

Material: Prospecto  
Medida: 180 x 250 mm

Código de Material: 120713-00  
Código Visual: 10-27-54

Soporte: Según Especificación  
Gramaje: Según Especificación  
Colores: Negro

Colas (no imprimir filete)

Proceso#	Fecha - Sector	Modificaciones Realizadas
P00	26-1-2022 / RA	Modif Rodrigo AARR
P01	10-2-2022 / RA	Modif Rodrigo AARR
P02	10-11-2022 / RA	Modif Alfredo
P03		
P04	14-11-2022 / RA	Modificación - AR
P05	20-1-2023 / DI	Agregado de códigos
P06	03-04-2023 / DI	Cambio de DT A YS
P07		
P08		
P09		
P10		

180 mm

LKM

# Hidroxiurea LKM® 500

## Hidroxiurea 500 mg

Vía Oral  
Cápsulas

Venta Bajo Receta profesional  
Industria Argentina

### ACCIÓN TERAPÉUTICA

Agente antineoplásico

### CÓDIGO ATC

L01XX05

### INDICACIONES

Hidroxiurea está indicado en el tratamiento de:

#### Síndromes mieloproliferativos:

1. Esplenomegalia mieoide/mielofibrosa (mielofibrosis idiopática).
2. Trombocitemia esencial.
3. Policitemia vera (policitemia primitiva), cuando la flebotomía sola no controla la enfermedad.
4. Leucemia mieoide crónica y síndromes relacionados (en la fase de pretratamiento, cuando sea necesario obtener un rápido descenso de la leucocitosis y como tratamiento paliativo en casos resistentes o a los que no toleran otras alternativas terapéuticas).

#### Tratamiento con Hidroxiurea en combinación con radioterapia:

1. La administración concomitante de Hidroxiurea con radioterapia está indicada en el tratamiento local del carcinoma de cérvix.
2. La administración concomitante de Hidroxiurea con radioterapia está indicada en el tratamiento local del carcinoma epidermoide (escamoso) primario de cabeza y cuello, excluyendo el labio.

### POSOLÓGIA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

La posología de Hidroxiurea deberá establecerse con relación al peso actual o ideal de los pacientes, considerando siempre el menor de ambos. La administración concomitante de hidroxycarbamida con otros agentes mielosupresores, puede requerir un ajuste de la dosis.

#### Síndromes mieloproliferativos:

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

#### Tratamiento con Hidroxiurea en combinación con radioterapia:

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

En la terapia concomitante con radioterapia, la administración de hidroxycarbamida debe iniciarse al menos siete días antes de iniciar la radioterapia, continuar durante la misma, así como indefinidamente después de ella. El paciente debe estar en todo momento bajo adecuada observación para detectar posibles reacciones adversas graves e inesperadas.

La radioterapia debe administrarse a la dosis máxima que se considere apropiada para la situación terapéutica particular de cada paciente; cuando se administra hidroxycarbamida concomitantemente, normalmente no es necesario un ajuste en la dosis de radiación.

El esquema de dosis intermitente ofrece la ventaja de una menor toxicidad (ej. depresión de la médula ósea). En pacientes con este tipo de esquema de dosis, en muy raras ocasiones ha sido necesario suspender la terapia por toxicidad.

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

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

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

#### Población pediátrica

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

#### Pacientes de edad avanzada

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

#### Pacientes con Insuficiencia hepática

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

#### Pacientes con Insuficiencia renal

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

#### 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

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes de la fórmula. Hidroxycarbamida también está contraindicado durante el embarazo y el periodo de lactancia. Hidroxycarbamida está contraindicado en pacientes con depresión de la médula ósea, como leucopenia (<2.500 leucocitos/mm<sup>3</sup>), trombocitopenia (<100.000/mm<sup>3</sup>) o anemia grave. 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 hidroxycarbamida o interferón alfa.

### ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE EMPLEO

Si la función medular está deprimida, no debe iniciarse el tratamiento con hidroxycarbamida. La anemia grave debe corregirse antes de iniciar la terapia con hidroxycarbamida. Puede aparecer depresión de la médula ósea, siendo su principal y más frecuente manifestación la leucopenia. Con menor frecuencia se presentan trombocitopenia y anemia. En raras ocasiones se manifiestan sin una leucopenia previa. La probabilidad de depresión de la médula ósea puede aumentar en pacientes que han recibido previamente radioterapia o agentes antineoplásicos citotóxicos; hidroxycarbamida deberá utilizarse con precaución en pacientes que previamente hayan recibido radioterapia o quimioterapia. La recuperación de la mielosupresión es rápida tras la interrupción de la terapia. Se han notificado casos de anemia hemolítica en pacientes tratados con Hidroxiurea para enfermedades mieloproliferativas. Los pacientes que desarrollen anemia persistente se deben realizar pruebas de laboratorio para detectar hemólisis. Si se confirma el diagnóstico de anemia hemolítica, se debe suspender el uso de Hidroxiurea. En pacientes con trastornos mieloproliferativos en tratamiento con hidroxycarbamida, han aparecido efectos tóxicos consistentes en úlceras cutáneas incluyendo ulceraciones vasculíticas y gangrena. Las úlceras se localizan en los pies y principalmente en las piernas y aparecen más frecuentemente en pacientes que tienen una enfermedad arterial o venosa concomitante. Este efecto suele aparecer en pacientes que llevan más de un año de tratamiento continuado con hidroxycarbamida y se calcula que afecta aproximadamente a un 9% de ellos. La aparición de gangrena es mucho menos frecuente. Debido a las consecuencias clínicas potencialmente graves de las úlceras cutáneas notificadas en pacientes con enfermedad mieloproliferativa, en caso de que se desarrollen deberá interrumpirse la administración de hidroxycarbamida e iniciar como se indique el uso de fármacos citorreductores alternativos.

La administración previa o simultánea de interferón con un agente quimioterápico como hidroxycarbamida puede aumentar potencialmente el riesgo de toxicidad. En particular, los efectos de tipo úlceras cutáneas fueron notificados más frecuentemente en pacientes tratados con hidroxycarbamida y que también estaban recibiendo o habían recibido previamente tratamiento con interferón alfa. En estos casos, las úlceras, vasculíticas o no, y de localización más habitual en dedos, pueden evolucionar hasta la aparición de gangrena. Si los síntomas y signos progresan, será necesario suspender la administración de ambos fármacos e instituir un tratamiento médico adecuado. Algunas enfermedades como diabetes mellitus, hipertensión arterial, lesiones vasculíticas o enfermedades vasculares previas se pueden considerar como factores de riesgo que pueden potenciar la aparición de úlceras cutáneas en este tipo de pacientes.

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

Los pacientes que hayan recibido radioterapia previa pueden sufrir una exacerbación del eritema post-radiación. Anomalías eritrocitarias: desde el inicio del tratamiento es frecuente observar una eritropoyesis megaloblástica auto-limitante. El cambio morfológico es similar a la anemia perniciosa pero no está relacionado con un déficit de ácido fólico o de vitamina B12. La macrocitosia puede enmascarar el desarrollo incidental de un déficit de ácido fólico, por lo que se recomienda realizar determinaciones de ácido fólico en sangre de manera regular. Hidroxycarbamida puede también retrasar el aclaramiento del hierro plasmático y reducir la tasa de utilización de hierro por los eritrocitos, sin que aparentemente afecte al tiempo de supervivencia de los eritrocitos. Trastornos respiratorios: Se ha comunicado enfermedad pulmonar intersticial, como fibrosis pulmonar, infiltración pulmonar, neumonitis y alveolitis/alveolitis alérgica en pacientes que recibían tratamiento para neoplasias mieloproliferativas, y puede estar asociada a desenlace mortal. Se debe vigilar atentamente, investigar y tratar a aquellos pacientes que presenten plexía, tos, disnea u otros síntomas respiratorios. La suspensión inmediata de hidroxycarbamida y el tratamiento con corticosteroides parece estar asociado a la resolución de los acontecimientos pulmonares.

En pacientes infectados por VIH que fueron tratados con hidroxycarbamida y didanosina, con o sin estavudina, se detectaron casos de pancreatitis mortal y no mortal. En pacientes infectados con VIH, tratados con hidroxycarbamida y medicamentos antirretrovirales, durante el seguimiento post-comercialización de seguridad del medicamento, se han encontrado casos de hepatotoxicidad y fallo hepático que en algunos casos terminó en muerte. Las alteraciones hepáticas mortales se detectaron con más frecuencia en los pacientes tratados con hidroxycarbamida, didanosina y estavudina, por lo que debe evitarse esta combinación de medicamentos. En pacientes infectados por VIH que fueron tratados con hidroxycarbamida en combinación con agentes antirretrovirales, incluyendo didanosina, con o sin estavudina, se detectaron casos de neuropatía periférica, en algunos casos grave. Cuando se considere oportuno, deberá aconsejarse a los pacientes la utilización de medidas anticonceptivas durante el tratamiento.

