional**  
2021 - Año de Homenaje al Premio Nobel de Medicina Dr. César Milstein

### **Disposición**

**Número:** DI-2021-6819-APN-ANMAT#MS

CIUDAD DE BUENOS AIRES  
Miércoles 8 de Septiembre de 2021

**Referencia:** 1-0047-2000-000070-18-1

---

VISTO el Expediente N° 1-0047-2000-000070-18-1 del Registro de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA}; y

#### CONSIDERANDO:

Que por las referidas actuaciones la firma LABORATORIOS ASPEN SA solicita se autorice la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA de una nueva especialidad medicinal que será elaborada en la República Argentina.

Que de la mencionada especialidad medicinal existe un producto similar registrado en la República Argentina.

Que las actividades de elaboración y comercialización de especialidades medicinales se encuentran contempladas en la Ley 16.463 y en los Decretos Nros. 9.763/64 y 150/92 (t.o. 1993) y sus normas complementarias.

Que la solicitud efectuada encuadra en el Artículo 3° del Decreto N° 150/92 (t.o. 1993).

Que el INSTITUTO NACIONAL DE MEDICAMENTOS (INAME) emitió los informes técnicos pertinentes en los que constan los Datos Identificatorios Característicos aprobados por cada una de las referidas áreas para la especialidad medicinal cuya inscripción se solicita, los que se encuentran transcritos en el certificado que obra en el Anexo de la presente disposición.

Que asimismo, de acuerdo con lo informado por el INAME, el/los establecimiento/s que realizará/n la elaboración y el control de calidad de la especialidad medicinal en cuestión demuestran aptitud a esos efectos.

Que se aprobaron los proyectos de rótulos y prospectos correspondientes.

Que la DIRECCIÓN DE ASUNTOS JURÍDICOS ha tomado la intervención de su competencia.

Que por lo expuesto corresponde autorizar la inscripción en el REM de la especialidad medicinal solicitada.

Que se actúa en ejercicio de las facultades conferidas por el Decreto Nro. 1490/92 y sus modificatorios.

Por ello,

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

DISPONE:

ARTÍCULO 1º.- Autorízase a la firma LABORATORIOS ASPEN SA la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de la ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA de la especialidad medicinal de nombre comercial HIDROXIUREA ASPEN y nombre/s genérico/s HIDROXIUREA, la que será elaborada en la República Argentina de acuerdo con los datos identificatorios característicos incluidos en el Certificado de Inscripción, según lo solicitado por la firma LABORATORIOS ASPEN SA.

ARTÍCULO 2º.-Autorízanse los textos de los proyectos de rótulo/s y de prospecto/s que obran en los documentos denominados: INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE\_VERSION01.PDF - 23/02/2018 21:37:58, PROYECTO DE PROSPECTO\_VERSION02.PDF / 0 - 19/06/2018 17:06:04, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO\_VERSION02.PDF / 0 - 19/06/2018 17:06:04, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO\_VERSION01.PDF - 23/02/2018 21:37:58.

ARTÍCULO 3º.- En los rótulos y prospectos autorizados deberá figurar la leyenda: “ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD CERTIFICADO N°”, con exclusión de toda otra leyenda no contemplada en la norma legal vigente.

ARTÍCULO 4º.- Con carácter previo a la comercialización de la especialidad medicinal cuya inscripción se autoriza por la presente disposición, el titular deberá notificar a esta Administración Nacional la fecha de inicio de la elaboración del primer lote a comercializar a los fines de realizar la verificación técnica consistente en la constatación de la capacidad de producción y de control correspondiente.

ARTÍCULO 5º.- La vigencia del Certificado mencionado en el Artículo 1º de la presente disposición será de cinco (5) años contados a partir de la fecha impresa en él.

ARTÍCULO 6º.- Regístrese. Inscribese el nuevo producto en el Registro de Especialidades Medicinales. Notifíquese electrónicamente al interesado la presente disposición y los proyectos de rótulos y prospectos aprobados. Gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N° 1-0047-2000-000070-18-1

rl

Digitally signed by LIMERES Manuel Rodolfo  
Date: 2021.09.08 16:54:41 ART  
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Manuel Limeres  
Administrador Nacional  
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología  
Médica

## Proyecto de Prospecto

### **HIDROXIUREA ASPEN** **Hidroxiurea 500 mg** **Cápsulas Duras**

Industria Argentina  
Venta bajo receta archivada

#### **COMPOSICIÓN**

Cada cápsula contiene:

<b>DESCRIPCIÓN</b>	<b>CANTIDAD</b>
Hidroxiurea	500.0 mg
Ácido Cítrico	5.0 mg
Fosfato disódico anhidro	20.0 mg
Estearato de magnesio	8.0 mg
Lactosa	272.0 mg

**POSOLÓGIA:** Ver Prospecto adjunto

Conservar a temperatura ambiente (Preferentemente entre 15 y 30° C). Conservar en el embalaje original.

