



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

1. NOMBRE DEL PRINCIPIO ACTIVO

HIDROXICARBAMIDA (HIDROXIUREA)

2. VIA DE ADMINISTRACION

ORAL

3. PROPIEDADES FARMACOLOGICAS

Grupo farmacoterapéutico: Otros agentes antineoplásicos.

Código ATC: L01XX05.

3.1. Farmacodinamia

La hidroxycarbamida es un agente antineoplásico cuyo mecanismo de acción no se conoce con exactitud. La evidencia experimental disponible sugiere que podría inhibir la síntesis del ácido desoxirribonucleico (ADN) en las células cancerosas durante la fase de división, sin afectar la síntesis de ácido ribonucleico (ARN) o de proteínas.

3.2. Farmacocinética

Absorción

Tras su administración por vía oral la hidroxycarbamida se absorbe con facilidad en el tracto gastrointestinal y genera niveles séricos pico entre 1 y 4 horas. Se desconoce si la presencia de alimentos afecta su biodisponibilidad.

Distribución

Se distribuye rápida y ampliamente en el organismo, se concentra en los leucocitos y eritrocitos, atraviesa la barrera hematoencefálica, difunde a la leche materna y atraviesa la placenta.

Biotransformación

Entre un 50 y un 60% de la dosis es biotransformada a través de rutas metabólicas no bien caracterizadas que parecen involucrar metabolismo hepático saturable. Otra ruta menor puede ser la degradación a ácido acetohidroxámico por la ureasa encontrada en las bacterias intestinales.

Eliminación

Se excreta principalmente por vía renal. En adultos con neoplasias malignas, la recuperación urinaria media de hidroxycarbamida fue de un 30 - 55% de la dosis administrada.

Linealidad

Al aumentar las dosis se ha observado un aumento desproporcionado de las concentraciones plasmáticas medias y del área bajo la curva (AUC).

Insuficiencia renal

En pacientes con insuficiencia renal la depuración de la hidroxycarbamida disminuye y se incrementan sus concentraciones plasmáticas.





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

Insuficiencia hepática

No se ha estudiado su cinética en pacientes con disfunción hepática.

Edad avanzada (≥ 65 años)

No se dispone de datos en pacientes de edad avanzada.

Edad pediátrica (≤ 18 años)

La farmacocinética de hidroxycarbamida no ha sido establecida en pacientes pediátricos.

3.3. Información preclínica sobre seguridad

Los estudios de carcinogenicidad en ratas expuestas 3 veces por semana durante 6 meses a dosis intraperitoneales de hidroxycarbamida equivalentes a 0,6 - 1,2 veces la dosis diaria máxima recomendada en humanos (DDMRH) mostraron una incidencia elevada de tumores mamarios en las hembras.

En las pruebas de mutagenicidad realizadas la hidroxycarbamida resultó positiva en los ensayos *in vitro* para bacterias, hongos, protozoarios y células de mamífero; adicionalmente, fue clastogénica en los ensayos *in vivo* de micronúcleos de ratón y de intercambio de cromátidas hermana en roedores, así como en los ensayos *in vitro* con células de hámster y linfoblastos humanos.

Los estudios de reproducción con dosis de hidroxycarbamida iguales o inferiores a sus equivalentes usadas en humanos revelaron toxicidad embriofetal (osificación parcial de los huesos craneales, ausencia de cuencas oculares, hidrocefalia, esternebras alteradas, falta de vértebras lumbares, viabilidad fetal disminuida, tamaño reducido de las crías y desarrollo retardado) en diversas especies animales (ratas, ratones, conejos, hámster, perros y monos).

En los ensayos de fertilidad la hidroxycarbamida administrada a ratas macho en dosis 0,3 veces la DDMRH produjo atrofia testicular, disminución de la espermatogénesis y una reducción significativa de la capacidad reproductiva de los animales. El efecto adverso sobre la espermatogénesis también fue observado en perros.

4. INDICACIONES

Tratamiento de la leucemia mieloide crónica.

Tratamiento de la trombocitemia esencial.

Tratamiento de la policitemia vera (poliglobulia primitiva), cuando la flebotomía sola no controla la enfermedad.

Concomitante con radioterapia en el tratamiento del cáncer de cuello uterino.

Concomitante con radioterapia en el tratamiento del cáncer de cabeza y cuello.