Se ha notificado leucemia secundaria en pacientes que habían recibido terapia prolongada con hidroxycarbamida en el tratamiento de síndromes mieloproliferativos como policitemia vera y trombocitopenia; no se ha establecido si este efecto es secundario a hidroxycarbamida o a la enfermedad subyacente. Se ha comunicado cáncer de piel en pacientes que recibían hidroxycarbamida por un periodo prolongado. Se debe aconsejar a los pacientes que se protejan la piel frente a la exposición solar. Además, los pacientes deben hacerse autoinspecciones de la piel durante y tras la suspensión del tratamiento con hidroxycarbamida y someterse a revisiones de neoplasias malignas secundarias durante las visitas de seguimiento de rutina.

**Vigilancia de la diuresis:** Debe informarse a los pacientes que mantengan una adecuada ingesta de líquidos. Es crucial en este caso la diuresis abundante, sobre todo al inicio del tratamiento.

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

**Insuficiencia renal:** Hidroxycarbamida debe administrarse con precaución en pacientes con insuficiencia renal. **Población pediátrica:** No se ha establecido la seguridad y eficacia de hidroxycarbamida en población pediátrica. **Población de edad avanzada:** Los pacientes de edad avanzada pueden ser más sensibles a los efectos de hidroxycarbamida por lo que pueden precisar una reducción de la dosis.

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

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

#### Advertencias sobre excipientes:

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

#### Interferencias con pruebas analíticas:

Hidroxycarbamida puede elevar los niveles séricos de ácido úrico

### INTERACCIÓN CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN

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

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

La administración concomitante de hidroxycarbamida con otros agentes mielosupresores o radioterapia puede aumentar la probabilidad de depresión de la médula ósea o de otras reacciones adversas.

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

Hay un riesgo aumentado de enfermedad sistémica fatal por vacuna con el uso concomitante de vacunas vivas. No se recomiendan las vacunas vivas en pacientes inmunodeprimidos.

### FERTILIDAD, EMBARAZO Y LACTANCIA

**Embarazo**  
Hidroxycarbamida puede causar daño fetal si se administra a mujeres embarazadas y es un potente agente teratogénico en referencias publicadas.

No existen estudios adecuados y controlados en mujeres embarazadas. Si este fármaco se utiliza durante el embarazo o si la paciente queda embarazada durante el tratamiento, debe ser advertida acerca del daño potencial sobre el feto. Deberá aconsejarse a las mujeres en edad fértil que eviten quedar embarazadas durante la terapia con Hidroxiurea y que informen a su médico de inmediato si esto ocurriera.

#### Lactancia

Hidroxycarbamida se excreta en la leche humana. Debido a las potenciales reacciones adversas graves de hidroxycarbamida 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 la esperma antes del inicio del tratamiento.

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

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

### 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, hidroxycarbamida 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 (≥1/10), frecuentes (≥1/100 a <1/10), poco frecuentes (≥1/1.000 a <1/100), raras (≥1/10.000 a <1/1.000), muy raras (<1/10.000), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Se presenta una tabla por indicación:

**Hidroxicarbamida en monoterapia (tratamiento de síndromes linfoproliferativos)**

Clasificación de órganos del sistema	Frecuencia	Reacción adversa
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Muy Frecuentes	Azoospermia, oligospermia
Infecciones e infestaciones	Raras	Gangrena**
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl. Quistes y pólipos)	Poco Frecuentes	cáncer de piel
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Muy frecuentes	Depresión de la médula ósea, disminución de los linfocitos CD4**, leucopenia, trombocitopenia, anemia
	No conocida	Anemia hemolítica
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Muy frecuentes	Anorexia
	Raras	Síndrome de lisis tumoral
Trastornos psiquiátricos	Raras	Alucinaciones, desorientación
Trastornos del sistema nervioso	Frecuentes	Somnolencia, neuropatía periférica**
	Raras	Cefaleas, mareos y convulsiones
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Raras	Reacciones pulmonares agudas (infiltrados pulmonares difusos/fibrosis y disnea)
	No conocida	Enfermedad pulmonar intersticial, neumonitis, alveolitis, alérgica, tos.
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuentes	Pancreatitis** estomatitis, náuseas, vómitos, diarrea y estreñimiento
Trastornos hepato biliares	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, hepato biliares, dermatológicas o cardiovasculares, que han requerido hospitalización. Normalmente ocurrieron dentro de las 6 semanas del inicio del tratamiento y se resolvieron rápidamente después de discontinuar el tratamiento con hidroxiurea. Tras la re-administración, la fiebre aparecía de nuevo en 24 horas.

\*\*En pacientes infectados por VIH que fueron tratados con hidroxicarbamida 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 hidroxicarbamida 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/mm<sup>3</sup>.

+ 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.