LOTE:

VENCIMIENTO:

#### **PRESENTACION (\*):**

Hidroxiurea 500 mg se presenta por envase por 20 cápsulas.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.  
Certificado N°:...

"Este medicamento ha sido prescripto sólo para su problema médico actual. No se lo recomiende a otras personas."

MEDICAMENTO: MANTENGASE FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.  
"ESTE MEDICAMENTO TIENE PLAN DE GESTION DE RIESGO"

Fecha de última revisión: ...../...../.....

#### **Laboratorios Aspen S.A**

Dirección: Remedios 3439/43 – C.A.B.A

Web: [www.aspen-lab.com](http://www.aspen-lab.com) / [farmacovigilancia@aspen-lab.com](mailto:farmacovigilancia@aspen-lab.com)

Teléfonos: (011) 4-637-6367 / 8850

Dirección Técnica: Lorena N. Durante, Farmacéutica

Elaborado en: Laprida 43 – Avellaneda – Provincia de Buenos Aires

(\*) Texto similar para las presentaciones:

Hidroxiurea cápsulas duras de 500 mg por 50 cápsulas.

Hidroxiurea cápsulas duras de 500 mg por 100 cápsulas (Uso hospitalario).

Hidroxiurea cápsulas duras de 500 mg por 250 cápsulas (Uso hospitalario).

Hidroxiurea cápsulas duras de 500 mg por 500 cápsulas (Uso hosp

LIMERES Manuel Rodolfo  
CUIL 20047031932



DURANTE Lorena Natalia  
CUIL 27225819705



LABORATORIOS ASPEN S.A.  
CUIT 30610562228  
PRESIDENCIA



## **PROYECTO DE INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE**

### **HIDROXIUREA ASPEN**

**Hidroxiurea 500 mg**

**cápsulas duras**

Industria Argentina

Venta Bajo Receta Archivada

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

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- 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 perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

### **Contenido del prospecto**

1. Qué es HIDROXIUREA ASPEN y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar HIDROXIUREA ASPEN
3. Cómo tomar HIDROXIUREA ASPEN
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de HIDROXIUREA ASPEN
6. Contenido del envase e información adicional

#### **1. Qué es HIDROXIUREA ASPEN y para qué se utiliza**

HIDROXIUREA ASPEN es 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.

#### **2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar HIDROXIUREA ASPEN No tome HIDROXIUREA ASPEN**

- Si es alérgico a Hidroxiurea o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).
- 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 vasculíticas.
- Si está embarazada o en periodo de lactancia.

### **Advertencias y precauciones**

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

Tomar Hidroxiurea 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 Hidroxiurea si la función de la médula ósea está deprimida. La anemia grave debe corregirse antes de iniciar el tratamiento con Hidroxiurea. La determinación de hemoglobina y los recuentos de leucocitos y plaquetas deben realizarse al menos una vez a la semana durante el tratamiento con Hidroxiurea. Si el recuento de leucocitos o el 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 Hidroxiurea.

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 Hidroxiurea puede provocar la aparición de úlceras en la piel, especialmente en las piernas.

Si usted alguna vez ha recibido o está recibiendo tratamiento con rayos X o con otro tipo de medicamentos 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, pues 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.

En pacientes que reciben tratamiento prolongado con Hidroxiurea, se aconseja proteger la piel de la exposición solar y realizarse auto-inspecciones de la piel.

### **Niños**

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

### **Uso de HIDROXIUREA ASPEN con otros medicamentos**

Comunique a su médico o farmacéutico si está tomando, ha tomado recientemente o podría tener que tomar cualquier otro medicamento, incluso los adquiridos sin receta, homeopáticos, plantas medicinales y otros productos relacionados con la salud ya que puede ser necesario interrumpir el tratamiento o ajustar la dosis de alguno de ellos.

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**

Consulte a su médico o farmacéutico antes de utilizar cualquier medicamento.

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

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

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 ASPEN, 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 ASPEN puede hacerle sentir somnoliento.

### **HIDROXIUREA ASPEN 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. Cómo tomar HIDROXIUREA ASPEN**

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico o farmacéutico.

Recuerde tomar su medicamento.

El médico determinará su dosis diaria de HIDROXIUREA ASPEN 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 ASPEN. No suspenda el tratamiento sin consultar antes con su médico.

**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 ASPEN 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 realizarán bajo supervisión médica.

HIDROXIUREA ASPEN se toma por la boca. Si no puede tragar la cápsula o si así lo prefiere, el contenido de la cápsula 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.

#### **Si toma más HIDROXIUREA ASPEN del que debe**

Si usted ha tomado más HIDROXIUREA ASPEN de lo que debe, consulte inmediatamente a su médico o farmacéutico. En caso de sobredosis o ingestión accidental, se recomienda acudir rápidamente al Servicio de Urgencias del Hospital más próximo.