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

5. POSOLOGIA

5.1. Dosis

Adultos

Leucemia mieloide crónica.

Dosis de inicio: 20 - 30 mg/kg/día.

Dosis de mantenimiento: 15 a 30 mg/kg/día.

Trombocitemia esencial

Dosis de inicio: 25 - 50 mg/kg/día.

Dosis de mantenimiento: 10 a 20 mg/kg/día.

Policitemia vera (poliglobulia primitiva)

Dosis de inicio: 15 - 20 mg/kg/día.

Dosis de mantenimiento: 10 mg/kg/día.

Concomitante con radioterapia en el cáncer de cuello uterino y de cabeza y cuello

80 mg/kg/día cada 3 días. Comenzar el tratamiento 7 días antes de iniciar la radioterapia, continuarlo durante la misma y mantenerlo después de ésta, según criterio médico.

Para determinar la efectividad antineoplásica de hidroxycarbamida, 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 $2.500/\text{mm}^3$ o el recuento de plaquetas disminuye por debajo de $100.000/\text{mm}^3$. En estos casos, los recuentos deben realizarse nuevamente tres días después y reinstaurarse la terapia si se alcanzan los niveles normales. El efecto hematopoyético es normalmente inmediato. En la terapia concomitante con radioterapia si no se produce este efecto inmediato, la radioterapia debe ser interrumpida. Se recomienda precaución en la administración de hidroxycarbamida en pacientes que hayan recibido recientemente radioterapia extensiva o quimioterapia con otros agentes antineoplásicos.

5.2. Dosis máxima

Las dosis señaladas. El uso en exceso o más frecuente no genera beneficios terapéuticos adicionales y, por el contrario, podría ocasionar efectos adversos.

5.3. Dosis en poblaciones especiales

Insuficiencia renal

En pacientes con depuración de creatinina menor de 60 mL/min o enfermedad renal en fase terminal se recomienda reducir la dosis de hidroxycarbamida en un 50% y vigilar con frecuencia los parámetros hematológicos debido al riesgo de mielosupresión.





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

Insuficiencia hepática

No se han descrito pautas especiales de dosificación para estos pacientes.

Edad avanzada (≥ 65 años)

No se han descrito pautas especiales de dosificación para estos pacientes.

Edad pediátrica (≤ 18 años)

No está indicado en este grupo de edad.

5.4. Modo de empleo o forma de administración

Cápsulas: Administrar por vía oral con agua. En personas con incapacidad o limitaciones para tragar la cápsula, o si así lo prefiere, el contenido de la misma puede dispersarse en un vaso de agua y tomarse inmediatamente.

6. REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas se han clasificado por su frecuencia en:

- Muy frecuentes ($\geq 1/10$)
- Frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$)
- Poco frecuentes ($\geq 1/1000$, $< 1/100$)
- Raras ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)
- Muy raras ($< 1/10.000$)
- Frecuencia no conocida (notificadas durante uso post-comercialización y en datos de laboratorio)

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: Depresión de médula ósea, linfocitos CD4⁺ disminuidos, leucopenia, trombocitopenia, anemia.

Frecuencia no conocida: Anemia hemolítica.

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

Muy frecuentes: Anorexia.

Raras: Síndrome de lisis tumoral.

Trastornos psiquiátricos

Frecuentes: Desorientación, alucinaciones, somnolencia.





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

Trastornos del sistema nervioso

Frecuentes: Cefalea, mareo, neuropatía periférica, convulsiones.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Frecuentes: Fibrosis pulmonar, edema pulmonar, infiltrados pulmonares, disnea.
Frecuencia no conocida: Enfermedad pulmonar intersticial, neumonitis, alveolitis alérgica, tos.

Trastornos gastrointestinales

Muy frecuentes: Náuseas, vómitos, diarrea, estomatitis, estreñimiento, mucositis, dolor abdominal, dispepsia, malestar estomacal, pancreatitis, melena.

Trastornos hepatobiliares

Frecuentes: Hepatotoxicidad, enzimas hepáticas elevadas, colestasis, hepatitis.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Muy frecuentes: Eritema, vasculitis cutánea, dermatomiositis, erupción papular y maculopapular, alopecia, exfoliación cutánea, atrofia de la piel y las uñas, úlceras cutáneas, hiperpigmentación, trastornos ungueales.

