

## RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

<b>Nombre del producto:</b>	<b>HIDROXIUREA</b>
<b>Forma farmacéutica:</b>	Cápsula
<b>Fortaleza:</b>	500,0 mg
<b>Presentación:</b>	Estuche por 10 blísteres de PVC/AL con 10 cápsulas cada uno.
<b>Titular del Registro Sanitario, país:</b>	ALFARMA S. A., República de Panamá.
<b>Fabricante, país:</b>	Kwality Pharmaceuticals Pvt. Ltd., India.
<b>Número de Registro Sanitario:</b>	M-14-196-L01
<b>Fecha de Inscripción:</b>	23 de septiembre 2014.
<b>Composición:</b>	
Cada cápsula contiene:	500,0 mg
Hidroxiurea	
<b>Plazo de validez:</b>	36 meses
<b>Condiciones de almacenamiento:</b>	Almacenar por debajo de 30°C. Protéjase de la luz y humedad.

### Indicaciones terapéuticas:

Se ha demostrado una respuesta tumoral significativa a la hidroxiurea cápsulas en melanoma, leucemia mielocítica crónica resistente y carcinoma de ovario metastásico, recurrente o inoperable. Hidroxiurea se utiliza concomitantemente con terapia de irradiación planificada para el control local de carcinomas de células escamosas (epidermoide) de cabeza y cuello, excluyendo los labios.

### Contraindicaciones:

Hidroxiurea está contraindicada en pacientes con depresión medular marcada, por ej. leucopenia (<2500 CBS) o trombocitopenia (<100,000), o anemia severa.

Hidroxiurea está contraindicada en pacientes que hayan demostrado hipersensibilidad previa a la hidroxiurea o a cualquiera de los componentes de su formulación.

### Precauciones:

#### General

El tratamiento con hidroxiurea no debe iniciarse si la función medular se encuentra marcadamente deprimida. Puede ocurrir supresión de la médula ósea y la leucopenia es generalmente su primera y más común manifestación. Trombocitopenia y anemia ocurren menos frecuentemente y a veces se observan sin leucopenia precedente. Sin embargo, la recuperación de la mielosupresión es rápida cuando se interrumpe la terapia. Debe tenerse en cuenta que la depresión medular es más probable en pacientes que hayan recibido previamente radioterapia o agentes citotóxicos quimioterapéuticos para el cáncer; hidroxiurea debe emplearse cuidadosamente en estos pacientes. Los pacientes que hayan recibido terapia de irradiación en el pasado, pudieran presentar una exacerbación de eritema postirradiación. En pacientes infectados por VIH, durante la terapia con hidroxiurea y didanosina, con o sin estavudina, ha ocurrido pancreatitis fatal y no fatal. Se han reportado hepatotoxicidad y fallo hepático ocasionando la muerte durante la vigilancia post-comercialización en pacientes