#### **Si olvidó tomar HIDROXIUREA ASPEN**

En caso de olvidar alguna dosis, consulte con su médico. Si vomita poco después de tomar una dosis de Hidroxiurea, consulte con su médico. Él le dirá si debe tomar la dosis otra vez o si debe esperar hasta la dosis siguiente. 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), llagas en la boca y labios, pérdida del apetito, náuseas, vómitos, diarrea, estreñimiento, erupción en la piel, enrojecimiento en la piel y cara, y ulceraciones vasculíticas.

En algunos pacientes tras varios años de tratamiento de mantenimiento diario a largo plazo con HIDROXIUREA ASPEN, se ha observado hiperpigmentación, enrojecimiento 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 (emisión dolorosa o difícil de la orina).

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). En raras ocasiones, se han comunicado reacciones pulmonares agudas.

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 ASPEN puede potenciar algunas reacciones adversas normalmente asociadas a la radioterapia, como dolor de estómago e inflamación de las mucosas.

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.

### **Comunicación de efectos adversos**

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano:

<https://www.notificaram.es>. Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

## **5. Conservación de HIDROXIUREA ASPEN**

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

Conservar a temperatura ambiente (Preferentemente entre 15 y 30° C). Conservar en el embalaje original.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en el envase después de VEN. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. En caso de duda pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

## **6. Información adicional Composición de HIDROXIUREA ASPEN**

- El principio activo es Hidroxiurea. Cada cápsula dura contiene 500 mg de Hidroxiurea.
- Los demás componentes son: hidrogenofosfato sódico anhidro, ácido cítrico anhidro, lactosa y estearato de magnesio. La cubierta de la cápsula contiene: gelatina y dióxido de titanio (E171).

## **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 ASPEN no deberán exponerse al medicamento. Para disminuir el riesgo de exposición, llevar guantes desechables cuando se manipule HIDROXIUREA ASPEN o blísteres conteniendo HIDROXIUREA ASPEN. Cualquier persona que manipule HIDROXIUREA ASPEN 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 ASPEN 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 ASPEN. 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 inmediatamente y abundantemente con agua.

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

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°:...

"Este medicamento ha sido prescripto sólo para su problema médico actual. No se lo recomiende a otras personas."

MEDICAMENTO: MANTENGASE FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

"ESTE MEDICAMENTO TIENE PLAN DE GESTION DE RIESGO"

Fecha de última revisión: ...../...../.....

### **Laboratorios Aspen S.A**

Dirección: Remedios 3439/43 – C.A.B.A

Web: [www.aspen-lab.com](http://www.aspen-lab.com) / [farmacovigilancia@aspen-lab.com](mailto:farmacovigilancia@aspen-lab.com)

Teléfonos: (011) 4-637-6367 / 8850

Dirección Técnica: Lorena N. Durante, Farmacéutica

Elaborado en: Laprida 43 – Avellaneda – Provincia de Buenos Aires



DURANTE Lorena Natalia  
CUIL 27225819705



LABORATORIOS ASPEN S.A.  
CUIT 30610562228  
PRESIDENCIA



LIMERES Manuel Rodolfo  
CUIL 20047031932

## Proyecto de Prospecto

### **HIDROXIUREA ASPEN** **Hidroxiurea 500 mg** **Cápsulas Duras**

Industria Argentina  
Venta bajo receta archivada

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

#### **COMPOSICIÓN**

Cada cápsula contiene:

<b>DESCRIPCIÓN</b>	<b>CANTIDAD</b>
Hidroxiurea	500.0 mg
Ácido Cítrico	5.0 mg
Fosfato disódico anhidro	20.0 mg
Estearato de magnesio	8.0 mg
Lactosa	272.0 mg

#### **Composición de la cápsula**

<b>DESCRIPCIÓN</b>	<b>CANTIDAD</b>
Gelatina	96.04 mg
Dioxido de titanio	1.96 mg

**Código ATC:** L01XX05

#### **INDICACIONES**

HIDROXIUREA ASPEN está indicado en el tratamiento de:

- *Síndromes mieloproliferativos:*
  1. Esplenomegalia mieloide/mielofibrosa (mielofibrosis idiopática).
  2. Trombocitemia esencial.
  3. Policitemia vera (poliglobulia primitiva), cuando la flebotomía sola no controla la enfermedad.
  4. Leucemias mieloides crónicas y síndromes relacionados:

HIDROXIUREA ASPEN está principalmente indicado en los casos en que sea necesario obtener un rápido descenso de la leucocitosis. Puede mostrarse eficaz en los casos resistentes, desde el inicio o secundariamente a otros tratamientos y en los casos en que sea necesario interrumpir estos tratamientos por toxicidad.

