



"2011 - Año del Trabajo Decente, la Salud y Seguridad de los Trabajadores"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN Nº 2339

BUENOS AIRES, 04 ABR 2010

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-020188-10-7 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma LABORATORIO LKM S.A solicita la aprobación de nuevos proyectos de rótulos y prospectos para el producto HIDROXIUREA LKM 500 / HIDROXIUREA forma farmacéutica y concentración Cápsulas, Hidroxiurea 500mg autorizado por el Certificado Nº 45.330.

Que los proyectos presentados se adecuan a la normativa aplicable Ley 16.463, Decreto Nº 150/92 y Disposiciones Nº.:5904/96 y 2349/97.

Que a fojas 80 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto Nº 1.490/92 y del Decreto Nº 425/10.

RA
CS



"2011 - Año del Trabajo Decente, la Salud y Seguridad de los Trabajadores"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICION Nº 2339

Por ello:

EL INTERVENTOR DE LA ADMINISTRACION NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGIA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase los proyectos de rótulos de fojas 77 a 79 y proyectos de prospectos de fojas 8 a 19, 21 a 32, y 33 a 44 para la Especialidad Medicinal denominada HIDROXIUREA LKM 500 / HIDROXIUREA forma farmacéutica y concentración Cápsulas, Hidroxiurea 500mg propiedad de la firma LABORATORIO LKM S.A anulando los anteriores.

ARTICULO 2º. - Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado Nº 45.330 cuando el mismo se presente acompañado de la copia autenticada de la presente Disposición.

ARTICULO 3º. - Regístrese; gírese al Departamento de Registro a sus efectos, por Mesa de Entradas notifíquese al interesado y hágase entrega de la copia autenticada de la presente Disposición. Cumplido, archívese PERMANENTE.

Expediente Nº 1-0047-0000-020188-10-7

DISPOSICION Nº

m.b.

2339

Waring

Dr. OTTO A. ORSINGER
SUBINTERVENTOR
A.N.M.A.T.

RA
CZ

7

2339



PROYECTO DE PROSPECTO

HIDROXIUREA LKM 500
HIDROXIUREA 500 mg
Cápsulas

Venta bajo receta archivada

Industria Argentina

FÓRMULA CUALICUANTITATIVA:

Cada cápsula contiene:

- Hidroxiurea500.0mg
- Lactosa.....103.9mg
- Dióxido de silicio coloidal.....4.2mg
- Estearato de magnesio.....5.6mg
- Acido cítrico.....3.2mg
- Fosfato disódico.....13.1mg

CODIGO ATC: L01XX05

ACCION TERAPEUTICA

Agente antineoplásico.

INDICACIONES

Tratamiento del carcinoma de cabeza y cuello: La hidroxiurea está indicada, en combinación con la terapia con radiación, para el control local de carcinomas primarios de células escamosas (epidermoides) de cabeza y cuello, excluyendo el labio.

Tratamiento del carcinoma de ovario: La hidroxiurea está indicada para el tratamiento del carcinoma de ovario recurrente, metastásico, o inoperable.

Tratamiento de leucemia mielocítica crónica resistente.

Tratamiento de melanoma maligno

CARACTERISTICAS FARMACOLOGICAS

Mecanismo de acción: El mecanismo preciso por el cual la hidroxiurea produce sus efectos antineoplásicos no ha sido completamente dilucidado hasta el momento. Sin embargo, los informes de varios estudios en cultivo de tejidos en ratas y en seres humanos apoyan la hipótesis de que la hidroxiurea causa una inhibición inmediata de la síntesis del ADN actuando como inhibidor de la reductasa de ribonucleótidos, sin interferir con la síntesis del ácido ribonucleico ni de las proteínas. Esta hipótesis explica por qué, bajo ciertas condiciones, la hidroxiurea puede inducir efectos teratogénicos.

DRA. PATRICIA ELSA RUTOWICZ
APODERADA
LABORATORIO LKM. S.A.
A.P.