infectados por VIH tratados con hidroxiurea y otros agentes antirretrovirales. Los eventos hepáticos fatales se han reportado más frecuentemente en pacientes tratados con la combinación de hidroxiurea, didanosina y estavudina. Debe evitarse esta combinación. Se ha reportado neuropatía periférica, que puede ser severa en algunos casos, en pacientes infectados con VIH que recibieron hidroxiurea, en combinación con agentes antirretrovirales, incluyendo didanosina con o sin estavudina. Debe corregirse la anemia severa antes de iniciar la terapia con hidroxiurea. Anormalidades eritrocíticas: eritropoyesis megaloblástica, la cual es autolimitante, se observan a menudo al inicio del ciclo de la terapia con hidroxiurea. El cambio morfológico se asemeja a la anemia perniciosa, pero no está relacionado con deficiencia de vitamina B12 o de ácido fólico. Hidroxiurea también puede demorar el aclaramiento del hierro en el plasma y reducir la velocidad de utilización del hierro por los eritrocitos, pero no parece que altere el tiempo de supervivencia de las células rojas sanguíneas. Los pacientes ancianos pudieran ser más sensibles a los efectos de la hidroxiurea y pudieran requerir un régimen de dosis más bajo. En pacientes que reciben hidroxiurea por períodos largos para trastornos mieloproliferativos, tales como policitemia vera y trombocitopenia, se ha reportado leucemia secundaria. Se desconoce si este efecto leucemogénico es secundario a la hidroxiurea o está asociado con la enfermedad subyacente del paciente. Toxicidades vasculíticas cutáneas, incluyendo ulceraciones vasculíticas y gangrena, han ocurrido en pacientes con trastornos mieloproliferativos durante la terapia con hidroxiurea. Estas toxicidades vasculíticas se han reportado más frecuentemente en pacientes con historia de haber recibido comúnmente terapia con interferón. Debido a las consecuencias clínicas potencialmente severas de úlceras cutáneas vasculíticas, reportadas en pacientes con enfermedad mieloproliferativa, hidroxiurea debe discontinuarse si se desarrollan ulceraciones vasculíticas e iniciar el tratamiento alternativo con agentes citoreductores, según se indique. La terapia con hidroxiurea requiere una supervisión estrecha. Antes del inicio del tratamiento y repetidamente durante el mismo, debe determinarse el estado completo de la sangre, incluyendo el examen de la médula ósea. La determinación del nivel de hemoglobina, conteos totales de leucocitos y conteos de plaquetas, se deben realizar por lo menos una vez a la semana durante el ciclo de terapia con hidroxiurea. Si los conteos de células blancas disminuyen a menos de  $2500/\text{mm}^3$ , o el conteo de plaquetas a menos de  $100,000/\text{mm}^3$ , la terapia debe interrumpirse hasta que los valores aumenten significativamente hacia los niveles normales. La anemia severa, si ocurriera, debe manejarse sin interrumpir la terapia con hidroxiurea. Hidroxiurea no está indicada para el tratamiento de infección por VIH; no obstante, si los pacientes infectados por VIH se tratan con hidroxiurea y, en particular, en combinación con didanosina y/o estavudina, se recomienda monitorear estrechamente para signos y síntomas de pancreatitis. Los pacientes que desarrollen signos o síntomas de pancreatitis deben discontinuar permanentemente la terapia con hidroxiurea.

#### Insuficiencia Renal

La función renal debe determinarse antes y repetidamente durante el tratamiento. Hidroxiurea debe emplearse con cuidado en pacientes con insuficiencia renal marcada.

#### Insuficiencia hepática

La función hepática debe determinarse antes y repetidamente durante el tratamiento. Puede ocurrir un aumento del riesgo de hepatotoxicidad, que pudiera ser fatal, en pacientes tratados con hidroxiurea y, en particular, en combinación con didanosina y estavudina. Esta combinación debe evitarse.

#### **Advertencias especiales y precauciones de uso:**

##### 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 pudieran requerir un régimen de dosis más bajo. Se conoce que este fármaco se excreta por el riñón,

por lo que el riesgo de reacciones tóxicas a este fármaco pudiera ser mayor en pacientes con insuficiencia renal. Debido a que los pacientes ancianos son más propensos en tener la función renal disminuida, debe tenerse cuidado al seleccionar la dosis y pudiera ser útil monitorear la función renal.

### **Efectos indeseables:**

Las reacciones adversas reportadas son depresión de la médula ósea (leucopenia, anemia y trombocitopenia), síntomas gastrointestinales (estomatitis, anorexia, náusea, vómito, diarrea y estreñimiento) y reacciones dermatológicas, tales como rash, maculopapular, ulceración de la piel, cambios de la piel semejantes a dermatomiositis, eritema periférico y facial. Hiperpigmentación, atrofia de la piel y uñas, escamación y pápulas violeta se han observado en algunos pacientes después de varios años de terapia de mantenimiento diaria a largo plazo con hidroxiurea. Se ha reportado cáncer de la piel. Toxicidades vasculíticas cutáneas, incluyendo ulceraciones vasculíticas y gangrena, han ocurrido en pacientes con trastornos mieloproliferativos durante la terapia con hidroxiurea. Estas toxicidades vasculíticas se han reportado más frecuentemente en pacientes con historia de haber recibido comúnmente terapia con interferón. Se han reportado disuria y alopecia. Dosis elevadas pueden producir somnolencia moderada. Han ocurrido trastornos neurológicos y han estado limitados a dolor de cabeza, mareo, desorientación, alucinaciones y convulsiones. Hidroxiurea puede causar trastornos de la función tubular renal, acompañada por elevaciones de los niveles de ácido úrico sérico, nitrógeno ureico en sangre (BUN) y creatinina. Se ha reportado retención anormal de bromosulfaleína (BSP). También se han reportado fiebre, escalofríos, malestar, edema, astenia y elevación de las enzimas hepáticas.

