



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
AÑO DE LA DEFENSA DE LA VIDA, LA LIBERTAD Y LA PROPIEDAD

Disposición

Número:

Referencia: EX-2024-30418165-APN-DGA#ANMAT

VISTO el EX-2024-30418165-APN-DGA#ANMAT 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 prospecto para la Especialidad Medicinal denominada HIDROXIUREA LKM 500 / HIDROXIUREA; forma farmacéutica y concentración: CÁPSULAS / HIDROXIUREA 500mg; aprobada por Certificado N° 45.330.

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

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

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

Por ello,

LA ADMINISTRADORA NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º. – Autorízase a la firma LABORATORIO LKM S.A. propietaria de la Especialidad Medicinal denominada HIDROXIUREA LKM 500 / HIDROXIUREA; forma farmacéutica y concentración: CÁPSULAS / HIDROXIUREA 500mg; el nuevo prospecto obrante en el documento IF-2024-46081820-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2º. – Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 45.330 cuando el mismo se presente acompañado de la copia de la presente disposición.

ARTICULO 3º. – Regístrese, notifíquese al interesado de la presente Disposición conjuntamente con el prospecto. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

EX-2024-30418165-APN-DGA#ANMAT

Gp

ae

Digitally signed by PEARSON Enriqueta María
Date: 2024.05.27 16:15:00 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2024.05.27 16:15:02 -03:00

HIDROXIUREA LKM 500
Hidroxiurea 500 mg
Cápsulas

Venta bajo receta archivada

Industria Argentina

FÓRMULA CUALICUANTITATIVA:

Cada cápsula contiene:

Hidroxiurea	500.0 mg
Lactosa anhidra.....	63.9 mg
Dióxido de silicio coloidal.....	4.2 mg
Estearato de magnesio.....	5.6 mg
Ácido cítrico anhidro.....	3.2 mg
Fosfato disódico anhidro.....	13.1 mg
Laurilsulfato de sodio	20.0 mg
Croscarmelosa sódica	20.0 mg

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

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Propiedades farmacodinámicas

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.

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 sobrevida; las síntesis del ARN y proteínas no han demostrado alguna alteración.

Propiedades Farmacocinéticas

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.

Biotransformación: Hasta el 50% 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 a ácido acetohidroxámico 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 de primer orden.

En adultos con neoplasias malignas, la recuperación urinaria media de hidroxiiurea fue de un 30-55% de la dosis administrada.

Linealidad/No linealidad Al aumentar las dosis se ha observado un aumento desproporcionado de las concentraciones plasmáticas medias y del AUC.

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.

Datos preclínicos sobre seguridad

Hidroxiiurea es claramente genotóxico y supuestamente un agente carcinógeno entre especies, lo que supone un riesgo de carcinogenicidad en humanos. No se han realizado estudios a largo plazo para evaluar el potencial carcinogénico en animales.

Como todos los productos que actúan sobre la síntesis del ADN, hidroxiiurea podría ser potencialmente mutagénica, por lo que debe ser tenido en cuenta antes de administrar el fármaco a pacientes en edad fértil.

POSOLOGIA Y MODO DE ADMINISTRACION

Los pacientes que reciben hidroxiiurea, 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 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 Hidroxiiurea. Esto incluye todas las actividades de manipuleo en clínicas, farmacias, depósitos, 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 hidroxurea 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 hidroxurea 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 hidroxurea son seis semanas de tratamiento. Cuando se registre una regresión en el 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 hidroxurea 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.

Forma de administración

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.

CONTRAINDICACIONES

hidroxiurea está contraindicado en pacientes con depresión marcada de la médula ósea, o sea, leucopenia (< 2500 leucocitos/mm³), trombocitopenia (< 100.000 /mm³) o anemia grave.

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

No deberá administrarse este medicamento a pacientes que hayan tenido historia previa o actualmente presenten úlceras cutáneas y/o úlceras vasculíticas asociadas con el uso de hidroxiurea o interferón alfa

ADVERTENCIAS

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

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

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.

Anormalidades eritrocíticas: eritropoyesis megaloblástica, que es auto-limitante, 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 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, vertebras 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.

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/ mm^3 o el recuento de plaquetas a menos de 100.000/ mm^3 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 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 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 la función renal, debe tenerse cuidado en la selección de la dosis y puede ser útil controlar la función renal.

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

El uso concurrente de hidroxiquina 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 hidroxiquina puede aumentar los niveles séricos de ácido úrico, puede ser necesario ajustar la dosis del medicamento uricosúrico.

Se observaron que en estudio in vitro con células tratadas con hidroxiquina 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.

En pacientes que han recibido o están recibiendo hidroxiquina con interferón alfa se puede producir la aparición o agravamiento de lesiones cutáneas como úlceras vasculíticas y gangrena (ver sección advertencias).

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 (ver sección advertencias).

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.

Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Hidroxiquina puede causar daño fetal si se administra a mujeres embarazadas y es un potente agente teratogénico conocido en animales. 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 Hidroxiquina y que informen a su médico de inmediato si esto ocurriera.

Lactancia

Hidroxiquina se excreta en la leche humana. Debido a las potenciales reacciones adversas graves de Hidroxiquina sobre el lactante, se deberá decidir entre interrumpir el

tratamiento con Hidroxiurea 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 espermatozoides antes del inicio del tratamiento.

La hidroxiurea puede ser genotóxica. Se aconseja que los hombres en tratamiento utilicen métodos anticonceptivos seguros durante el tratamiento y al menos 3 meses después del tratamiento (ver sección Reacciones Adversas). Se debe aconsejar a las pacientes de sexo femenino con posibilidad de quedar embarazadas que utilicen métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento y al menos 6 meses tras finalizar el 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 puede alterar el estado de alerta ya que puede causar somnolencia y otros efectos neurológicos.