- *Tratamiento con HIDROXIUREA ASPEN en combinación con radioterapia:*
  1. La administración concomitante de HIDROXIUREA ASPEN con radioterapia está indicada en el tratamiento local del carcinoma de cérvix.
  2. La administración concomitante de HIDROXIUREA ASPEN con radioterapia está indicada en el tratamiento local del carcinoma epidermoide (escamoso) primario de cabeza y cuello, excluyendo el labio.

#### **PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

##### **Propiedades farmacodinámicas**

Hidroxiurea es un citostático antineoplásico activo por vía oral. Su mecanismo de acción no está totalmente establecido. Varios estudios realizados en cultivos tisulares, en ratas y humanos, avalan la hipótesis de que hidroxiurea causa una inhibición inmediata de la síntesis del ADN, actuando como un inhibidor del ribonucleótido reductasa, sin interferir con la síntesis del ácido ribonucleico o de las 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, hidroxiurea 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.

## Propiedades farmacocinéticas

### Absorción:

Hidroxiurea se absorbe rápidamente tras su administración oral. Los picos de niveles plasmáticos se alcanzan en 1 - 4 horas tras una dosis oral. Al aumentar las dosis se ha observado un aumento desproporcionado de las concentraciones plasmáticas medias y del AUC. No hay datos sobre el efecto de los alimentos sobre la absorción de hidroxiurea.

### Distribución:

Hidroxiurea se distribuye rápida y ampliamente en el organismo con un volumen de distribución estimado de aproximadamente el agua corporal total. Hidroxiurea 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 hidroxiurea en humanos se realiza probablemente mediante un proceso renal de primer orden. En adultos con neoplasias malignas, la recuperación urinaria media de hidroxiurea fue de un 30-55% de la dosis administrada.

### 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 hidroxiurea. 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 hidroxiurea de 15 mg/kg, utilizando combinaciones de cápsulas de 200 mg, 300 mg ó 400 mg. Los pacientes con enfermedad renal terminal (ESRD) recibieron dos dosis de 15 mg/kg separadas 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 (AUC) en los pacientes en los que el aclaramiento de creatinina fue < 60 ml/min (ó ESRD) fue aproximadamente un 64% superior que en los pacientes con función renal normal. Estos resultados sugieren una reducción de la dosis inicial de hidroxiurea cuando se utiliza para tratar a pacientes con insuficiencia renal.

Aclaramiento de creatinina (ml/min)	Dosis inicial recomendada de HIDROXIUREA ASPEN (mg/kg diarios)
≥ 60	15
< 60 ó ESRD*	7.5

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

## Datos preclínicos sobre seguridad

Hidroxiurea 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. Hidroxiurea 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, hidroxíurea podría ser potencialmente mutagénica, por lo que debe ser tenido en cuenta antes de administrar el fármaco a pacientes en edad fértil.

### **Incompatibilidades**

No se conocen.

### **Posología y forma de administración**

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

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

Si el paciente no está en condiciones de 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 algunos excipientes no solubles queden en la superficie.

- *Síndromes mieloproliferativos:*

1. Esplenomegalia mieloide/mielofibrosa (mielofibrosis idiopática): 5 a 15 mg/kg/24 horas
2. Trombocitemia esencial:
  - Dosis de ataque: 25 a 50 mg/kg/24 horas
  - Dosis de mantenimiento: 10 a 20 mg/kg/24 horas
3. Policitemia vera (Poliglobulia primitiva)
  - Dosis de ataque: 15 a 20 mg/kg/24 horas
  - Dosis de mantenimiento: 10 mg/kg/24 horas
4. Leucemia mieloide crónica
  - Dosis de ataque: 30 a 60 mg/kg/24 horas
  - Dosis de mantenimiento: 15 a 30 mg/kg/24 horas

- *Tratamiento con HIDROXIUREA ASPEN 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 hidroxíurea 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 hidroxíurea 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 ASPEN, 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 hidroxíurea 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 hidroxurea 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 hidroxurea.

#### *Población pediátrica*

No se ha establecido la seguridad y eficacia de hidroxurea en pacientes pediátricos.

#### *Población de edad avanzada*

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

#### *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.

#### *Insuficiencia renal*

Ya que HIDROXIUREA ASPEN 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**

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes. HIDROXIUREA ASPEN también está contraindicado durante el embarazo y el periodo de lactancia.

HIDROXIUREA ASPEN está contraindicado en pacientes con depresión de la médula ósea, como leucopenia ( $<2.500$  leucocitos/ $\text{mm}^3$ ), trombocitopenia ( $<100.000$ / $\text{mm}^3$ ) o anemia grave.

No deberá administrarse HIDROXIUREA ASPEN a pacientes que hayan tenido historia previa o actualmente presenten úlceras cutáneas y/o úlceras vasculíticas asociadas con el uso de hidroxurea o interferón alfa.

### **Advertencias y precauciones especiales de empleo**

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

La anemia grave debe corregirse antes de iniciar la terapia con hidroxurea.