FARMACEUTICO ZIGMUND VEGIERSKI
CO-DIRECTOR TECNICO
LABORATORIO LKM. S.A.

Se han postulado tres mecanismos de acción para el aumento de efectividad del uso concomitante de la terapia de hidroxiurea con irradiación sobre los carcinomas de células escamosas (epidermoides) de la cabeza y cuello. Estudios *in vitro* que utilizaron células de hámster chinos sugieren que la hidroxiurea (1) es letal para las células normalmente radioresistentes del estado S y (2) que mantiene otras células del ciclo celular en la síntesis G1 o pre-ADN síntesis donde son más susceptibles a los efectos de la irradiación. El tercer mecanismo de acción ha sido teorizado en la base de estudios *in vitro* de células HeLa: todo parece indicar que la hidroxiurea, por inhibición de la síntesis del ADN, interfiere en el proceso normal de reparación de las células dañadas pero no muertas por la irradiación, lo que produce una disminución de la tasa de supervivencia; las síntesis del ARN y proteínas no han demostrado alguna alteración.

Absorción: La hidroxiurea es fácilmente absorbida después de la administración oral. Los niveles plasmáticos pico se alcanzan en 1 a 4 horas después de una dosis oral. Con dosis mayores, se observan concentraciones plasmáticas pico promedio desproporcionalmente mayores. No hay datos sobre los efectos de los alimentos sobre la absorción de la hidroxiurea.

Distribución: La hidroxiurea se distribuye rápida y ampliamente en el organismo, con un volumen de distribución estimado de aproximadamente el del agua corporal total. Las relaciones del plasma y el líquido ascítico varían entre 2:1 a 7.5:1. La Hidroxiurea se concentra en leucocitos y eritrocitos.

Metabolismo: Hasta el 60% de una dosis oral es transformado a través de vías metabólicas que no están totalmente caracterizadas. Una vía es, probablemente, el metabolismo hepático saturable. Otra vía puede ser la degradación por la ureasa que se encuentra en las bacterias intestinales. Se halló ácido acetohidroxámico en el suero de tres pacientes leucémicos que recibieron hidroxiurea y que pueden estar formados de hidroxilamina como resultado de la acción de ureasa sobre la hidroxiurea.

Excreción: La excreción de hidroxiurea en humanos probablemente es un proceso renal lineal de primer orden.

POSOLOGIA Y MODO DE ADMINISTRACION

Los pacientes que reciben Hidroxiurea, deben estar bajo la supervisión de un médico experimentado en quimioterapia para cáncer. La dosis debe ajustarse a los requerimientos individuales de cada paciente, basándose en la respuesta clínica, producción o severidad de la toxicidad. Puede ser necesaria la reducción de la dosis en

DRA. PATRICIA ELSA BUTOWICZ
APODERADA
LABORATORIO LKM. S.A.
A.P.

FARMACEUTICO GISMUD VEGIERSKI
CO-DIRECTOR TECNICO
LABORATORIO LKM. S.A.

niños y ancianos, quienes pueden ser más sensibles a los efectos de la droga. Si el paciente es incapaz de deglutir las cápsulas, el contenido de las mismas puede vaciarse en un vaso con agua y tomarse inmediatamente.

Dosificación

Para minimizar el riesgo de la exposición dérmica, siempre se deberá utilizar guantes impermeables al momento de manipular las botellas que contengan cápsulas de Hidroxiurea. Esto incluye todas las actividades de manipuleo en clínicas, farmacias, depositos, incluyendo las actividades de desempaque e inspección, transporte a una instalación y preparación y administración de la dosis.

Se deberán considerar procedimientos para la manipulación y eliminación correcta de las drogas antineoplásicas. No existe un consenso general en cuanto a que todos los procedimientos recomendados en las pautas sean necesarios o adecuados.

