

# HIDROXIUREA VARIFARMA

## Hidroxiurea 500 mg

### CÁPSULAS

VENTA BAJO RECETA INDUSTRIA ARGENTINA

#### FÓRMULA CUALI-CUANTITATIVA:

Cada cápsula de 500 mg contiene:

|                                                        |            |
|--------------------------------------------------------|------------|
| Hidroxiurea .....                                      | 500 mg     |
| Estearato de magnesio.....                             | 5,65 mg    |
| Lactosa monohidrato .....                              | 104 mg     |
| Ácido cítrico anhidro .....                            | 3,15 mg    |
| Fosfato dibásico de sodio anhidro.....                 | 13,20 mg   |
| D&C Amarillo #10 (Amarillo de quinolina) (E-104)*..... | 0,067 mg   |
| FD&C Amarillo #6 (Amarillo ocaso) (E-110)* .....       | 0,003 mg   |
| FD&C #1 (Azul brillante) (E-133)* .....                | 0,057 mg   |
| Dióxido de titanio (E-171)*.....                       | 0,782 mg   |
| Gelatina* .....                                        | 118,091 mg |

\*Constituyentes de la cápsula

#### PRESENTACIONES:

HIDROXIUREA VARIFARMA 500 mg se presenta en envases por:

HIDROXIUREA cápsulas orales 500 mg x 5 cápsulas  
HIDROXIUREA cápsulas orales 500 mg x 10 cápsulas  
HIDROXIUREA cápsulas orales 500 mg x 20 cápsulas  
HIDROXIUREA cápsulas orales 500 mg x 30 cápsulas  
HIDROXIUREA cápsulas orales 500 mg x 50 cápsulas  
HIDROXIUREA cápsulas orales 500 mg x 100 cápsulas (Hospitalario)  
HIDROXIUREA cápsulas orales 500 mg x 250 cápsulas (Hospitalario)  
HIDROXIUREA cápsulas orales 500 mg x 500 cápsulas (Hospitalario)

Nota: Las presentaciones comerciales mencionadas en este prospecto pueden no estar disponibles en todos los países

#### Información para el médico:

HIDROXIUREA, cápsulas orales de 500 mg.

#### ACCIÓN TERAPÉUTICA:

Grupo farmacoterapéutico: Otros agentes.  
Código ATC: L01XX05.

#### FARMACOLOGÍA - FARMACOCINÉTICA:

##### Mecanismos de Acción:

Hidroxiurea es un citostático antineoplásico activo por vía oral. El mecanismo exacto de la actividad antineoplásica es desconocido, pero se piensa que hidroxiurea causa una inhibición inmediata de la síntesis del ADN, actuando como un inhibidor de la ribonucleótido reductasa, sin efecto sobre la síntesis del ácido ribonucleico (ARN) o de las proteínas. Se han postulado tres mecanismos para explicar el aumento de la efectividad de hidroxiurea en combinación con la radioterapia en carcinomas de cabeza y cuello de células escamosas (epidermoides). Estudios *in vitro* con células de hámster chino sugieren que hidroxiurea 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 la base de estudios *in vitro* con células HeLa. Al parecer, por medio de la inhibición de la síntesis del ADN, hidroxiurea 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:** 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 hidroxiurea.

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

**Metabolismo:** 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 acetohidroxámico por la ureasa encontrada en las bacterias intestinales.

**Excreción:** la excreción de hidroxiurea en humanos se realiza probablemente mediante un proceso renal de primer orden. En adultos con neoplasias malignas, la recuperación urinaria media de hidroxiurea 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 área bajo la curva (ABC).

#### Poblaciones especiales:

No hay información sobre 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. En pacientes adultos con anemia drepanocítica (falciforme) se ha realizado un estudio abierto, multicéntrico, a dosis única, no aleatorio, para evaluar la influencia de la función renal sobre la farmacocinética de hidroxiurea. Los pacientes del estudio con función renal normal (aclaramiento de creatinina > 80 ml/min), insuficiencia leve (aclaramiento de creatinina 50-80 ml/min) o grave (aclaramiento de creatinina < 30 ml/min), recibieron una dosis única de hidroxiurea de 15 mg/kg, utilizando combinaciones de cápsulas de 200 mg, 300 mg o 400 mg. Los pacientes con enfermedad renal terminal (ESRD, por sus siglas en inglés) recibieron dos dosis de 15 mg/kg separados por 7 días; la primera tras una sesión de hemodiálisis de 4 horas y la segunda antes de la hemodiálisis. En este estudio, la exposición media (ABC) en los pacientes en los que el aclaramiento de creatinina fue < 60 ml/min (o ESRD) fue aproximadamente un 64% superior que en los pacientes con función renal normal. Estos resultados sugieren una reducción de la dosis inicial de hidroxiurea cuando se utiliza para tratar a pacientes con insuficiencia renal.

| Aclaramiento de creatinina (ml/min) | Dosis inicial recomendada de hidroxiurea (mg/kg diarios) |
|-------------------------------------|----------------------------------------------------------|
| ≥ 60 o ERS*                         | 15                                                       |
| < 60 o ERS*                         | 7,5                                                      |

\* En los pacientes con ESRD, la dosis de hidroxiurea debe administrarse después de la hemodiálisis.