Puede aparecer depresión de la médula ósea, siendo su principal y más frecuente manifestación la leucopenia. Con menor frecuencia se presentan trombocitopenia y anemia. 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; hidroxurea 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.

En pacientes con trastornos mieloproliferativos en tratamiento con hidroxurea, han aparecido efectos tóxicos consistentes en úlceras cutáneas 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 hidroxurea 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 hidroxurea e iniciar como se indique el uso de fármacos citorreductores alternativos.

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

Los pacientes que hayan recibido radioterapia previa, pueden sufrir una exacerbación del eritema post-radiación.

**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.

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 con VIH, tratados con hidroxiurea y medicamentos antirretrovirales, durante el seguimiento post-comercialización 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 aconsejarse 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. En pacientes que reciben terapia prolongada con hidroxiurea, también se ha notificado cáncer de piel. Se debe aconsejar a los pacientes que se protejan la piel de la exposición solar, se realicen auto-inspecciones de la piel y sean monitorizados durante las visitas rutinarias de seguimiento debido a malignidades secundarias.

**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 la función hepática y renal. La determinación de hemoglobina y los 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 ASPEN 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 ASPEN 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 ASPEN. La vacunación con una vacuna

viva en un paciente en tratamiento con HIDROXIUREA ASPEN 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 buscar el consejo individual de un especialista.

Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp (insuficiencia observada en ciertas poblaciones de Laponia) o malabsorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

### **Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

Debido a que hidroxurea 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 hidroxurea 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 hidroxurea con otros agentes mielosupresores o radioterapia puede aumentar la probabilidad de depresión de la médula ósea o de otras reacciones adversas.

En pacientes que han recibido o están recibiendo hidroxurea 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 con el uso concomitante de vacunas vivas. No se recomiendan las vacunas vivas en pacientes inmunodeprimidos

### **Fertilidad, embarazo y lactancia**

#### Embarazo

Hidroxurea 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. Deberá aconsejarse a las mujeres en edad fértil que eviten quedar embarazadas durante la terapia con HIDROXIUREA ASPEN y que informen a su médico de inmediato si esto ocurriera.

#### Lactancia

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

#### Fertilidad

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

La hidroxurea 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.

### **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 ASPEN puede alterar el estado de alerta ya que puede causar somnolencia y otros efectos neurológicos.

### **Reacciones adversas Hematológicas:**

Depresión de la médula ósea (leucopenia, anemia, trombocitopenia).

### **Gastrointestinales:**

Estomatitis, anorexia, náuseas, vómitos, diarrea y estreñimiento.

### **Dermatológicas:**

Rash maculopapular, eritema facial, eritema periférico, ulceraciones cutáneas y alteraciones cutáneas del

tipo de la dermatomiositis. En algunos pacientes tras varios años de tratamiento de mantenimiento diario a largo plazo, se ha observado hiperpigmentación, eritema, atrofia cutánea y ungueal, descamación cutánea, pápulas violáceas y con muy poca frecuencia, alopecia. Con poca frecuencia, se ha notificado cáncer de piel. En pacientes con trastornos mieloproliferativos ocurrieron toxicidades vasculíticas cutáneas, incluyendo ulceraciones vasculíticas y gangrena, durante el tratamiento con hidroxiurea. Estos efectos fueron notificados más frecuentemente en pacientes que habían recibido o estaban recibiendo tratamiento con interferón.

#### **Neurológicas:**

Somnolencia; raros casos de cefaleas, mareos, desorientación, alucinaciones y convulsiones.

#### **Renales:**

Elevación de los niveles de ácido úrico, urea y creatinina; raros casos de disuria.

#### **Otros:**

También se han notificado: fiebre, escalofríos, malestar, astenia, azoospermia, oligospermia, elevación de enzimas hepáticas, colestasis, hepatitis, síndrome de lisis tumoral. En raras ocasiones se han comunicado reacciones pulmonares agudas (infiltrados pulmonares difusos/fibrosis y disnea).

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/mm<sup>3</sup>.

#### **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/mm<sup>3</sup>). HIDROXIUREA ASPEN 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.

#### **REACCIONES ADVERSAS NOTIFICADAS DURANTE LA EXPERIENCIA CLÍNICA O DURANTE LA EXPERIENCIA POSTCOMERCIALIZACIÓN**

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

<b>Clasificación de órganos del sistema</b>	<b>Frecuencia</b>	<b>Reacción adversa</b>
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Muy frecuentes	Azoospermia, oligospermia
Infecciones e infestaciones	Raras	Gangrena
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluye 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
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Muy frecuentes	Anorexia
Trastornos psiquiátricos	Raras	Síndrome de lisis tumoral
	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
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuentes	Pancreatitis*, náuseas, vómitos, diarrea, estomatitis, estreñimiento, mucositis, malestar estomacal, dispepsia
Trastornos hepatobiliares	Frecuentes	Hepatotoxicidad*, aumento de los enzimas hepáticos, colestasis, hepatitis
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
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

\* 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.

#### Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar las sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento.

#### **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.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse a los Centros de Toxicología:

- Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247
- Hospital A. Posadas: (011) 4658-7777 / 4654-6648

#### **Periodo de validez**

Las cápsulas duras de HIDROXIUREA ASPEN conservadas en su envase original son estables durante un periodo de 24 meses.

#### **Precauciones especiales de conservación**

Conservar a temperatura ambiente (Preferentemente entre 15 y 30° C). Conservar en el embalaje original.

#### **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 ASPEN no deberán exponerse al medicamento. Para disminuir el riesgo de exposición, llevar guantes desechables cuando se manipule HIDROXIUREA ASPEN o blísteres conteniendo HIDROXIUREA ASPEN. Cualquier persona que manipule HIDROXIUREA ASPEN 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 ASPEN 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 ASPEN. 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 inmediatamente 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.

## PRESENTACIONES

Hidroxiurea 500 mg se presenta por envase por:

Hidroxiurea cápsulas duras de 500 mg por 20 cápsulas.

Hidroxiurea cápsulas duras de 500 mg por 50 cápsulas.

Hidroxiurea cápsulas duras de 500 mg por 100 cápsulas (Uso hospitalario).

Hidroxiurea cápsulas duras de 500 mg por 250 cápsulas (Uso hospitalario).

Hidroxiurea cápsulas duras de 500 mg por 500 cápsulas (Uso hospitalario).

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.  
Certificado N°:...

"Este medicamento ha sido prescripto sólo para su problema médico actual. No se lo recomiende a otras personas."

MEDICAMENTO: MANTENGASE FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.  
"ESTE MEDICAMENTO TIENE PLAN DE GESTION DE RIESGO"

Fecha de última revisión: ...../...../.....

## Laboratorios Aspen S.A

Dirección: Remedios 3439/43 – C.A.B.A

Web: [www.aspen-lab.com](http://www.aspen-lab.com) / [farmacovigilancia@aspen-lab.com](mailto:farmacovigilancia@aspen-lab.com)

Teléfonos: (011) 4-637-6367 / 8850

Dirección Técnica: Lorena N. Durante, Farmacéutica

Elaborado en: Laprida 43 – Avellaneda – Provincia de Buenos

DUARTE Daniela Angela

CUIL 27234776415



LIMERES Manuel Rodolfo  
CUIL 20047031932

## Proyecto de Prospecto

### **HIDROXIUREA ASPEN** **Hidroxiurea 500 mg** **Cápsulas Duras**

Industria Argentina  
Venta bajo receta archivada

#### **COMPOSICIÓN**

Cada cápsula contiene:

<b>DESCRIPCIÓN</b>	<b>CANTIDAD</b>
Hidroxiurea	500.0 mg
Ácido Cítrico	5.0 mg
Fosfato disódico anhidro	20.0 mg
Estearato de magnesio	8.0 mg
Lactosa	272.0 mg

#### **Composición de la cápsula**

<b>DESCRIPCIÓN</b>	<b>CANTIDAD</b>
Gelatina	96.04 mg
Dioxido de titanio	1.96 mg

#### **POSOLOGÍA:** Ver Prospecto adjunto

Conservar a temperatura ambiente (Preferentemente entre 15 y 30° C). Conservar en el embalaje original.

LOTE:

VENCIMIENTO:

#### **PRESENTACION (\*):**

Hidroxiurea 500 mg se presenta por envase por 20 cápsulas.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.  
Certificado N°:...

"Este medicamento ha sido prescripto sólo para su problema médico actual. No se lo recomiende a otras personas."

MEDICAMENTO: MANTENGASE FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.  
"ESTE MEDICAMENTO TIENE PLAN DE GESTION DE RIESGO"

Fecha de última revisión: ...../...../.....

#### **Laboratorios Aspen S.A**

Dirección: Remedios 3439/43 – C.A.B.A

Web: [www.aspen-lab.com](http://www.aspen-lab.com) / [farmacovigilancia@aspen-lab.com](mailto:farmacovigilancia@aspen-lab.com)

Teléfonos: (011) 4-637-6367 / 8850

Dirección Técnica: Lorena N. Durante, Farmacéutica

Elaborado en: Laprida 43 – Avellaneda – Provincia de Buenos

LIMERES Manuel Rodolfo  
CUIL 20047031932

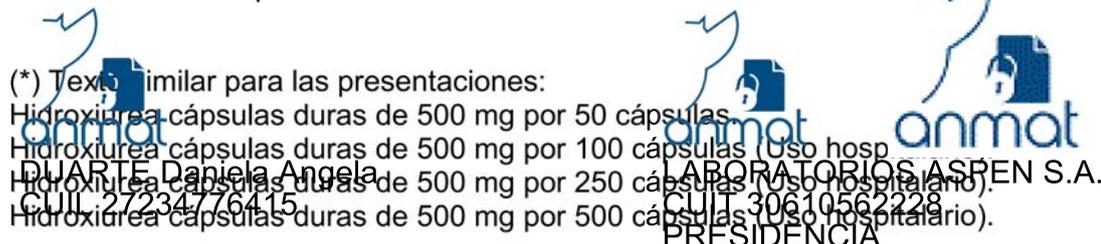
(\*) Texto similar para las presentaciones:

Hidroxiurea cápsulas duras de 500 mg por 50 cápsulas.