Muy raras: Lupus eritematoso cutáneo.

Frecuencia no conocida: Pigmentación de las uñas.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

Muy raras: Lupus eritematoso sistémico.

Trastornos renales y urinarios

Muy frecuentes: Disuria, aumento de las concentraciones séricas de creatinina, urea y ácido úrico.

Trastornos del aparato reproductor y de la mama

Muy frecuentes: Azoospermia, oligospermia.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Muy frecuentes: Malestar general, fiebre, escalofríos, astenia.

"Dada la importancia de mantener una supervisión continua de la relación beneficio/riesgo del medicamento, se invita los profesionales de la salud y a la comunidad en general a notificar cualquier sospecha de reacción adversa asociada a su uso al Centro Nacional de Vigilancia Farmacológica (CENAVIF) del Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel", a través de la página web: http://inhrr.gob.ve/?page_id=4493".





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

7. INTERACCIONES

7.1. Con medicamentos, alimentos y bebidas

En pacientes con infección por VIH la coadministración de hidroxycarbamida y didanosina, con o sin estavudina, ha dado lugar a pancreatitis ocasionalmente fatal. Se han reportado también neuropatía periférica y casos graves de hepatotoxicidad (incluyendo fatalidades) con el uso combinado de hidroxycarbamida y antirretrovirales. Los casos fatales por alteraciones hepáticas fueron más frecuentes en los pacientes tratados con hidroxycarbamida, didanosina y estavudina, por lo que debe evitarse esta combinación de medicamentos.

El uso concomitante de hidroxycarbamida y otros agentes mielosupresores o con radioterapia puede incrementar, por efecto aditivo, el riesgo de depresión de la médula ósea.

En pacientes tratados con hidroxycarbamida el uso de interferón puede conducir a la aparición de lesiones cutáneas como úlceras vasculíticas y gangrena, o a su agravamiento si ya existían.

El uso simultáneo de hidroxycarbamida y otros fármacos con actividad uricosúrica pueden incrementar las concentraciones séricas de ácido úrico.

La administración de vacunas vivas a pacientes que reciben hidroxycarbamida podría resultar en una infección sistémica potencialmente fatal.

7.2. Interferencia con pruebas de laboratorio

La hidroxycarbamida puede causar resultados falsos positivos en las determinaciones de ácido úrico, urea y ácido láctico en sangre.

8. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

8.1. Generales

El tratamiento con hidroxycarbamida se ha asociado a la posibilidad de depresión de la médula ósea que se manifiesta comúnmente con leucopenia y, con menor frecuencia, trombocitopenia y anemia. Dado que el riesgo de dicha reacción se incrementa en pacientes con radioterapia o quimioterapia reciente, se recomienda usar el producto con precaución extrema en tales casos.

Previo al inicio del tratamiento y periódicamente durante el mismo se deben evaluar los parámetros hematológicos y no administrar el producto en pacientes con cuenta leucocitaria $< 2.500 \text{ mm}^3$, cuenta plaquetaria $< 100.000 \text{ mm}^3$ y/o anemia severa. Si la mielosupresión ocurre luego de iniciada la terapia, el cuadro revierte usualmente con rapidez al suspender la medicación.





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

Se han notificado casos graves de anemia hemolítica en pacientes con enfermedades mieloproliferativas tratados con hidroxycarbamida. En caso de anemia persistente, se debe instituir el control de los parámetros biológicos de hemólisis. También se ha descrito la reaparición de anemia hemolítica tras la reintroducción de hidroxycarbamida. En caso de un diagnóstico confirmado de anemia hemolítica, se debe interrumpir el tratamiento con hidroxycarbamida.

Durante el tratamiento se debe monitorizar regularmente la función hepática y renal en todos los pacientes.

En pacientes con neoplasias mieloproliferativas tratados con hidroxycarbamida se han reportado casos de enfermedad pulmonar intersticial como: fibrosis pulmonar, infiltración pulmonar, neumonitis y alveolitis/alveolitis alérgica (incluyendo fatalidades). Por ello, durante el tratamiento se debe vigilar al paciente y, en caso de aparición de pirexia, tos, disnea u otros síntomas respiratorios, debe suspenderse la medicación y establecer las medidas diagnósticas y terapéuticas que correspondan. Los corticoesteroides han resultado de utilidad para controlar la afección.