No se han establecido los regímenes de dosificación dado los casos raros de melanoma, leucemia mielocítica crónica resistente, carcinoma de ovario y carcinoma de cuello y cabeza en pacientes pediátricos.

Todas las dosis deberán basarse en el peso ideal o actual del paciente, cualquiera sea menor. El uso concurrente de las cápsulas de hidroxiurea con otros agentes mielosupresores pueden requerir ajuste de dosis.

Tumores sólidos (carcinoma ovárico)

Terapia intermitente: 80 mg/kg administrados por vía oral como una *dosis única* cada tres días.

Terapia continua: 20 a 30 mg/ kg administrados por vía oral como una *dosis única* diariamente.

Terapia concomitante con irradiación: Carcinoma de la cabeza y el cuello, 80 mg/kg administrados por vía oral como una *dosis única* cada tres días. La administración de hidroxiurea debería comenzar por lo menos 7 días antes del inicio de la terapia con radiación y debería continuarse durante la terapia con radiación e indefinidamente después, siempre y cuando se mantenga al paciente bajo observación apropiada y no evidencie reacciones graves o inusuales.

Leucemia mielocítica crónica resistente: Hasta que se haya evaluado el régimen de tratamiento intermitente, se recomienda la terapia continua (20 a 30 mg/kg administrados por vía oral como una *dosis única* diariamente).

Un período de ensayo adecuado para determinar la efectividad antineoplásica de hidroxiurea son seis semanas de tratamiento. Cuando se registre una regresión en el

DRA. PATRICIA ELSA RUTOWICZ
APODERADA
LABORATORIO LKM. S.A.

A.P.

FARMACÉUTICO ZIGMUD VEGIERSKI
CO-DIRECTOR TÉCNICO
LABORATORIO LKM. S.A.

tamaño del tumor o una detención en el crecimiento del tumor, el tratamiento deberá continuarse indefinidamente. La terapia deberá interrumpirse si el recuento de glóbulos blancos cae por debajo de los 2500/mm³ o si el recuento de plaquetas cae por debajo de los 100.000/mm³. En estos casos, los recuentos deberán evaluarse después de tres días y se deberá continuar con la terapia cuando los recuentos vuelvan a sus niveles aceptables. Dado que la recuperación hematopoyética es rápida, generalmente es necesario omitir solamente unas pocas dosis. Si no ocurre una recuperación hematopoyética rápida durante la combinación de hidroxiurea y la terapia de irradiación, se puede interrumpir también la irradiación.

No obstante, la necesidad de postergar la irradiación ha sido rara ya que la radioterapia normalmente se ha continuado utilizando la dosificación y técnica recomendada. En caso de que ocurrieran, los casos de anemia grave deberán corregirse sin interrumpir el tratamiento con hidroxiurea. Dado que la hematopoyesis puede verse comprometida por una irradiación extensa o por otros agentes antineoplásicos, se recomienda que se administre hidroxiurea con precaución en pacientes que hayan recibido recientemente terapia de radiación extensiva quimioterapia con otros medicamentos citotóxicos.

Normalmente, el dolor o el malestar a causa de la inflamación de las membranas mucosas en el lugar de la radiación (mucositis) está controlado por medidas tales como anestésicos tópicos y analgésicos administrados por vía oral. Si la reacción es grave, la terapia con hidroxiurea puede interrumpirse temporalmente y si fuera extremadamente grave, la dosificación de la irradiación puede además, postergarse temporalmente. No obstante, en muy pocas ocasiones fue necesario terminar estas terapias.

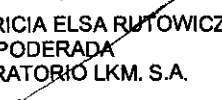
Los malestares gástricos graves, tales como náusea, vómitos y anorexia, a causa de una terapia combinada, normalmente pueden controlarse a través de una interrupción temporaria de la administración de hidroxiurea.

Insuficiencia renal

Como la excreción renal es un medio de eliminación, se deberá considerar disminuir la dosis de hidroxiurea en pacientes con insuficiencia renal. Se recomienda monitorear los parámetros hematológicos de estos pacientes.