Las reacciones adversas observadas con hidroxiurea en combinación con terapia de irradiación son similares a las reportadas con el uso de hidroxiurea o la terapia irradiación sola. Estos efectos incluyen fundamentalmente depresión de la médula ósea (anemia y leucopenia), irritación gástrica y mucositis. La mayoría de los pacientes que reciben un ciclo adecuado de hidroxiurea y terapia de irradiación combinado, demostrarán leucopenia concurrente. Depresión de las plaquetas ( $<100,000$  células/mm<sup>3</sup>) ha ocurrido en presencia de leucopenia marcada. La hidroxiurea puede potenciar algunas reacciones adversas generalmente observadas con la terapia de irradiación sola, tales como malestar gástrico y mucositis. Se ha reportado la asociación de la hidroxiurea con el desarrollo de reacciones pulmonares agudas consistentes en infiltraciones pulmonares difusas, fiebre y disnea. También se ha reportado fibrosis pulmonar.

En pacientes infectados por VIH que han recibido hidroxiurea en combinación con agentes antirretrovirales, en particular didanosina y estavudina, se han reportado pancreatitis fatal y no fatal y hepatotoxicidad, así como neuropatía periférica. Los pacientes tratados con hidroxiurea en combinación con didanosina, estavudina e indinavir, en el Estudio ACTG 5025 mostraron una declinación media en las células CD4 de aproximadamente 100/mm<sup>3</sup>.

### **Posología y modo de administración:**

Deben considerarse los procedimientos para el manejo y desecho adecuados de fármacos citotóxicos. Para este aspecto existen diferentes lineamientos publicados. Para minimizar el riesgo de exposición dérmica se deben utilizar guantes impermeables cuando se manejen los envases que contengan las cápsulas de hidroxiurea. Las cápsulas de hidroxiurea no deben abrirse. El personal debe evitar la exposición a las cápsulas rotas o abiertas. Si ocurriera contacto con las cápsulas rotas o abiertas, lavarse bien e inmediatamente.

Debido a lo poco común de melanoma, leucemia mielocítica crónica resistente, carcinoma de ovario y carcinomas de cabeza y cuello en pacientes pediátricos, no se han establecido los regímenes de dosis. Toda la dosificación debe basarse en el peso real o ideal del paciente, cualquiera que sea menor. El uso conjunto de Hidroxiurea con otros agentes mielosupresores debe requerir ajustes de dosis.

Tumores Sólidos 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 diariamente.

#### Terapia Concomitante con Irradiación

Carcinoma de cabeza y cuello - 80 mg/kg administrados oralmente como dosis única cada tercer día . La administración de hidroxurea debe comenzar por lo menos siete días antes del inicio de la irradiación y continuar durante la radioterapia así como indefinidamente después, siempre que el paciente se mantenga bajo una observación adecuada y no haya evidencias de reacciones inusuales o severas.

#### Leucemia Mielocítica Crónica Resistente

Hasta que se haya evaluado el régimen de terapia intermitente, se recomienda la terapia CONTINUA (20-30 mg/kg administrados oralmente como dosis única diariamente).

Un período de prueba adecuado para determinar la efectividad antineoplásica de la hidroxurea es seis semanas de terapia. Cuando hay una regresión del tamaño del tumor o el crecimiento del tumor se detiene, la terapia debe continuarse indefinidamente. La terapia debe interrumpirse si el conteo de células blancas cae por debajo de  $2500/\text{mm}^3$ , o el conteo de plaquetas por debajo de  $100,000/\text{mm}^3$ . En estos casos los conteos deben reevaluarse después de tres días y reasumir la terapia cuando los conteos retornen a niveles aceptables. Debido a que el rebote hematopoyético es rápido, generalmente sólo necesario omitir unas dosis. Si no ocurriera el rebote rápido durante la combinación de la hidroxurea y la terapia de irradiación, también pudiera interrumpirse la terapia de irradiación. No obstante, la necesidad del aplazamiento de la irradiación es rara; la radioterapia usualmente se ha continuado usando la técnica y dosis recomendada. Si ocurriera anemia severa, esta debe corregirse sin interrumpir la terapia con hidroxurea. Debido a que la hematopoyesis puede comprometerse por irradiación extensa o por otros agentes antineoplásicos, se recomienda que la hidroxurea se administre con precaución a pacientes que hayan recibido terapia de irradiación extensa o quimioterapia con otros fármacos citotóxicos.

