

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
HIDROXICARBAMIDA CÁPSULAS 500 mg

FOLLETO DE INFORMACIÓN ~~MÉDICA~~ PROFESIONAL

HIDROXICARBAMIDA
CÁPSULAS 500 mg

Código ATC: L01XX05

Clasificación ATC: Otros agentes antineoplásicos

ACCION TERAPEUTICA:

Agente antineoplásico.

INDICACIONES:

Tratamiento del carcinoma de cabeza y cuello: La HIDROXICARBAMIDA 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 HIDROXICARBAMIDA 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:

Bioequivalencia: Este producto farmacéutico ha demostrado equivalencia terapéutica.

Mecanismo de acción: El mecanismo preciso por el cual la HIDROXICARBAMIDA 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 HIDROXICARBAMIDA 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 HIDROXICARBAMIDA puede inducir efectos teratogénicos.

Se han postulado tres mecanismos de acción para el aumento de efectividad del uso concomitante de la terapia de HIDROXICARBAMIDA 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 HIDROXICARBAMIDA (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: parece indicar que la HIDROXICARBAMIDA, 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

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
HIDROXICARBAMIDA CÁPSULAS 500 mg

disminución de la tasa de sobrevida; las síntesis del ARN y proteínas no han demostrado alguna alteración.

Absorción: La HIDROXICARBAMIDA 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 HIDROXICARBAMIDA.

Distribución: La HIDROXICARBAMIDA 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 HIDROXICARBAMIDA 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 HIDROXICARBAMIDA y que pueden estar formados de hidroxilamina como resultado de la acción de ureasa sobre la HIDROXICARBAMIDA.

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

POSOLOGIA Y MODO DE ADMINISTRACION:

Los pacientes que reciben HIDROXICARBAMIDA, 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 HIDROXICARBAMIDA. 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.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
HIDROXICARBAMIDA CÁPSULAS 500 mg

Todas las dosis deberán basarse en el peso ideal o actual del paciente, cualquiera sea menor. El uso concurrente de las cápsulas de HIDROXICARBAMIDA 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 **y melanoma maligno: 60 a 80 mg/kg** administrados por vía oral como una dosis única cada tres días. La administración de HIDROXICARBAMIDA 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 HIDROXICARBAMIDA 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 HIDROXICARBAMIDA 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 HIDROXICARBAMIDA. Dado que la hematopoyesis puede verse comprometida por una irradiación extensa o por otros agentes antineoplásicos, se recomienda que se administre HIDROXICARBAMIDA 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) están controlados por medidas tales como anestésicos tópicos y analgésicos administrados por vía oral. Si la reacción es grave, la terapia con

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
HIDROXICARBAMIDA CÁPSULAS 500 mg

HIDROXICARBAMIDA 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 HIDROXICARBAMIDA.

Insuficiencia renal: Como la excreción renal es un medio de eliminación, se deberá considerar disminuir la dosis de HIDROXICARBAMIDA 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.

CONTRAINDICACIONES:

HIDROXICARBAMIDA está contraindicado en pacientes con depresión marcada de la médula ósea, o sea, leucopenia (< 2500 WBC) o trombocitopenia (< 100.000 plaquetas) o cuadro de anemia grave. HIDROXICARBAMIDA está contraindicada en pacientes que hayan demostrado una hipersensibilidad previa a la HIDROXICARBAMIDA o a cualquier otro componente de su formulación.

Embarazo, lactancia

Varicela existente o reciente

Herpes zoster

Estados infecciosos

Deterioro de la función renal. Cálculos renales

ADVERTENCIAS:

El tratamiento con HIDROXICARBAMIDA 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 HIDROXICARBAMIDA 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.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
HIDROXICARBAMIDA CÁPSULAS 500 mg

Se han observado casos de pancreatitis fatal y no fatal en pacientes infectados con VIH durante la terapia con HIDROXICARBAMIDA 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 HIDROXICARBAMIDA y otros agentes antirretrovirales. Los eventos hepáticos fatales fueron reportados, más a menudo, en pacientes tratados con la combinación de HIDROXICARBAMIDA, 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 HIDROXICARBAMIDA 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 HIDROXICARBAMIDA.

Anormalidades eritrocíticas: eritropoyesis megaloblástica, que es auto-limitante, a menudo se observa al inicio de la terapia con HIDROXICARBAMIDA. El cambio morfológico se asemeja a la anemia perniciosa, pero no está relacionada con la deficiencia de vitamina B12 o de ácido fólico. La HIDROXICARBAMIDA 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 HIDROXICARBAMIDA, y pueden requerir un régimen de dosificación más bajo.

En pacientes que reciban HIDROXICARBAMIDA 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 HIDROXICARBAMIDA 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 HIDROXICARBAMIDA. 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 HIDROXICARBAMIDA debe discontinuarse si se desarrollan ulceraciones vasculíticas cutáneas y debe iniciarse el tratamiento con agentes citoreductores alternativos.

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

En pacientes que reciban HIDROXICARBAMIDA 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 HIDROXICARBAMIDA o está asociado con la enfermedad subyacente del paciente. También se

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
HIDROXICARBAMIDA CÁPSULAS 500 mg

han informado casos de cáncer de piel en pacientes que recibieron HIDROXICARBAMIDA a largo plazo.