Insuficiencia hepática

No se disponen de datos que apoyen una orientación específica para el ajuste de la dosificación en pacientes con insuficiencia hepática. Se recomienda monitorear los parámetros hematológicos de estos pacientes.


DRA. PATRICIA ELSA RUTOWICZ
APODERADA
LABORATORIO LKM. S.A.
A.P.


FARMACEÚTICO ZIGMUD VEGIERSKI
CO-DIRECTOR TÉCNICO
LABORATORIO LKM. S.A.

CONTRAINDICACIONES

Hidroxiurea está contraindicado en pacientes con depresión marcada de la médula ósea, o sea, leucopenia (< 2500 WBC) o trombocitopenia (< 100.000) o cuadro de anemia grave.

Hidroxiurea está contraindicada en pacientes que hayan demostrado una hipersensibilidad previa a la hidroxiurea o a cualquier otro componente de su formulación.

ADVERTENCIAS

El tratamiento con hidroxiurea no debe ser iniciado si la función de la médula ósea está marcadamente deprimida.

Pueden observarse casos de supresión de la médula ósea y, generalmente, la leucopenia es la primera y más común de las manifestaciones. La trombocitopenia y anemia no ocurren con la misma frecuencia y muy pocas veces se observan sin que hubiera casos de una leucopenia anterior. No obstante, una vez que se interrumpe el tratamiento, la recuperación de la mielosupresión es rápida. Debe recordarse que la depresión de la médula ósea es más probable en pacientes quienes previamente han recibido radioterapia o agentes quimioterapéuticos citotóxicos para el cáncer; la hidroxiurea debe usarse con mucha precaución en tales pacientes.

Los pacientes que hayan recibido terapia de irradiación en el pasado pueden tener una exacerbación del eritema post-irradiación.

Se han observado casos de pancreatitis fatal y no fatal en pacientes infectados con VIH durante la terapia con hidroxiurea y didanosina, con o sin estavudina. Se ha reportado hepatotoxicidad e insuficiencia hepática resultantes en muerte durante la fase de vigilancia postmarketing en pacientes infectados con VIH tratados con hidroxiurea y otros agentes antirretrovirales. Los eventos hepáticos fatales fueron reportados, más a menudo, en pacientes tratados con la combinación de hidroxiurea, didanosina y estavudina. Deberá evitarse esta combinación.

La neuropatía periférica, la cual fue severa en algunos casos, ha sido reportada en pacientes infectados con VIH que recibieron hidroxiurea en combinación con agentes antirretrovirales, incluyendo didanosina, con o sin estavudina.

Los casos de anemia grave deben ser corregidos antes de iniciar la terapia con hidroxiurea.

Anormalidades eritrocíticas: eritropoiesis megaloblástica, que es auto-limitante, a

DRA. PATRICIA ELSA RUTOWICZ
APODERADA
LABORATORIO LKM. S.A.

A.P.

FARMACÉUTICO ZIGMUND VEGIERSKI
CO-DIRECTOR TÉCNICO
LABORATORIO LKM. S.A.



menudo se observa al inicio de la terapia con hidroxiurea. El cambio morfológico se asemeja a la anemia perniciosa, pero no está relacionada con la deficiencia de vitamina B₁₂ o de ácido fólico. La hidroxiurea también puede demorar el clearance de hierro del plasma y reducir la proporción de utilización del hierro por los eritrocitos, pero no parece alterar el tiempo de supervivencia de los hematíes.

Los pacientes ancianos pueden ser más sensibles a los efectos de la hidroxiurea, y pueden requerir un régimen de dosificación más bajo (Ver PRECAUCIONES: Uso en pacientes geriátricos).

En pacientes que reciban hidroxiurea a largo plazo para los casos de trastornos mieloproliferativos, tales como policitemia vera y trombocitemia, se ha observado leucemia secundaria. Se desconoce si este efecto leucemogénico es secundario a la hidroxiurea o está asociado con la enfermedad subyacente del paciente.