El dolor o la incomodidad por la inflamación de las mucosas en el sitio irradiado (mucositis) usualmente puede controlarse por medidas tales como anestésicos tópicos y analgésicos administrados oralmente. Si la reacción es severa, la terapia con hidroxurea puede interrumpirse temporalmente; si es sumamente severa, la dosis de la irradiación también puede aplazarse temporalmente. Sin embargo, raras veces ha habido que terminar estas terapias. El malestar gástrico agudo, como náusea, vómito y anorexia, resultantes de la terapia combinada generalmente puede controlarse por la interrupción temporal de la hidroxurea.

#### Insuficiencia Renal

Como la excreción renal es una vía de eliminación, debe considerarse la disminución de la dosis de Hidroxurea en pacientes con insuficiencia renal. Se recomienda un monitoreo estrecho de los parámetros hematológicos en estos pacientes.

#### Insuficiencia Hepática

No hay datos que sustenten un lineamiento específico para el ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática. Se recomienda un monitoreo estrecho de los parámetros hematológicos en estos pacientes.

#### **Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción:**

No se han realizado estudios prospectivos del potencial de interacción de la hidroxurea con otros fármacos.

El uso conjunto de hidroxurea y otros agentes mielosupresores o terapia de irradiación pudiera incrementar la posibilidad de depresión de la médula ósea u otros eventos adversos.

Debido a que la hidroxurea puede aumentar el nivel del ácido úrico en el suero, puede ser necesario el ajuste de la dosis de los medicamentos úricos.

### **Uso en embarazo y lactancia:**

#### *Embarazo Categoría D.*

Los fármacos que afectan la síntesis de DNA, tales como hidroxurea, pueden ser agentes mutagénicos potenciales. El médico debe considerar cuidadosamente esta posibilidad antes de administrar este fármaco a pacientes masculinos o femeninos que pudieran considerar la concepción.

Hidroxurea puede causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada. Hidroxurea ha probado ser un teratógeno potente en una amplia variedad de modelos animales, incluyendo ratones, hamsters, gatos, cerdos miniatura, perros y monos, a dosis dentro de una parte de la dosis humana, administrada en base a mg/m<sup>2</sup>. Hidroxurea es embriotóxica y causa malformaciones fetales (huesos craneales parcialmente osificados, ausencia de órbitas oculares, hidrocefalia, esternón bipartido, pérdida de vértebras lumbares) a 180 mg/kg/día (unas 0.8 veces la dosis máxima humana recomendada en base a mg/m<sup>2</sup>) en ratas y a 30 mg/kg/día (unas 0.3 veces la dosis máxima humana recomendada en base a mg/m<sup>2</sup>) en conejos. La embriotoxicidad se caracterizó por disminución de la viabilidad fetal, reducción del tamaño de las crías vivas y retraso en el desarrollo. Hidroxurea atraviesa la placenta. Dosis únicas de >375 mg/kg (unas 1.7 veces la dosis máxima humana recomendada en base a mg/m<sup>2</sup>) a ratas causó retardo en el crecimiento y trastornos en la capacidad de aprendizaje. No hay estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas. Si este fármaco se utiliza durante el embarazo o si la paciente se embaraza mientras lo esté tomando, debe estar advertida del daño potencial para el feto. Las mujeres en edad fértil deben estar advertidas para que eviten el embarazo.

#### Lactancia

Hidroxurea se excreta en la leche humana. Debido al potencial para reacciones adversas serias con hidroxurea, debe considerarse si discontinuar la lactancia o discontinuar el fármaco, teniendo en consideración la importancia del fármaco para la madre.

### **Efecto sobre la conducción de vehículos/maquinarias.**

No se ha reportado hasta la fecha.

### **Sobredosis:**

Se ha reportado toxicidad mucocutánea aguda en pacientes que reciben hidroxurea a dosis de varias veces la dosis terapéutica. Se han observado dolor, eritema violeta, edema en palmas y plantas seguido por descamación de manos y pies, hiperpigmentación generalizada severa de la piel y estomatitis.