Hidroxiurea cápsulas duras de 500 mg por 100 cápsulas (Uso hosp

Hidroxiurea cápsulas duras de 500 mg por 250 cápsulas (Uso hospitalario).

Hidroxiurea cápsulas duras de 500 mg por 500 cápsulas (Uso hospitalario).



13 de septiembre de 2021

**DISPOSICIÓN N° 6819**

**CERTIFICADO DE INSCRIPCIÓN EN EL REGISTRO  
DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM)**

**CERTIFICADO N° 59534**

**TROQUELES**

**EXPEDIENTE N° 1-0047-2000-000070-18-1**

**Datos Identificatorios Característicos de la Forma Farmacéutica**

**Troquel**

HIDROXIUREA 500 mg - CAPSULA DURA

667584



**SIERRAS Roberto Daniel**  
CUIL 20182858685

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

**Productos Médicos**  
Av. Belgrano 1480  
(C1093AAP), CABA

**INAME**  
Av. Caseros 2161  
(C1264AAD), CABA

**INAL**  
Estados Unidos 25  
(C1070AAI), CABA

**Sede Alsina**  
Alsina 665/671  
(C1087AAI), CABA

**Sede Central**  
Av. de Mayo 869  
(C1084AAD), CABA

Página 1 de 1



Buenos Aires, 13 DE SEPTIEMBRE DE 2021.-

**DISPOSICIÓN N° 6819**

**ANEXO**

**CERTIFICADO DE INSCRIPCIÓN EN EL REGISTRO  
DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM)  
CERTIFICADO N° 59534**

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que se autorizó la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM), de un nuevo producto con los siguientes datos identificatorios característicos:

**1. DATOS DE LA EMPRESA TITULAR DEL CERTIFICADO**

Razón Social: LABORATORIOS ASPEN SA

N° de Legajo de la empresa: 6903

**2. DATOS DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL**

Nombre comercial: HIDROXIUREA ASPEN

Nombre Genérico (IFA/s): HIDROXIUREA

Concentración: 500 mg

Forma farmacéutica: CAPSULA DURA

Fórmula Cualitativa y Cuantitativa por unidad de forma farmacéutica o

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

**Productos Médicos**  
Av. Belgrano 1480  
(C1093AAP), CABA

**INAME**  
Av. Caseros 2161  
(C1264AAD), CABA

**INAL**  
Estados Unidos 25  
(C1101AAA), CABA

**Sede Alsina**  
Alsina 665/671  
(C1087AAI), CABA

**Sede Central**  
Av. de Mayo 869  
(C1084AAD), CABA

porcentual

<b>Ingrediente (s) Farmacéutico (s) Activo (s) (IFA)</b>
--

HIDROXIUREA 500 mg
--------------------

<b>Excipiente (s)</b>
-----------------------

DIOXIDO DE TITANIO 1,96 mg CÁPSULA
GELATINA 96,04 mg CÁPSULA
ACIDO CITRICO 5 mg POLVO
FOSFATO DISODICO ANHIDRO 20 mg POLVO
ESTEARATO DE MAGNESIO 8 mg POLVO
LACTOSA 272 mg POLVO

Origen y fuente del/de los Ingrediente/s Farmacéutico/s Activo/s: SINTÉTICO O SEMISINTÉTICO

Envase Primario: BLISTER ALU/PVC-PCTFE (ACLAR)

Contenido por envase primario: BLISTER CONTENIENDO 10 CÁPSULAS DURAS DE 500 MG

Accesorios: No corresponde

Contenido por envase secundario: CAJA CONTENIENDO 20 CAPSULAS

CAJA CONTENIENDO 50 CÁPSULAS

CAJA CONTENIENDO 100 CÁPSULAS (USO HOSPITALARIO).

CAJA CONTENIENDO 250 CÁPSULAS (USO HOSPITALARIO).

CAJA CONTENIENDO 500 CÁPSULAS (USO HOSPITALARIO).