Se han observado toxicidades vasculíticas cutáneas, incluyendo ulceraciones vasculíticas y gangrena en pacientes con trastornos mieloproliferativos durante la terapia con hidroxiurea. Estas toxicidades vasculíticas se informaron con mayor frecuencia en pacientes con antecedentes de, o actualmente recibiendo, tratamiento con interferón. Debido a los resultados clínicos potencialmente severos para las úlceras vasculíticas cutáneas reportadas en pacientes con enfermedad mieloproliferativa, la hidroxiurea debe discontinuarse si se desarrollan ulceraciones vasculíticas cutáneas y debe iniciarse el tratamiento con agentes citoreductores alternativos.

Carcinogénesis y mutagénesis: La hidroxiurea es genotóxica en un amplio rango de sistemas de estudio y se presume que es carcinogénica en humanos.

En pacientes que reciban hidroxiurea a largo plazo para los casos de trastornos mieloproliferativos, tales como policitemia vera y trombocitemia, se ha observado leucemia secundaria. Se desconoce si este efecto leucemogénico es secundario a la hidroxiurea o está asociado con la enfermedad subyacente del paciente. También se han informado casos de cáncer de piel en pacientes que recibieron hidroxiurea a largo plazo. No se han realizado estudios convencionales a largo plazo para evaluar el potencial carcinogénico de hidroxiurea. No obstante, la administración intraperitoneal de 125-250 mg/kg de hidroxiurea (alrededor de 0.6-1.2 veces la dosis máxima oral diaria recomendada en humanos sobre una base de mg/m²) tres veces por semana durante 6 meses a ratas hembras aumentó la frecuencia de tumores mamarios en ratas que sobrevivieron a los 18 meses, en comparación con el grupo control. La hidroxiurea es mutagénica *in vitro* a las bacterias, hongos, protozoa, y células mamarias. La

DRA. PATRICIA ELSA RUTOWICZ
APODERADA
LABORATORIO LKM. S.A.

A.P.

FARMACEUTICO ZIGMUD VEGIERSKI
CO-DIRECTOR TECNICO
LABORATORIO LKM. S.A.

hidroxiurea es clastogénica *in vitro* (células de hámster, linfoblastos humanos) e *in vivo* (ensayo SCE en roedores, ensayo de micronúcleo en ratones). Hidroxiurea causa la transformación de células de embriones de roedores al fenotipo tumorigénico.

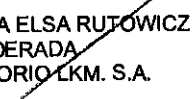
Durante el embarazo: Los fármacos que afectan la síntesis del ADN, tales como la hidroxiurea, pueden ser agentes potencialmente mutagénicos. El médico debe considerar, cuidadosamente, esta posibilidad antes de administrar este fármaco a pacientes masculinos o femeninos que estén considerando concebir.

La hidroxiurea puede causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada. Se ha demostrado que la hidroxiurea es un teratógeno potente en una amplia gama de modelos animales, incluyendo ratones, hámsters, gatos, cerdos de miniatura, perros y monos a dosificaciones una vez mayor la dosis administrada en humanos sobre una base de mg/m^2 . La hidroxiurea es embriotóxica y causa malformaciones fetales (huesos craneales parcialmente osificados, ausencia de la cuenca de los ojos, hidrocefalia, vertebrae lumbares faltantes) en dosificaciones de 180 $\text{mg}/\text{kg}/\text{día}$ (alrededor de 0.8 veces la dosis máxima diaria recomendada en humanos sobre una base de mg/m^2) en ratas y a 30 $\text{mg}/\text{kg}/\text{día}$ (alrededor de 0.3 veces la dosis máxima diaria recomendada en humanos sobre una base de mg/m^2) en conejos. La embriotoxicidad se caracterizó por disminución de la viabilidad fetal, disminución del tamaño del hígado de las crías y demora en el desarrollo. La hidroxiurea atraviesa la placenta. Dosis únicas de ≥ 375 mg/kg (alrededor de 1.7 veces la dosis máxima diaria recomendada en humanos sobre una base de mg/m^2) administradas en ratas causó retardos en el crecimiento y dificultades en la capacidad de aprender. No se dispone de estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas. Si se usa este fármaco durante el embarazo o si la paciente resulta embarazada mientras está tomando este medicamento, debe ser advertida sobre el daño potencial para el feto. A las mujeres con potencial de gestación se les debe aconsejar evitar el embarazo.

