

RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

Nombre del producto:	GLOUREA 500 (Hidroxiurea)
Forma farmacéutica:	Cápsula de gelatina dura
Fortaleza:	500 mg
Presentación:	Estuche por 10 blísteres de PVC/AL con 10 cápsulas de gelatina dura cada uno.
Titular del Registro Sanitario, ciudad, país:	LINDMED TRADE S.L., Madrid, España.
Fabricante (es) del producto, ciudad (es), país (es):	GLOBELA PHARMA PVT. LTD., Gujarat, India. Producto terminado
Número de Registro Sanitario:	026-23D2
Fecha de Inscripción:	19 de agosto de 2023.
Composición:	
Cada cápsula de gelatina dura contiene:	
Hidroxiurea	500 mg
Plazo de validez:	36 meses
Condiciones de almacenamiento:	Almacenar por debajo de 30 °C. Protéjase de la luz y la humedad.

Indicaciones terapéuticas:

Melanoma, leucemia mielocítica crónica resistente y carcinoma de ovario metastásico recurrente no inoperable.

Hidroxiurea utilizado concomitante con radioterapia se indica en el control local a del carcinoma primario de células escamosas (epidermoides) de la cabeza y del cuello, excluyendo el labio.

Contraindicaciones:

Pacientes con depresión marcada de a médula ósea, leucopenia (<2500CBS) o trombocitopenia (<100,000).

Pacientes con anemia severa.

Pacientes con antecedentes de hipersensibilidad a cualquiera de los componentes de la formulación.

Precauciones:

El tratamiento con hidroxurea no debe iniciarse si la función de la médula ósea está marcadamente deprimida (Puede ocurrir depresión de la médula ósea y la leucopenia es la primera y más común manifestación. Trombocitopenia y anemia ocurren menos frecuentemente y rara vez se observan sin leucopenia precedente).

Debe tenerse en cuenta que la depresión medular ósea es más probable en pacientes previamente hayan recibido radioterapia de agentes quimioterapéuticos citotóxicos; hidroxurea debe utilizarse cuidadosamente en estos pacientes.

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

La anemia severa puede corregirse con reemplazo de sangre completa antes de iniciarla terapia con hidroxurea..

Hidroxurea debe emplearse con precaución en pacientes con disfunción renal marcada.

Los pacientes ancianos pueden ser más sensibles a los efectos de la hidroxurea y pueden requerir un régimen de dosis más bajo.

Advertencias especiales y precauciones de uso:

La terapia con hidroxurea requiere de supervisión estrecha. Antes de iniciar la terapia y repetidamente durante el tratamiento, debe determinarse el estado completo de la sangre, incluyendo el examen de la médula ósea si éste se indica, así como la función renal y hepática. La determinación del nivel de hemoglobina, conteos totales de leucocitos y conteos de plaquetas, se debe realizar al menos una vez por semana a través del ciclo de terapia con hidroxurea. Si el conteo de células blancas sanguíneas disminuye a menos de $2,500/\text{mm}^3$, o el conteo de plaquetas a menos de $100,000/\text{mm}^3$, la terapia debe interrumpirse hasta que los valores aumenten significativamente hacia valores normales. Si ocurriera anemia, debe manejarse con reemplazo de sangre completa, sin interrumpir la terapia con hidroxurea.

Los pacientes que tomen el fármaco vaciando el contenido de la cápsula en agua, deben recordar que este medicamento es potente y que debe manipularse con cuidado. Los pacientes deben estar advertidos que el polvo no debe entrar en contacto con la piel o las membranas mucosas.

El dolor o malestar por inflamación de las membranas mucosas en el sitio de irradiación (mucositis) generalmente se controla con anestésicos locales y por analgésicos administrados por vía oral. Si la reacción es severa, la terapia con hidroxurea puede interrumpirse temporalmente; si es extremadamente severa, la terapia con irradiación, además, puede posponerse temporalmente.

Efectos indeseables:

Sistema psiconeural: Raramente puede causar, dolor de cabeza, mareos, desorientación, alucinaciones y convulsiones.

Gastrointestinal: Pueden ocurrir estomatitis, inapetencia, náusea, vómito, diarrea y estreñimiento.

Hematológico: Pueden ocurrir principalmente depresión de la médula ósea (leucopenia, anemia, trombocitopenia). Eritropoyesis megaloblástica, la cual es auto-limitante, se observa con frecuencia en las etapas tempranas del tratamiento.

Sistema urogenital: Raramente ocurren disuria y alopecia. Hidroxiurea ocasionalmente puede causar trastorno temporal de la función túbulo renal, acompañadas por elevación de los niveles del ácido úrico en suero, BUN y creatinina.

Sistema Nervioso Central: A las dosis más altas puede causar un estado general de letargo y se han reportado rubor, escalofríos y malestar.