#### INDICACIONES:

##### \*Síndromes mieloproliferativos:

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

##### \*Tratamiento 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.

#### POSOLOGÍA 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 hidroxiurea con otros agentes mielosupresores, puede requerir un ajuste de la dosis.

##### \*Síndromes mieloproliferativos:

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

##### \*Tratamiento 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 hidroxiurea 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 o inesperadas.

La radioterapia debe administrarse a la dosis máxima que se considere apropiada para la situación terapéutica particular de cada paciente; cuando se administra hidroxiurea 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/mm³ o el recuento de plaquetas disminuye por debajo de 100.000/mm³. 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 hidroxiurea 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 hidroxiurea 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 hidroxiurea.

Los pacientes que reciben hidroxiurea deben estar bajo la supervisión de un médico experimentado en quimioterapia para cáncer.

Si el paciente es incapaz de deglutir las cápsulas, 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.

Es importante asegurar la correcta hidratación sobre todo al inicio del tratamiento y procurar una diuresis abundante.

#### Población pediátrica:

La seguridad y eficacia de hidroxiurea no han sido establecidas en pacientes pediátricos.

#### Pacientes de edad avanzada

Los pacientes de edad avanzada pueden ser más sensibles a los efectos de hidroxiurea 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.

#### CONTRAINDICACIONES

Depresión de la médula ósea como leucopenia (<2.500 leucocitos/mm³), trombocitopenia (<100.000/mm³) o anemia grave.

Antecedente o presentación actual de úlceras cutáneas y/o úlceras vasculíticas asociadas con el uso de hidroxiurea o interferón alfa.

Embarazo y periodo de lactancia.

Hipersensibilidad a hidroxiurea o a cualquiera de los componentes de la formulación.

#### ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Si la función medular está deprimida, no debe iniciarse el tratamiento con hidroxiurea.

La anemia grave debe corregirse antes de iniciar el tratamiento con hidroxiurea.

Puede aparecer depresión de la médula ósea, siendo su principal y más frecuente manifestación la leucopenia. Con menor frecuencia se presentan trombocitopenia y anemia, que 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; hidroxiurea 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 hidroxiurea, han aparecido efectos tóxicos vasculítico-cutáneos 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 hidroxiurea 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 hidroxiurea e iniciar según este indicado el uso de fármacos citorreductores alternativos.

La administración previa o simultánea de interferón con un agente quimioterápico como hidroxiurea puede aumentar potencialmente el riesgo de toxicidad. En particular, los efectos de tipo úlceras cutáneas fueron notificados más frecuentemente en pacientes tratados con hidroxiurea 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 macrocitosis 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. Hidroxiurea 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 desnutrición mortal. Se debe vigilar atentamente, investigar y tratar a aquellos pacientes que presenten pirexia, tos, disnea u otros síntomas respiratorios. La suspensión inmediata de hidroxiurea y el tratamiento con corticosteroides parece estar asociado a la resolución de los acontecimientos pulmonares.

En pacientes infectados por VIH que fueron tratados con hidroxiurea y didanosina, con o sin estavudina, se detectaron casos de pancreatitis mortal y no mortal. En pacientes infectados por VIH, tratados con hidroxiurea y medicamentos antirretrovirales, durante el seguimiento postcomercialización 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 hidroxiurea, didanosina y estavudina, por lo que debe evitarse esta combinación de medicamentos. En pacientes infectados por VIH que fueron tratados con hidroxiurea 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 recomendarse a los pacientes la utilización de medidas anticonceptivas durante el tratamiento.

Se ha notificado leucemia secundaria en pacientes que habían recibido terapia prolongada con hidroxiurea para el tratamiento de síndromes mieloproliferativos como policitemia vera y trombocitopenia; no se ha establecido si este efecto es secundario a hidroxiurea o a la enfermedad subyacente. Se ha comunicado cáncer de piel en pacientes que recibían hidroxiurea por un periodo prolongado. Se debe recomendar 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 hidroxiurea 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 importante asegurar una diuresis abundante, sobre todo al inicio del tratamiento.