PRECAUCIONES

Generales

La terapia con hidroxiurea requiere una estrecha supervisión. El estado completo de la sangre incluso el examen de médula ósea, si fuera indicado, así como la función renal y la función hepática deben ser determinadas previo a y en ocasiones repetidas durante el tratamiento.


DRA. PATRICIA ELSA RUTOWICZ
APODERADA
LABORATORIO LKM. S.A.
A.P.


FARMACEUTICO ZIGMUD VEGIERSKI
CO-DIRECTOR TECNICO
LABORATORIO LKM. S.A.



4339

La determinación del nivel de hemoglobina, recuentos leucocitarios completos y recuentos de plaquetas deben ser realizados por lo menos 1 vez por semana durante todo el curso de la terapia con hidroxiurea. Si el recuento de leucocitos se reduce a menos de 2500/ mm³ o el recuento de plaquetas a menos de 100.000/ mm³ se debe interrumpir la terapia hasta que los valores se eleven significativamente hacia niveles normales. Si aparece anemia, puede ser corregida con transfusión de sangre entera, sin la interrupción de la terapia con hidroxiurea.

La hidroxiurea deberá utilizarse con precaución en pacientes con marcada disfunción renal.

La hidroxiurea no está indicada en el tratamiento de infección del VIH; no obstante, si los pacientes infectados con VIH reciben tratamiento con hidroxiurea y, en particular, en combinación con didanosina y/o estavudina, se recomienda supervisar los signos y síntomas de pancreatitis. Los pacientes que desarrollen signos y síntomas de pancreatitis deberán discontinuar permanentemente la terapia con hidroxiurea.

Puede observarse un aumento de riesgo de hepatotoxicidad, que puede ser fatal, en pacientes bajo tratamiento con hidroxiurea y, en particular, en combinación con didanosina y/o estavudina. Deberá evitarse esta combinación.

Carcinogénesis, Mutagénesis y Trastornos de la Fertilidad

Trastornos de la Fertilidad: La hidroxiurea administrada en ratas macho a dosis de 60 mg/kg/día (alrededor de 0.3 la dosis máxima diaria recomendada en humanos sobre una base de mg/m²) produjo atrofia testicular, disminuyó la espermatogénesis y redujo significativamente su habilidad de preñar a las hembras.

Embarazo: Embarazo Categoría D.

Lactancia: La hidroxiurea se excreta en la leche materna. Debido al potencial para reacciones adversas serias con la hidroxycarbamida (hidroxiurea), debe tomarse una decisión acerca de si se suspende la lactancia o el medicamento, tomando en consideración la importancia del medicamento para la madre.

Uso pediátrico: No se ha establecido la seguridad y la eficacia del medicamento en pacientes pediátricos.

Uso geriátrico: Los pacientes ancianos pueden ser más sensibles a los efectos de la hidroxycarbamida (hidroxiurea), y pueden requerir un régimen de dosificación más bajo. Se conoce que este medicamento es excretado por el riñón, y el riesgo de las reacciones tóxicas a este medicamento puede ser mayor en pacientes con alteración de la función renal. Debido a que es más probable que los pacientes ancianos tengan disminución de

DRA. PATRICIA ELSA RUTOWICZ
APODERADA
LABORATORIO LKM, S.A.
A.P.