No se han realizado estudios convencionales a largo plazo para evaluar el potencial carcinogénico de HIDROXICARBAMIDA. No obstante, la administración intraperitoneal de 125-250 mg/kg de HIDROXICARBAMIDA (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 HIDROXICARBAMIDA es mutagénica in vitro a las bacterias, hongos, protozoo, y células mamarias. La HIDROXICARBAMIDA es clastogénica in vitro (células de hámster, linfoblastos humanos) e in vivo (ensayo SCE en roedores, ensayo de micronúcleo en ratones). HIDROXICARBAMIDA 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 HIDROXICARBAMIDA, 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 HIDROXICARBAMIDA puede causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada. Se ha demostrado que la HIDROXICARBAMIDA 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/m². La HIDROXICARBAMIDA es embriotóxica y causa malformaciones fetales (huesos craneales parcialmente osificados, ausencia de la cuenca de los ojos, hidrocefalia, vértebras lumbares faltantes) en dosificaciones de 180 mg/kg/día (alrededor de 0.8 veces la dosis máxima diaria recomendada en humanos sobre una base de mg/m²) en ratas y a 30 mg/kg/día (alrededor de 0.3 veces la dosis máxima diaria recomendada en humanos sobre una base de mg/m²) 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 HIDROXICARBAMIDA 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/m²) 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 HIDROXICARBAMIDA requiere una estrecha supervisión. El estado completo de la sangre incluso el examen de médula ósea, si fuera indicado, así como la función

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
HIDROXICARBAMIDA CÁPSULAS 500 mg

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 HIDROXICARBAMIDA. Si el recuento de leucocitos se reduce a menos de $2500/\text{mm}^3$ o el recuento de plaquetas a menos de $100.000/\text{mm}^3$ 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 HIDROXICARBAMIDA.

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

La HIDROXICARBAMIDA no está indicada en el tratamiento de infección del VIH; no obstante, si los pacientes infectados con VIH reciben tratamiento con HIDROXICARBAMIDA 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 HIDROXICARBAMIDA.

Puede observarse un aumento de riesgo de hepatotoxicidad, que puede ser fatal, en pacientes bajo tratamiento con HIDROXICARBAMIDA 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 HIDROXICARBAMIDA 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/m^2) produjo atrofia testicular, disminuyó la espermatogénesis y redujo significativamente su habilidad de preñar a las hembras.

Embarazo: Embarazo Categoría D.

Lactancia: La HIDROXICARBAMIDA se excreta en la leche materna. Debido al potencial para reacciones adversas serias con la hidroxycarbamida (HIDROXICARBAMIDA), 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 (HIDROXICARBAMIDA), y pueden requerir un régimen de dosificación más bajo.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
HIDROXICARBAMIDA CÁPSULAS 500 mg

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:

No se han realizado estudios prospectivos del potencial de la HIDROXICARBAMIDA de interactuar con otros medicamentos. El uso concurrente de HIDROXICARBAMIDA 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 HIDROXICARBAMIDA puede aumentar los niveles séricos de ácido úrico, puede ser necesario ajustar la dosis del medicamento uricosúrico.

Estudios *in vitro* con células tratadas con Hidroxicarbamida 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 Hidroxicarbamida con interferón alfa se puede producir la aparición o agravamiento de lesiones cutáneas como úlceras vasculíticas y gangrena.

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 HIDROXICARBAMIDA. 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 HIDROXICARBAMIDA. Estas toxicidades vasculíticas se informaron con mayor frecuencia en pacientes con antecedentes de, o actualmente recibiendo, tratamiento con interferón. Se registraron casos raros de disuria y alopecia. Altas dosis pueden producir una somnolencia moderada. Muy

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
HIDROXICARBAMIDA CÁPSULAS 500 mg

pocos casos se han registrado de trastornos neurológicos y se limitaron a dolor de cabeza, mareos, desorientación, alucinaciones y convulsiones. Ocasionalmente, HIDROXICARBAMIDA puede causar una discapacidad temporal de la función renal tubular, acompañado por aumentos en el 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 HIDROXICARBAMIDA e irradiación son similares a aquellas informadas con el uso de HIDROXICARBAMIDA 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 HIDROXICARBAMIDA e irradiación demostraron una leucopenia concurrente. Se han registrado casos raros de depresión de plaquetas (<100.000 células/mm³) y solamente en presencia de marcada leucopenia. HIDROXICARBAMIDA 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 HIDROXICARBAMIDA 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 HIDROXICARBAMIDA en combinación con agentes antiretrovirales, en particular, Didanosina más Estavudina. Los pacientes bajo tratamiento con HIDROXICARBAMIDA en combinación con Didanosina, Estavudina e Indinavir en el Estudio ACTG 5025 demostraron una disminución promedio en las células CD4 de aproximadamente 100/mm³.

SOBREDOSIFICACION:

Se ha reportado toxicidad mucocutánea aguda en pacientes que reciben varias veces la dosis terapéutica de hidroxycarbamida (HIDROXICARBAMIDA). 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.

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 acostumbre al medicamento. Su

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
HIDROXICARBAMIDA CÁPSULAS 500 mg

médico puede indicarle cómo reducir estos efectos. Si algunos de los siguientes efectos continúan o son molestos, consulte inmediatamente con su médico: 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 HIDROXICARBAMIDA, 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 período 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.

EFFECTOS 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, HIDROXICARBAMIDA puede alterar el estado de alerta ya que puede causar somnolencia y otros efectos neurológicos.

CONSERVACION:

En su envase original, manteniendo el envase herméticamente cerrado a temperatura ambiente entre 15°C y 30°C.