CECMED
CENTRO PARA EL CONTROL ESTATAL
DE MEDICAMENTOS,EQUIPOS
Y DISPOSITIVOS MÉDICOS
Ministerio de Salud Pública de Cuba

RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

Nombre del producto:	HIDROXIUREA
Forma farmacéutica:	Cápsula
Fortaleza:	500 mg
Presentación:	Estuche por 10 blísteres de PVC incoloro/AL con 10 cápsulas cada uno.
Titular del Registro Sanitario, ciudad, país:	ALFARMA S.A., Ciudad de Panamá, Panamá.
Fabricante (s) del producto, ciudad (es), país (es):	BIOZENTA LIFESCIENCE PVT. LTD., Himachal Pradesh, India. Producto terminado
Número de Registro Sanitario:	M-23-008-L01
Fecha de Inscripción:	28 de febrero de 2023.
Composición:	
Cada cápsula contiene:	
Hidroxiurea *Se adiciona un 2 % de exceso Lactosa anhidra	500,0 mg*
Plazo de validez:	36 meses
Condiciones de almacenamiento:	Almacenar por debajo de 30 ºC. Protéjase de la luz y la humedad.

Indicaciones terapéuticas:

Melanoma, leucemia mielocítica crónica resistente y carcinoma de ovario metastásico recurrente o inoperable.

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

Contraindicaciones:

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

Pacientes con anemia severa.

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

Precauciones:

La terapia con hidroxiurea 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 hidroxiurea.

Si el conteo de células blancas sanguíneas disminuye a menos de 2,500/mm^3, o el conteo de plaquetas a menos de 100,000/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 hidroxiurea.

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 hidroxiurea puede interrumpirse temporalmente; si es extremadamente severa, la terapia con irradiación, además, puede posponerse temporalmente. Sin embargo, raramente es necesario terminar estas terapias.

Advertencias especiales y precauciones de uso:

El tratamiento con hidroxiurea 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 de la médula ósea es más probable en pacientes que previamente hayan recibido radioterapia con agentes quimioterapéuticos citotóxicos; hidroxiurea debe utilizarse cuidadosamente en estos pacientes.

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

La anemia severa puede corregirse con reemplazo de sangre completa antes de iniciar la terapia con hidroxiurea.

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

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

Enfermedades como diabetes mellitus, hipertensión arterial, lesiones vasculíticas o enfermedades vasculares previas pueden potenciar la aparición de úlceras cutáneas en este tipo de pacientes.

Hidroxicarbamida puede también retrasar el aclaramiento del hierro plasmático y reducir la tasa de utilización de hierro

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.

En pacientes infectados por VIH tratados con hidroxicarbamida y didanosina, con o sin estavudina, se detectaron casos de pancreatitis mortal y no mortal, tambien se han encontrado casos de hepatotoxicidad y fallo hepático que en algunos casos terminó en muerte.

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 hidroxicarbamida. Se ha comunicado cáncer de piel en pacientes que recibían hidroxicarbamida por un period prolongado.

Se debe aconsejar a los pacientes que se protejan la piel frente a la exposición solar.

Debe informarse a los pacientes que mantengan una adecuada ingesta de líquidos durante el tratamiento. Es importante asegurar una diuresis abundante, sobre todo al inicio del tratamiento.

Efectos indeseables:

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

Gastrointestinal: Pueden ocurrir estomatitis, inapetencia, náusea, vómito, diarea 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 con hidroxiurea.

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

Muy frecuentes Azoospermia, oligospermia

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 rash maculopapular y 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 30 mg/kg administrados oralmente como dosis única diaria.

El esquema de dosis intermitente ofrece la ventaja de toxicidad reducida, ya que los 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 iniciar la 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.

Vía de administración**:**

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 la 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.

Las alteraciones hepáticas mortales se detectaron con más frecuencia en los pacientes tratados con hidroxicarbamida, didanosina y estavudina, por lo que debe evitarse esta combinación de medicamentos.

En pacientes infectados por VIH que fueron tratados con hidroxicarbamida en combinación con agentes antirretrovirales, incluyendo didanosina, con o sin estavudina, se detectaron casos de neuropatía periférica, en algunos casos grave.

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.

No se recomiendan las vacunas vivas en pacientes inmunodeprimidos

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 estarlo, a no ser que a juicio del médico los beneficios superen los posibles peligros.

Lactancia:

Hidroxicarbamida se excreta en la leche humana. Debido a las potenciales reacciones adversas graves de hidroxicarbamida sobre el lactante, se deberá decidir entre interrumpir el tratamiento con hidroxiurea 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 esperma antes del inicio del tratamiento. La hidroxicarbamida puede ser genotóxica. Se aconseja que los hombres en tratamiento utilicen métodos anticonceptivos seguros durante el tratamiento y al menos 1 año después del tratamiento

Uso pediátrico

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

Uso geriátrico

Los pacientes ancianos pueden ser más sensibles a los efectos de la hidroxiurea y pueden requerir un régimen de dosis más bajo. Se conoce que este fármaco se excreta por el riñón y el riesgo de reacciones tóxicas por el fármaco puede ser mayor en pacientes con trastornos de la función renal. Debido a que es más probable que los pacientes ancianos tengan disminuida la función renal, debe tenerse cuidado en seleccionar la dosis y puede ser útil monitorear la función renal.

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 e inmunomoduladores, 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 que Hidroxiurea causa una inhibición inmediata de la síntesis del DNA sin interferir con la síntesis del ácido ribonucleico o de proteínas. Esta hipótesis explica por qué, 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 o 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; el RNA 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 7 mg/kg a 30 mg/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 desecho se debe realizar según las normativas relacionadas con el tratamiento de agentes anticancerígenos citotóxicos

Fecha de aprobación/ revisión del texto: 28 de febrero de 2023.