La terapia con hidroxiurea 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 función hepática y renal. La determinación de hemoglobina y recuentos de leucocitos y plaquetas deben realizarse al menos una vez a la semana durante el tratamiento con hidroxiurea. Si el recuento de leucocitos es menor de 2.500/mm³ o el recuento de plaquetas es menor de 100.000/mm³, deberá interrumpirse el tratamiento hasta recuperar los valores normales. En caso de aparición de anemia, incluso si es grave, ésta puede tratarse sin interrumpir la terapia con hidroxiurea.

Insuficiencia renal: hidroxiurea debe administrarse con precaución en pacientes con insuficiencia renal.

Población pediátrica: No se ha establecido la seguridad y eficacia de hidroxiurea en población pediátrica.

Población de edad avanzada: Los pacientes de edad avanzada pueden ser más sensibles a los efectos de hidroxiurea por lo que pueden precisar una

reducción de la dosis.  
Existen estudios *in vitro* que sugieren que se produce una interferencia analítica entre hidroxiurea 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 hidroxiurea.  
El uso concomitante de hidroxiurea 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 hidroxiurea. 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 realizar una evaluación individual por parte 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.

**Alteraciones de los valores de Laboratorio**  
Hidroxiurea puede elevar los niveles séricos de ácido úrico.  
**Interferencia con sistemas de control continuo de glucosa:** La hidroxiurea puede elevar falsamente los resultados de los sensores de glucosa de determinados sistemas de monitorización continua de glucosa (MCG), lo que puede dar lugar a hipoglucemia si la dosis de insulina que se administra se basa en los resultados de los sensores de glucosa. Si los sistemas MCG se van a utilizar al mismo tiempo que el tratamiento con hidroxiurea, consulte al médico prescriptor de la MCG sobre la necesidad de considerar métodos alternativos para controlar la glucosa.

**Carcinogenicidad/ mutagenicidad**  
Hidroxiurea es claramente genotóxico y supuestamente un agente carcinógeno entre especies, lo que supone un riesgo de carcinogenicidad en humanos.  
No se han realizado estudios a largo plazo para evaluar el potencial carcinogénico en animales. Hidroxiurea administrada a dosis elevadas provoca aspermia en la rata. En el perro, se ha constatado también a dosis elevadas una supresión reversible de la espermatogénesis. Como todos los productos que actúan sobre la síntesis del ADN, hidroxiurea podría ser potencialmente mutagénica, por lo que debe ser tenido en cuenta antes de administrar el fármaco a pacientes en edad fértil.

**Fertilidad**  
Se ha observado azoospermia u oligospermia, en ocasiones reversibles, en hombres. Los pacientes varones deben ser informados sobre la posibilidad de conservar el espermia antes del inicio del tratamiento.  
La hidroxiurea puede ser genotóxica. Se aconseja que los hombres en tratamiento utilicen métodos anticonceptivos seguros durante el tratamiento y al menos 3 meses después del tratamiento.  
Se debe aconsejar a las mujeres en edad fértil que utilicen métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento y al menos 6 meses tras finalizar el tratamiento.

**Embarazo**  
Hidroxiurea puede causar daño fetal si se administra a mujeres embarazadas y es un potente agente teratogénico conocido en animales. Se observaron malformaciones en crías de conejo y ratón a las que se había administrado dosis equivalentes a un tercio y al doble de la dosis máxima en humanos, respectivamente.  
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. Se debe aconsejar a las mujeres en edad fértil que eviten quedar embarazadas mediante el uso de anticonceptivos efectivos durante el tratamiento (y al menos 6 meses tras finalizar el tratamiento) y que deben informar a su médico de inmediato si esto ocurriera.

**Lactancia:**  
Hidroxiurea se excreta en la leche humana. Debido a las potenciales reacciones adversas graves de hidroxiurea 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.

**Pacientes pediátricos:**  
No se ha establecido la seguridad y eficacia de hidroxiurea en la población pediátrica.

**Pacientes de edad avanzada:**  
Los pacientes de edad avanzada pueden ser más sensibles a los efectos de la hidroxiurea por lo cual puede requerir una reducción de la dosis.

**Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción**  
Debido a que hidroxiurea puede elevar los niveles séricos de ácido úrico, puede ser necesario un ajuste de dosis de los fármacos uricosúricos. Estudios *in vitro* con células tratadas con hidroxiurea 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 hidroxiurea con otros agentes depresores de la médula ósea o radioterapia puede producir una depresión de la médula ósea adicional u otras reacciones adversas.  
En pacientes que han recibido o están recibiendo hidroxiurea 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 por el uso concomitante de vacunas a virus vivos. No se recomiendan las vacunas a virus vivo en pacientes inmunodeprimidos.