FARMACEUTICO ZIGMUND VEGIERSKI
CO-DIRECTOR TECNICO
LABORATORIO LKM, S.A.

2339



la función renal, debe tenerse cuidado en la selección de la dosis y puede ser útil controlar la función renal.

Interacciones Medicamentosas

No se han realizado estudios prospectivos del potencial de la hidroxiurea de interactuar con otros medicamentos. El uso concurrente de hidroxiurea y otros agentes mielosupresores o la terapia de radiación pueden incrementar la probabilidad de depresión de la médula ósea u otros eventos adversos. Como la hidroxiurea puede aumentar los niveles séricos de ácido úrico, puede ser necesario ajustar la dosis del medicamento uricosúrico.

Alteraciones de los valores de laboratorio:

Pruebas de funcionalidad renal: Nitrógeno ureico sanguíneo (BUN) y concentraciones de creatinina sérica pueden estar temporalmente incrementadas como resultado del deterioro de la función tubular renal. Concentraciones de ácido úrico sérico pueden estar aumentadas. - disminución en los valores de hematocrito, hemoglobina, recuento de plaquetas y recuento total de leucocitos.

REACCIONES ADVERSAS

Las principales reacciones adversas han sido depresión de la médula ósea (leucopenia, anemia y, ocasionalmente, trombocitopenia) y, con menos frecuencia, síntomas gastrointestinales (estomatitis, anorexia, náuseas, vómitos, diarrea y constipación) y reacciones dermatológicas tales como erupción maculopapular, ulceración de la piel, cambios cutáneos similares a la dermatomiositis, eritema periférico y facial. Se ha observado hiperpigmentación, atrofia de piel y uñas, scaling y pápulas violetas en algunos pacientes después de varios años de terapia diaria de mantenimiento de largo plazo con HIDROXIUREA. Se han registrado casos de cáncer de piel. Se han observado toxicidades vasculíticas cutáneas, incluyendo ulceraciones vasculíticas y gangrena en pacientes con trastornos mieloproliferativos durante la terapia con hidroxiurea. Estas toxicidades vasculíticas se informaron con mayor frecuencia en pacientes con antecedentes de, o actualmente recibiendo, tratamiento con interferón (ver **ADVERTENCIAS**). Se registraron casos raros de disuria y alopecia. Altas dosis pueden producir una somnolencia moderada. Muy pocos casos se han registrado de trastornos neurológicos y se limitaron a dolor de cabeza, mareos, desorientación, alucinaciones y convulsiones. Ocasionalmente, Hidroxiurea puede causar una discapacidad temporal de la función renal tubular, acompañado por aumentos en el

DRA. PATRICIA ELSA RUTOWICZ
APOOERADA
LABORATORIO LKM, S.A.
A.P.

FARMACEUTICO ZIGMUD VEGIERSKI
CO-DIRECTOR TECNICO
LABORATORIO LKM, S.A.

2339



ácido úrico sérico, BUN y los niveles de la creatinina. Se han informado casos de retención de sulfobromoftaleína (BSP) anormal, como así también casos de fiebre, escalofríos, malestar edema, astenia y aumento de las enzimas hepáticas.

Las reacciones adversas observadas con las terapias combinadas de hidroxiurea e irradiación son similares a aquellas informadas con el uso de hidroxiurea o tratamiento con radiación sólo. Estos efectos, principalmente, incluyen depresión de la médula ósea (anemia y leucopenia), irritación gástrica y mucositis. Casi todos los pacientes que recibieron un tratamiento adecuado combinado de hidroxiurea e irradiación demostrarán una leucopenia concurrente. Se han registrado casos raros de depresión de plaquetas (< 100.000 células/mm³) y solamente en presencia de marcada leucopenia. HIDROXIUREA puede potenciar algunas reacciones adversas que se observan, normalmente, sólo con terapia de irradiación, tales como dolores gástricos y mucositis. En pocas ocasiones se ha informado la asociación de hidroxiurea con el desarrollo de reacciones pulmonares agudas que consistían de infiltrados pulmonares difusos, fiebre y dispnea. La fibrosis pulmonar también se ha informado en pocas ocasiones.