Presentaciones: 50, 100 DE USO EXCLUSIVO HOSPITALARIO, 250 DE USO EXCLUSIVO HOSPITALARIO, 500 DE USO EXCLUSIVO HOSPITALARIO, 20

Período de vida útil: 24 MESES

Forma de conservación: Desde 15° C hasta 30° C

Otras condiciones de conservación: CONSERVAR EN EL EMBALAJE ORIGINAL

FORMA RECONSTITUIDA

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

**Productos Médicos**  
Av. Belgrano 1480  
(C1093AAP), CABA

**INAME**  
Av. Caseros 2161  
(C1264AAD), CABA

**INAL**  
Estados Unidos 25  
(C1101AAA), CABA

**Sede Alsina**  
Alsina 665/671  
(C1087AAI), CABA

**Sede Central**  
Av. de Mayo 869  
(C1084AAD), CABA



Tiempo de conservación: No corresponde

Forma de conservación, desde: No corresponde Hasta: No corresponde

Otras condiciones de conservación: No corresponde

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA

Código ATC: L01XX05

Acción terapéutica: Hidroxiurea es un citostático antineoplásico activo por vía oral. Su mecanismo de acción no está

totalmente establecido. Varios estudios realizados en cultivos tisulares, en ratas y humanos, avalan la

hipótesis de que hidroxiurea causa una inhibición inmediata de la síntesis del ADN, actuando como un

inhibidor del ribonucleótido reductasa, sin interferir con la síntesis del ácido ribonucleico o de las proteínas.

Vía/s de administración: ORAL

Indicaciones: HIDROXIUREA ASPEN está indicado en el tratamiento de: Síndromes mieloproliferativos: 1. Esplenomegalia mieloide/mielofibrosa (mielofibrosis idiopática). 2. Trombocitemia esencial. 3. Policitemia vera (poliglobulia primitiva), cuando la flebotomía sola no controla la enfermedad. 4. Leucemias mieloides crónicas y síndromes relacionados: HIDROXIUREA ASPEN está principalmente indicado en los casos en que sea necesario obtener un rápido descenso de la leucocitosis. Puede mostrarse eficaz en los casos resistentes, desde el inicio o secundariamente a otros tratamientos y en los casos en que sea necesario interrumpir estos tratamientos por toxicidad. Tratamiento con HIDROXIUREA ASPEN en combinación con radioterapia: 1. La administración concomitante de HIDROXIUREA ASPEN con radioterapia está indicada en el tratamiento local del carcinoma de cérvix. 2. La administración concomitante de HIDROXIUREA ASPEN con radioterapia está indicada en el tratamiento local del carcinoma epidermoide (escamoso) primario de cabeza y cuello, excluyendo el labio.

### 3. DATOS DEL ELABORADOR/ES AUTORIZADO/S

#### Etapas de elaboración de la Especialidad Medicinal:

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

**Productos Médicos**  
Av. Belgrano 1480  
(C1093AAP), CABA

**INAME**  
Av. Caseros 2161  
(C1264AAD), CABA

**INAL**  
Estados Unidos 25  
(C1101AAA), CABA

**Sede Alsina**  
Alsina 665/671  
(C1087AAI), CABA

**Sede Central**  
Av. de Mayo 869  
(C1084AAD), CABA

**a) Elaboración hasta el granel y/o semielaborado:**

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
LABORATORIO ECZANE PHARMA S.A	1545/17	LAPRIDA 43	AVELLANEDA - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA

**b) Acondicionamiento primario:**

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
LABORATORIO ECZANE PHARMA S.A	1545/17	LAPRIDA 43	AVELLANEDA - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA

**c) Acondicionamiento secundario:**

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
LABORATORIO ECZANE PHARMA S.A.	1575/17	LAPRIDA 43	AVELLANEDA - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA

El presente Certificado tendrá una validez de 5 años a partir de la fecha del mismo.

Expediente N°: 1-0047-2000-000070-18-1

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

**Productos Médicos**  
Av. Belgrano 1480  
(C1093AAP), CABA

**INAME**  
Av. Caseros 2161  
(C1264AAD), CABA

**INAL**  
Estados Unidos 25  
(C1101AAA), CABA

**Sede Alsina**  
Alsina 665/671  
(C1087AAI), CABA

**Sede Central**  
Av. de Mayo 869  
(C1084AAD), CABA



Ministerio de Salud  
Argentina

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

**Productos Médicos**  
Av. Belgrano 1480  
(C1093AAP), CABA

**INAME**  
Av. Caseros 2161  
(C1264AAD), CABA

**INAL**  
Estados Unidos 25  
(C1101AAA), CABA

**Sede Alsina**  
Alsina 665/671  
(C1087AAI), CABA

**Sede Central**  
Av. de Mayo 869  
(C1084AAD), CABA



LIMERES Manuel Rodolfo  
CUIL 20047031932

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

**Productos Médicos**  
Av. Belgrano 1480  
(C1093AAP), CABA

**INAME**  
Av. Caseros 2161  
(C1264AAD), CABA

**INAL**  
Estados Unidos 25  
(C1101AAA), CABA

**Sede Alsina**  
Alsina 665/671  
(C1087AAI), CABA

**Sede Central**  
Av. de Mayo 869  
(C1084AAD), CABA