**Efectos 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, hidroxiurea 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 durante los ensayos clínicos, 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:

**a)Hidroxiurea en monoterapia (tratamiento de síndromes linfoproliferativos)**

| Clasificación de órganos y sistemas                                        | 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                                                                                                                    |
| Trastornos psiquiátricos                                                   | Raras                  | Síndrome de lisis tumoral.                                                                                                  |
| Trastornos del sistema nervioso                                            | Frecuentes             | Alucinaciones, desorientación                                                                                               |
|                                                                            | Raras                  | 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, alveolitis alérgica, tos                                          |
| Trastornos gastrointestinales                                              | Muy frecuentes         | Pancreatitis**, estomatitis, náuseas, vómitos, diarrea y estreñimiento                                                      |
| Trastornos hepatobiliares                                                  | Frecuentes             | Hepatotoxicidad**, elevación 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         | 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, hepatobiliares, 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 nuevamente en 24 horas.  
\*\*En pacientes infectados por VIH que fueron tratados con hidroxiurea 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 hidroxiurea en combinación con didanosina, estavudina, e indinavir, mostraron en un estudio 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.

**b)Hidroxiurea en combinación con radioterapia:**  
Las reacciones adversas observadas cuando se administra hidroxiurea concomitantemente con radioterapia son similares a las observadas cuando se administra hidroxiurea 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 hidroxiurea 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 hidroxiurea, 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 y sistemas                                        | 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) | 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                                                                                                                                                                                              |
| Trastornos psiquiátricos                                                   | Raras                  | Síndrome de lisis tumoral                                                                                                                                                                             |
| Trastornos del sistema nervioso                                            | Frecuentes             | Alucinaciones, desorientación                                                                                                                                                                         |
|                                                                            | 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, alveolitis alérgica, tos                                                                                                                    |
| Trastornos gastrointestinales                                              | Muy frecuentes         | Pancreatitis**, náuseas, vómitos, diarrea, estomatitis, estreñimiento, mucositis, dolor gástrico, malestar estomacal, dispepsia                                                                       |
| Trastornos hepatobiliares                                                  | 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, hepatobiliares, 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 nuevamente en 24 horas.  
\*\*Se han notificado pancreatitis y hepatotoxicidad fatal y no fatal en pacientes infectados por VIH que recibieron hidroxiurea en combinación con agentes antirretrovirales, en particular didanosina más estavudina. También se ha notificado neuropatía periférica y los pacientes tratados con hidroxiurea 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**  
Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.  
En Argentina: “Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT:

<https://vigilflow-eforms.who-umc.org/ar/medicamentos> o llamar a ANMAT Responde 0800-333-1234”

**SOBREDOSIS**  
Se ha notificado toxicidad mucocutánea aguda en pacientes que recibieron hidroxiurea 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.

Válido para Argentina: Ante la eventualidad de una sobredosificación concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:  
Hospital de Niños “Dr. Ricardo Gutiérrez”. Unidad de Toxicología 0800-444-8694 (TOXI)  
Hospital Posadas. Centro Nacional de Intoxicaciones 0800-333-0160  
Hospital de Agudos “J. A. Fernández”. División de Toxicología (011) 4808-2655/4801-7767  
Hospital de Niños “Dr. Pedro de Elizalde”. Unidad de Toxicología (011) 4300-2115/4362-6063 int 6217

**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 dispensar 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 blísters 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 del alcance y de la vista 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 blísters 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 hidroxiurea entra en contacto con la piel o con las membranas mucosas, lavar inmediata 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:**  
Conservar a temperatura ambiente desde 15°C hasta 30°C. Proteger de la luz y de la humedad. Conservar en el embalaje original.

Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción médica y no puede repetirse sin una nueva receta médica.  
**MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.**

En Argentina: ESPECIALIDAD MEDICINAL APROBADA POR EL MINISTERIO DE SALUD. Certificado N° 53.601  
**Directora Técnica:** Silvina A. Gosis. Farmacéutica  
Venta bajo receta archivada

**Elaborado en: Laboratorio Varifarma S.A.** Buenos Aires - Argentina

En Ecuador: Importado y distribuido por:  
Varifarma Ecuador S.A., Quito - Ecuador.  
Venta bajo receta médica. Conservar a temperatura no mayor a 30°C.  
Fecha de última revisión: Marzo 2025