Se han informado casos de pancreatitis y hepatotoxicidad fatal y no-fatal, junto con neuropatía periférica grave en pacientes infectados por el VIH que recibieron hidroxiurea en combinación con agentes antiretrovirales, en particular, didanosina más estavudina. Los pacientes bajo tratamiento con hidroxiurea en combinación con didanosina, estavudina e indinavir en el Estudio ACTG 5025 demostraron una disminución promedio en las células CD4 de aproximadamente 100/mm³.

SOBREDOSIFICACIÓN:

Se ha reportado toxicidad mucocutánea aguda en pacientes que reciben varias veces la dosis terapéutica de hidroxycarbamida (hidroxiurea). También se ha observado dolor, eritema violeta, edema de las palmas de las manos y de las plantas de los pies, seguido de descamación de los mismos, hiperpigmentación generalizada severa de la piel, y estomatitis.

Ante la eventualidad de una sobredosificación concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los centros de toxicología:

Hospital de pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247

Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648 / 4658-7777


DRA. PATRICIA ELSA RUTOWICZ
APODERADA
LABORATORIO LKM. S.A.

A.P.


FARMACEUTICO ZIGMUD VEGIERSKI
CO-DIRECTOR TECNICO
LABORATORIO LKM. S.A.



INFORMACION PARA EL PACIENTE:

2339

Consulte con su médico si aparecen cualquiera de los siguientes efectos: Más comunes: tos o carraspera, fiebre o escalofríos, dolor en la espalda o en el costado, micción dolorosa o dificultosa. Raros: confusión, convulsiones, mareos, alucinaciones, dolor de cabeza, dolor de las articulaciones, edemas de pie y piernas. Pueden producirse otros efectos que no requieran atención médica, y pueden ir desapareciendo a medida que su cuerpo se acostumbre al medicamento. Su médico puede indicarle cómo reducir estos efectos. si algunos de los siguientes efectos continúan o son molestos, consulte inmediatamente con su medico: Más frecuentes: diarrea, somnolencia, pérdida del apetito, náuseas o vómitos. Menos frecuentes: constipación, enrojecimiento de la piel, rash cutáneo y prurito. después que deje de recibir Hidroxiurea, su cuerpo necesitará tiempo para recuperarse, que dependerá de la cantidad de medicina que haya tomado y del tiempo que duró el tratamiento. Durante este periodo consulte con su médico si aparecen algunos de los siguientes efectos: deposiciones negro alquitranadas, sangre en orina o en materia fecal, tos o carraspera, fiebre o escalofríos, dolor en la espalda o en el costado, micción dolorosa o dificultosa, manchas rojas diminutas en la piel, hemorragias o hematomas inusuales en la piel. Pueden aparecer otros efectos que no se hayan incluido en la lista; si usted nota algún otro efecto, consulte con su médico

CONSERVACION:

En su envase original, manteniendo el envase herméticamente cerrado a temperatura menor a 30° C.

PRESENTACIÓN:

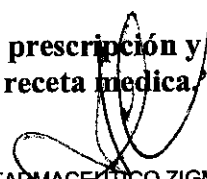
Envases conteniendo 20, 50, 100, 250, y 500 unidades siendo los tres últimos para uso exclusivo de hospitales.

“Este medicamento ha sido prescripto sólo para su problema actual, no se lo recomiende a otras personas”

“Este medicamento debe ser administrado sólo bajo prescripción y vigilancia medica y no puede repetirse sin una nueva receta medica”


DRA. PATRICIA ELSA RUTOWICZ
APODERADA
LABORATORIO LKM. S.A.

A.P.


FARMACEUTICO ZIGMUD VEGIERSKI
CO-DIRECTOR TECNICO
LABORATORIO LKM. S.A.