Debido al potencial de la hidroxycarbamida para aumentar la concentración sérica de ácido úrico, se debe considerar la posibilidad de desarrollo de gota o de una nefropatía. Se recomienda, por lo tanto, control periódico del ácido úrico en todos los pacientes y el mantenimiento de una ingesta elevada de líquidos y consecuente diuresis durante el tratamiento (sobre todo al inicio del mismo).

Dado que con el uso prolongado de hidroxycarbamida se ha reportado cáncer de piel, se debe aconsejar a los pacientes con tratamientos duraderos evitar en lo posible la exposición excesiva o innecesaria al sol. Así mismo, recomendarles el uso de vestimenta apropiada y de productos de administración tópica (filtros) con factor de protección solar. Deben ser informados también de la importancia de notificar de inmediato al médico si se presenta alguna reacción o manifestación dermatológica inusual.

El uso de hidroxycarbamida en pacientes con trastornos mieloproliferativos se ha vinculado a una incidencia importante de toxicidad vasculítica cutánea que incluye ulceraciones vasculíticas y, con menor frecuencia, gangrena. El riesgo se incrementa en pacientes con tratamiento reciente o concomitante con interferón. Debido a sus consecuencias potencialmente graves, si durante el tratamiento se presentan dichas reacciones se debe interrumpir el uso del producto e iniciar una terapia alternativa.

Usar con precaución en pacientes de edad avanzada y en pacientes con insuficiencia hepática y/o renal.





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

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

8.2. Embarazo

Dado que en los ensayos experimentales con hidroxycarbamida se ha evidenciado toxicidad embrionofetal con dosis inclusive inferiores a las equivalentes usadas en humanos y que no existen estudios clínicos adecuados que demuestren su seguridad en mujeres embarazadas, se debe evitar su uso durante la gestación o cuando se sospeche su existencia.

Antes de iniciar la terapia con hidroxycarbamida en estas pacientes, debe descartarse siempre la posibilidad de un embarazo inadvertido.

8.3. Lactancia

Hidroxycarbamida se excreta en la leche materna. Debido a su potencial para generar reacciones adversas graves en el lactante, se debe evitar su empleo durante este periodo.

De ser imprescindible su uso por no existir otra alternativa terapéutica, suspéndase la lactancia mientras dure el tratamiento.

8.4. 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 hidroxycarbamida 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.

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.

8.5. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han realizado estudios para determinar los efectos de hidroxycarbamida sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Sin embargo, debido a que este medicamento puede causar mareo, somnolencia y otras alteraciones que pudieran comprometer el estado de alerta, se debe advertir a los pacientes que comprueben si su capacidad se ve afectada antes de conducir o utilizar máquinas.

9. CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad a la hidroxycarbamida o a los excipientes de la fórmula.

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





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

10. SOBREDOSIS

10.1. Signos y síntomas

En pacientes que recibieron dosis de hidroxycarbamida superiores a la dosis habitual recomendada se han notificado casos de toxicidad mucocutánea aguda. Se ha reportado también dolor, eritema violáceo, edema en la palma de las manos y en la planta de los pies (con posterior descamación en ambos casos), hiperpigmentación cutánea generalizada intensa y estomatitis aguda severa.

10.2. Tratamiento

En caso de ingestión reciente (menos de 60 minutos) se recomiendan medidas orientadas a prevenir la absorción gastrointestinal (emesis o lavado gástrico, según la condición del paciente, más carbón activado), seguidas por tratamiento sintomático y de soporte, con vigilancia del sistema hematopoyético.

11. TEXTO DE EMPAQUE Y ETIQUETA

VIA DE ADMINISTRACION: Oral.

INDICACIONES Y POSOLOGÍA: A juicio del facultativo.

ADVERTENCIAS:

Producto de uso delicado que debe ser administrado bajo estricta vigilancia médica.

No se administre en el embarazo o cuando se sospeche su existencia, ni durante la lactancia. En caso de ser imprescindible su uso por no existir otra alternativa terapéutica, suspenda la lactancia mientras dure el tratamiento.

Manténgase fuera del alcance de los niños.

Antes de administrar este producto, leer prospecto interno.

CONTRAINDICACIONES:

Alergia a los componentes de la fórmula.

CON PRESCRIPCION FACULTATIVA

12. FECHA DE ACTUALIZACION DEL TEXTO

Diciembre de 2022