**Hidroxicarbamida en combinación con radioterapia:**

Las reacciones adversas observadas cuando se administra hidroxicarbamida concomitantemente con radioterapia son similares a las observadas cuando se administra hidroxicarbamida 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 hidroxicarbamida en combinación con radioterapia han desarrollado leucopenia. Raramente, y solo en casos de leucopenia grave, se ha producido un descenso de plaquetas (<100.000/mm<sup>3</sup>). Hidroxiurea 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 hidroxicarbamida, 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 médula ósea, disminución de los linfocitos CD4*, leucopenia, trombocitopenia, anemia
	No conocida	Anemia hemolítica
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Muy frecuentes	Anorexia
	Raras	Síndrome de lisis tumoral
Trastornos psiquiátricos	Frecuentes	Alucinaciones, desorientación
Trastornos del sistema nervioso	Frecuentes	Convulsiones, mareo, neuropatía periférica**, somnolencia, cefalea.
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Frecuentes	Fibrosis pulmonar, infiltración pulmonar, disnea
	No conocida	Enfermedad pulmonar intersticial, neumonitis, alveolitis, alérgica, tos.
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuentes	Pancreatitis**, náuseas, vómitos, diarrea, estomatitis, estreñimiento, mucositis, dolor gástrico, malestar estomacal, dispepsia
Trastornos hepato biliares	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, hepato biliares, dermatológicas o cardiovasculares, que han requerido hospitalización. Normalmente ocurrieron dentro de las 6 semanas del inicio del tratamiento y se resolvieron rápidamente después de discontinuar el tratamiento con hidroxiurea. Tras la re-administración, la fiebre aparecía de nuevo en 24 horas.

\*\*Se han notificado pancreatitis y hepatotoxicidad fatal y no fatal en pacientes infectados por VIH que recibieron hidroxicarbamida en combinación con agentes antirretrovirales, en particular didanosina más estavudina. También

se ha notificado neuropatía periférica y los pacientes tratados con hidroxicarbamida en combinación con didanosina, estavudina, e indinavir, mostraron una disminución en el recuento de células CD4. + tras varios años de tratamiento de mantenimiento diario a largo plazo. ++ estos efectos se notificaron más frecuentemente en pacientes que habían recibido tratamiento con interferón.

**Notificación de sospechas de reacciones adversas**

Es importante notificar las sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema de farmacovigilancia de su país.

**SOBREDOSIS**

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

En Uruguay: En caso de intoxicación comunicarse con el C.I.A.T. Tel.1722

**PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

**Propiedades farmacodinámicas**

**Mecanismo de acción**  
Hidroxicarbamida es un citostático antineoplásico activo por vía oral. Su mecanismo de acción no está totalmente establecido. Algunas referencias publicadas avalan la hipótesis de que hidroxicarbamida causa una inhibición inmediata de la síntesis del ADN, actuando como un inhibidor de la ribonucleótido reductasa, sin interferir con la síntesis del ácido ribonucleico o de las proteínas.

Se han postulado tres mecanismos para explicar el aumento de la efectividad de hidroxicarbamida en combinación con la radioterapia en carcinomas de cabeza y cuello de células escamosas (epidermoides). Referencias publicadas sugieren que hidroxicarbamida es letal para las células normalmente radio resistentes en el estadio S. Estos estudios sugieren también que mantiene otras células del ciclo celular en el estadio G1 o previo a la síntesis del ADN, donde son más susceptibles a los efectos de la radiación. El tercer mecanismo de acción ha sido teorizado sobre algunas referencias publicadas, por medio de la inhibición de la síntesis del ADN, hidroxicarbamida dificulta el proceso normal de reparación de las células dañadas por radiación, aunque todavía viables, disminuyendo su tasa de supervivencia; sin que la síntesis del ARN ni de las proteínas se vea alterada.

**Propiedades farmacocinéticas**

**Absorción:**

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

**Distribución:**

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

**Biотransformación:**

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

**Eliminación:**

La excreción de hidroxicarbamida en humanos se realiza probablemente mediante un proceso renal de primer orden. En adultos con neoplasias malignas, la recuperación urinaria media de hidroxicarbamida 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:**

Se desconoce si existen 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**

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

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

**PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN Y OTRAS MANIPULACIONES**

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

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

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

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

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

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

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

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

Deberán tenerse en cuenta las normas de correcta manipulación y desecho de los fármacos antineoplásicos. La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

**CONSERVACIÓN**

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

**PRESENTACIÓN**

HIDROXIUREA LKM 500: En envases conteniendo 100 unidades y 20 unidades.

Fecha de última revisión: Noviembre-2022

Fecha revisión AEMPS: Junio-2022



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

Elaborado por Laboratorio LKM S.A., Lynch 3461/63, C.A.B.A., Argentina

Dirección Técnica: Farm. M. Yanina Sanchez.

120713-