REACCIONES ADVERSAS

A continuación, se describen las reacciones adversas recogidas de referencias publicadas, así como durante la experiencia postcomercialización. Se ha utilizado el siguiente convenio para la clasificación de la frecuencia de las reacciones adversas: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muy raras ($< 1/10.000$), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Se presenta una tabla por indicación:

Hidroxiurea en monoterapia (tratamiento de síndromes linfoproliferativos)

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

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

* En algunos casos se ha notificado fiebre alta (> 39°C) de forma concurrente con manifestaciones gastrointestinales, pulmonares, musculoesqueléticas, hepatobiliares, dermatológicas o cardiovasculares,

que han requerido hospitalización. Normalmente ocurrieron dentro de las 6 semanas del inicio del tratamiento y se resolvieron rápidamente después de discontinuar el tratamiento con hidroxiurea. Tras la re-administración, la fiebre aparece de nuevo en 24 horas.

****En pacientes infectados por VIH que fueron tratados con hidroxiurea en combinación con agentes antirretrovirales, en particular didanosina más estavudina, se detectaron casos de pancreatitis y hepatotoxicidad mortal y no mortal, y neuropatía periférica grave. Los pacientes tratados con hidroxiurea en combinación con didanosina, estavudina, e indinavir, mostraron en el estudio ACTG 5025 una disminución media en el recuento de células CD4 de aproximadamente 100/mm³.**

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

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

Hidroxiurea en combinación con radioterapia:

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

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

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

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

Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Muy frecuentes	Fallo de la medula ósea, disminución de los linfocitos CD4*, leucopenia, trombocitopenia, anemia
	No conocida	Anemia hemolítica
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Muy frecuentes	Anorexia
	Raras	Síndrome de lisis tumoral
Trastornos psiquiátricos	Frecuentes	Alucinaciones, desorientación
Trastornos del sistema nervioso	Frecuentes	Convulsiones, mareo, neuropatía periférica**, somnolencia, cefalea.
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Frecuentes	Fibrosis pulmonar, infiltración pulmonar, disnea
	No conocida	Enfermedad pulmonar intersticial, neumonitis, alveolitis, alveolitis, alérgica, tos.
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuentes	Pancreatitis**, náuseas, vómitos, diarrea, estomatitis, estreñimiento, mucositis, dolor gástrico, malestar estomacal, dispepsia
Trastornos hepatobiliares	Frecuentes	Hepatotoxicidad**, aumento de las enzimas hepáticas, colestasis, hepatitis
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Muy raras	Lupus eritematoso sistémico
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Muy frecuentes	Vasculitis cutánea++, dermatomiositis, alopecia+, rash maculopapular, rash papular+, exfoliación cutánea, atrofia cutánea+, úlcera cutánea, eritema+, hiperpigmentación cutánea+, trastornos ungueales
	Muy raras	Lupus eritematoso cutáneo
	Frecuencia no conocida	Pigmentación ungueal+
Trastornos renales y urinarios	Muy frecuentes	Disuria, Aumento de la creatinina en sangre, aumento de la urea en sangre, aumento del ácido úrico en sangre
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Muy frecuentes	Pirexia*, astenia, escalofríos, malestar.

* En algunos casos se ha notificado fiebre alta (> 39°C) de forma concurrente con manifestaciones gastrointestinales, pulmonares, musculoesqueléticas, hepatobiliares, dermatológicas o cardiovasculares, que han requerido hospitalización. Normalmente ocurrieron dentro de las 6 semanas del inicio del

tratamiento y se resolvieron rápidamente después de discontinuar el tratamiento con hidroxiurea. Tras la re-administración, la fiebre aparece de nuevo en 24 horas.

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

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

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

Notificación de sospechas de reacciones adversas

• Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios comunicarse con el Departamento de Farmacovigilancia de la empresa enviando un mail el siguiente correo electrónico: infomed.argentina@knighttx.com o llamando al teléfono +54 911 4719-1100 **opción 2.**

• Ante cualquier inconveniente con el producto o sospechas de reacciones adversas el paciente puede llenar la ficha que está en la página Web de la ANMAT: <https://www.argentina.gob.ar/anmat/farmacovigilancia/notificanos> o llamar al ANMAT responde 0800-333-1234.

SOBREDOSIFICACIÓN:

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

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**

INFORMACION PARA EL PACIENTE:

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 acostumbra 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 médica y no puede repetirse sin una nueva receta médica.”

ANTE CUALQUIER DUDA CONSULTE A SU MEDICO.

**Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado N° 45.330.**

Laboratorio LKM S.A.
Montevideo 589, Piso 4°, CABA
Directora Técnica: Yanina Sánchez, Farmacéutica.
Elaboración: Lynch 3461/63, Ciudad autónoma de Buenos Aires, Argentina.

MANTENGASE FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Fecha de última revisión:

ÚOËÚÔÔΩÁ
Ôã cÔãÁ
P æãã

Ôã æãã Áã } ^ãã^ ÁÚOËÚÔÔΩÁ
Ôã cÔãÁ æãã
Ôb k& MÚOËÚÔÔΩÁ/Ôã cÔãÁ
P æãã&MÔËÚ
Ú^æ[] kÔã Áã]! çã * Ácã Á
ã[& { ^} c
Š[&æã } kÁ
Ôæ kCGG ÈÈÈFÁÍ K.I ÈÈÈÈÈ



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
AÑO DE LA DEFENSA DE LA VIDA, LA LIBERTAD Y LA PROPIEDAD

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: Prospecto - EX-2024-30418165- -APN-DGA#ANMAT

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 16 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2024.05.06 10:04:52 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2024.05.06 10:04:53 -03:00