### **Propiedades farmacodinámicas:**

Hasta el presente no puede describirse el mecanismo de acción preciso por el cual la hidroxurea produce sus efectos antineoplásicos. No obstante, los informes de varios estudios en cultivo de tejidos de ratas y humanos tienden a sostener la hipótesis que la hidroxurea causa una inhibición inmediata de la síntesis de DNA, actuando como un inhibidor de la ribonucleótido reductasa, sin interferir con la síntesis del ácido ribonucleico o de la proteína. Esta hipótesis explica por qué, en ciertas condiciones, la hidroxurea puede inducir efectos teratogénicos. Se han postulado tres mecanismos de acción para el incremento de la efectividad del uso concomitante de la terapia con hidroxurea e irradiación en carcinomas de células escamosas (epidermoide) de cabeza y cuello. Los estudios *in vitro* utilizando células de hámster chino, sugieren que la hidroxurea (1) es letal a normalmente radioresistente en la etapa S celular y (2) mantiene otras células del ciclo celular en la etapa G1 o pre-síntesis DNA, cuando 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 hidroxurea,

por inhibición de la síntesis de DNA, dificulta el proceso de reparación normal de las células dañadas pero no muertas por la radiación, por lo tanto disminuye su tasa de supervivencia; la síntesis de RNA y de proteína no muestra alteración.

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

#### *Absorción*

Hidroxiurea se absorbe rápidamente después de la administración oral. Los niveles pico en el plasma se alcanzan en 1 a 4 horas después de una dosis oral. Con dosis incrementadas, se observan concentraciones promedio pico en el plasma y ABCs desproporcionadamente mayores. No hay datos del efecto de los alimentos sobre la hidroxiurea.

#### *Distribución*

Hidroxiurea se distribuye rápida y ampliamente en el cuerpo, con un volumen de distribución estimado que se aproxima al total del agua corporal.

Las relaciones plasma a fluido ascítico varían desde 2:1 a 7.5:1. La hidroxiurea se concentra en leucocitos y eritrocitos.

#### *Metabolismo*

Hasta el 60 % de una dosis oral sufre conversión a través de vías metabólicas que no están completamente caracterizadas. Una vía es probablemente el metabolismo hepático saturable. Otra vía menor pudiera ser la degradación por la ureasa encontrada en bacterias intestinales. En el suero de tres pacientes leucémicos que recibieron hidroxiurea se encontró ácido acetohidroxámico que pudiera formarse a partir de la hidroxilamina, resultado de la acción de la ureasa sobre la hidroxiurea.

#### *Excreción*

La excreción de la hidroxiurea en humanos es semejante a un proceso renal lineal de primer orden.

### **POBLACIONES ESPECIALES**

#### *Geriatría, Género, Raza*

No existe información disponible relacionada con diferencias farmacocinéticas debidas a la edad, género o raza.

#### *Pediatría*

No existen datos de farmacocinética disponibles en pacientes pediátricos tratados con hidroxiurea.

#### *Insuficiencia Renal*

Como la excreción renal es una vía de eliminación, debe considerarse disminuir la dosis de hidroxiurea en pacientes con insuficiencia renal. En pacientes adultos con enfermedad de células falciformes, se realizó un estudio multicéntrico abierto, no aleatorio, de dosis única, para evaluar la influencia de la función renal en la farmacocinética de la hidroxiurea. Los pacientes del estudio con función renal normal (aclaramiento de la creatinina [CrCl] >80 mL/min), o con insuficiencia renal leve (CrCl 50-80 mL/min), moderada (CrCl = 30-<50 mL/min), o severa (<30 mL/min) recibieron hidroxiurea como dosis oral única de 15 mg/kg, alcanzada usando combinaciones de cápsulas de 200 mg, 300 mg o 400 mg. Los pacientes con enfermedad renal en etapa terminal (ERET) recibieron dos dosis de 15 mg/kg separadas en 7 días, la primera administrada después de una sesión de diálisis de 4 horas, la segunda antes de la hemodiálisis. En este estudio la exposición media (ABC) en pacientes cuyo aclaramiento de la creatinina fue <60 mL/min (o ERET) fue aproximadamente 64% mayor que los pacientes con la función renal normal. Los resultados sugieren que la dosis inicial de hidroxiurea debe reducirse cuando se utiliza para el tratamiento de pacientes con insuficiencia

renal. Se recomienda un monitoreo estrecho de los parámetros hematológicos en este tipo de pacientes.

#### *Insuficiencia Hepática*

No existen datos que sustenten un lineamiento específico para el ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia hepática. Se recomienda un monitoreo estrecho de los parámetros hematológicos en este tipo de pacientes.

#### *Interacciones Medicamentosas*

No hay datos del uso concomitante de hidroxurea con otros fármacos en humanos.

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

El uso, manipulación y desecho del producto se debe realizar según las normativas relacionadas con el tratamiento de agentes anticancerígenos citotóxicos.

**Fecha de aprobación / revisión del texto:** 23 de septiembre 2014.