Dermatológico: Ocasionalmente puede ocurrir eritema facial

Hepático: Se han reportado retención anormal de BSP y elevación de las enzimas hepáticas.

Otros: Muy raramente puede causar alopecia.

Debe tenerse en cuenta que las dosis de irradiación solas producen las mismas reacciones adversas que la hidroxiurea; la terapia combinada puede provocar un incremento en la incidencia y la severidad de estos efectos secundarios.

Posología y modo de administración:

Todas las dosis deben basarse en el peso real o ideal del paciente, cualquiera que sea.

Tumor sólido: Terapia Intermitente: 80 mg/kg administrados oralmente como dosis única cada tercer día.

Terapia Continua: 20 a 30mg/kg administrados oralmente como dosis única diaria.

El esquema de dosis intermitente ofrece la ventaja de toxicidad reducida, y aquellos pacientes bajo este régimen de dosis raramente han requerido la interrupción completa de la terapia debida a toxicidad.

Terapia Concomitante:

80 mg/kg administrados oralmente como dosis única cada tercer día.

La administración de hidroxiurea debe comenzar, al menos, siete días antes de iniciarla irradiación y continuar durante la radioterapia e indefinidamente después, siempre y cuando el paciente pueda mantenerse bajo observación adecuada y no haya evidencia de reacciones no usuales o severas.

El ajuste de la dosis de irradiación generalmente no es necesario cuando se utiliza hidroxiurea concomitantemente.

Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción:

No se han realizado estudios prospectivos sobre el potencial de interacción de la hidroxiurea con otros fármacos.

El uso conjunto de hidroxiurea y otros agentes inmunosupresores o terapia por radiación pueden incrementar la probabilidad de depresión de médula ósea u otros eventos adversos. Debido a que la hidroxiurea puede aumentar los niveles de ácido úrico en suero, pudieran ser necesarios ajustes de dosis de los medicamentos uricosúricos.

Uso en Embarazo y lactancia:

Los fármacos que afecten la síntesis del DNA, tales como la hidroxiurea, pueden ser agentes mutagénicos potenciales. El médico debe considerar cuidadosamente esta posibilidad antes de administrar este fármaco a pacientes masculinos y femeninos que puedan considerar la concepción.

Hidroxiurea es un conocido agente teratogénico en animales. Por lo tanto, hidroxiurea no debe usarse en mujeres embarazadas o que pudieran estar o que los beneficios superen el riesgo a criterio médico.

Efectos sobre la conducción de vehículos/maquinarias:

No procede.

Sobredosis:

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

Propiedades farmacodinámicas:

Código ATC: L01XX05

Grupo farmacoterapéutico: Agentes antineoplásicos inmunomoduladores. Agentes antineoplásicos. Otros agentes antineoplásicos. Otros agentes antineoplásicos.

El mecanismo exacto por el cual la Hidroxiurea produce sus efectos citotóxicos no se puede describir actualmente, sin embargo, los informes de varios estudios en cultivo de tejidos de ratas y humanos apoyan la hipótesis de que la Hidroxiurea causa una inhibición inmediata de la síntesis del DNA sin interferir con la síntesis del ácido ribonucleico de proteínas. Esta hipótesis explica porque, bajo ciertas condiciones, puede inducir efectos teratogénicos. Tres mecanismos de acción se han postulado para la eficacia creciente del uso concomitante de la terapia con Hidroxiurea e irradiación en los carcinomas de células escamosas (epidermoides) de la cabeza y del cuello. Los estudios *in vitro* que utilizan las células de hámster chinos sugieren que Hidroxiurea es letal en células en etapa S del ciclo celular que normalmente son radiorresistentes y detiene otras células del ciclo celular en etapa G1 en estado de presíntesis de DNA, donde éstas son más susceptibles a los efectos de la radiación. El tercer mecanismo de acción se ha teorizado en base a estudios *in vitro* de células HeLa. Parece que la hidroxiurea obstaculiza el proceso normal de reparación de las células dañadas que no murieron por la radiación, disminuyendo su tasa de supervivencia por inhibición de la síntesis del DNA; e IRNA y la síntesis de proteínas no mostraron ninguna alteración.

Propiedades farmacocinéticas (Absorción, distribución, biotransformación, eliminación):

Después de la administración oral en el hombre, Hidroxiurea se absorbe fácilmente del aparato gastrointestinal. El fármaco alcanza concentraciones séricas máximas en el plazo de 2 horas y por 24 horas la concentración en el suero es esencialmente cero. Aproximadamente el 80% de la dosis oral o intravenosa de 7mg/kg a 30mg/kg se pueden recuperar en la orina en el plazo de 12 horas.

Instrucciones de uso, manipulación y destrucción del remanente no utilizable del producto:

El uso, manipulación y desechos debe realizarse según las normativas relacionadas con el tratamiento de agentes anticancerígenos citotóxicos.

Fecha de aprobación/revisión del texto: 10 de agosto 2023