

## TEXTO DE BULA DE HYDREA (hidroxiuréia) CÁPSULAS 500 mg

BRISTOL-MYERS SQUIBB

HYDREA®

hidroxiuréia

cápsulas

500 mg

### APRESENTAÇÃO

HYDREA (hidroxiuréia) é apresentado em frascos com 100 cápsulas.

USO ORAL

USO ADULTO

### COMPOSIÇÃO

Cada cápsula contém:

hidroxiuréia ..... 500 mg

Ingredientes inativos: fosfato de sódio dibásico, ácido cítrico, estearato de magnésio e lactose.

### INFORMAÇÃO AO PACIENTE

**Ação esperada do medicamento:** HYDREA atua sobre determinados tipos de afecções tumorais, quer isoladamente, quer em associação com radioterapia ou outras drogas antineoplásicas. Após administração oral, ocorre rápida absorção, com pico sangüíneo após uma a quatro horas.

**Cuidados de Armazenamento:** este medicamento deve ser guardado dentro da embalagem original, em frasco bem fechado, à temperatura ambiente (entre 15° e 30°C).

**Prazo de validade:** ao adquirir o medicamento confira sempre o prazo de validade impresso na embalagem externa do produto. **NUNCA USE MEDICAMENTO COM PRAZO DE VALIDADE VENCIDO.**

**Gravidez e lactação:** informe imediatamente o médico se houver suspeita de gravidez, durante ou após o uso da medicação. HYDREA não deve ser utilizado por gestantes. Mulheres em idade fértil

devem evitar a gravidez. A hidroxauréia é secretada no leite humano. Consulte o médico para decidir entre descontinuar a amamentação ou o tratamento.

**Cuidados de Administração:** siga orientação do seu médico, respeitando sempre o horário, a dose e a duração do tratamento.

**Interrupção do tratamento:** não interromper o tratamento sem o conhecimento do seu médico.

**Reações adversas:** a ocorrência de reações adversas tais como sintomas gastrintestinais (estomatite, perda de apetite, náusea, vômito, diarreia e constipação) e reações cutâneas (erupção maculopapular, vermelhidão da face e úlceras de pele) deverá ser relatada ao médico responsável. O tratamento com este medicamento deverá sempre ser feito sob cuidadosa supervisão médica e exames de sangue periódicos deverão ser realizados para se detectar precocemente qualquer alteração hematológica, como anemia, queda do número de glóbulos brancos ou de plaquetas.

**TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.**

**Ingestão concomitante com outras substâncias:** a administração concomitante de HYDREA com outros medicamentos ou com radioterapia ficará exclusivamente a critério médico.

**Contraindicações:** HYDREA é contraindicado em pacientes que apresentam hipersensibilidade à hidroxauréia ou a qualquer componente da formulação.

**Precauções:** os pacientes devem ser alertados para manterem uma ingestão adequada de líquidos. O médico deve ser consultado em casos de doses perdidas. Informe seu médico sobre qualquer medicamento que esteja usando, antes do início ou durante o tratamento.

**Recomendações para manuseio e disposição apropriados de drogas antineoplásicas:** se você utiliza o medicamento transferindo o seu conteúdo para um copo com água, deve manipular com cuidado. Não permitir que o pó entre em contato com a pele e mucosas, evitando inclusive a inalação do pó quando da abertura da cápsula. Pessoas que não estejam utilizando HYDREA não devem ser expostos à mesma. Para reduzir o risco de exposição, deve-se utilizar luvas descartáveis ao manusear HYDREA ou frascos contendo HYDREA. Ao manusear HYDREA, deve-se lavar as mãos antes e depois do contato com o frasco ou cápsulas. Se o pó se esparramar, deve ser imediatamente limpo com uma toalha úmida descartável e desprezado em um recipiente fechado, como um saco plástico, assim como as cápsulas vazias. HYDREA deve ser mantido longe do alcance das crianças e de animais de estimação

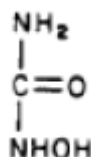
**NÃO TOME REMÉDIO SEM O CONHECIMENTO DO SEU MÉDICO. PODE SER PERIGOSO PARA A SUA SAÚDE.**

**INFORMAÇÕES TÉCNICAS**

## DESCRIÇÃO

HYDREA cápsulas contém hidroxiuréia.

A hidroxiuréia é um pó essencialmente insípido, branco e cristalino. Sua fórmula estrutural é:



## FARMACOLOGIA CLÍNICA

### Mecanismo de Ação

O mecanismo de ação exato pelo qual a hidroxiuréia produz seus efeitos antineoplásicos não é conhecido. Vários estudos em culturas de tecidos, ratos e humanos embasam a hipótese de que a hidroxiuréia provoca uma imediata inibição da síntese do ácido desoxirribonucléico (DNA) agindo como inibidor da ribonucleotídeo redutase, sem interferir na síntese do ácido ribonucléico ou da proteína.

### Potencialização da Radioterapia

Três mecanismos de ação foram postulados para o aumento da eficácia da radioterapia com hidroxiuréia no tratamento do carcinoma epidermóide de cabeça e pescoço. Estudos *in vitro* utilizando células de hamster chinês sugerem que a hidroxiuréia (1) é letal para as células na fase-S normalmente radorresistentes, e, (2) mantém outras células do ciclo celular na fase G1 ou fase de pré-síntese de ácido desoxirribonucléico (DNA) quando elas são mais suscetíveis aos efeitos da irradiação. O terceiro mecanismo de ação baseia-se, teoricamente, em estudos *in vitro* de células HeLa; ao que parece, a hidroxiuréia, pela inibição da síntese do ácido desoxirribonucléico (DNA), impede o processo normal de restabelecimento das células atingidas, porém, não destruídas pela irradiação, diminuindo, desse modo, seus índices de sobrevivência. As sínteses de ácido ribonucléico (RNA) e de proteína não apresentam alterações.

### Farmacocinética

**Absorção:** hidroxiuréia é rapidamente absorvida após administração oral. Picos de níveis plasmáticos são alcançados em 1 a 4 horas após uma dose oral. Com doses aumentadas, são observados picos médios de concentrações plasmáticas e área sob a curva de concentração plasmática *versus* tempo desproporcionalmente maiores. Não há dados sobre o efeito dos alimentos na absorção da hidroxiuréia.

**Distribuição:** a hidroxiuréia distribui-se rápida e extensamente pelo organismo com um volume de distribuição estimado aproximando-se ao da água corporal total. As taxas plasmáticas em relação às do fluido ascítico variam de 2:1 até 7,5:1. A hidroxiuréia concentra-se nos leucócitos e eritrócitos. A hidroxiuréia atravessa a barreira hemato-encefálica.

**Metabolismo:** até 50% da dose oral sofre conversão através de vias metabólicas que não estão totalmente caracterizadas. Uma delas é provavelmente o metabolismo hepático saturável. Uma outra via menor pode ser a degradação a ácido acetohidroxâmico pela urease encontrada nas bactérias intestinais.

**Excreção:** a excreção da hidroxiuréia em humanos provavelmente é um processo linear renal de primeira ordem. Em pacientes com malignidades, a eliminação renal varia de 30 a 55% da dose administrada.

**Populações especiais:** nenhuma informação é disponível considerando diferenças farmacocinéticas devido à idade, sexo ou raça.

**Insuficiência renal:** Como a excreção renal é uma via de eliminação, deve-se considerar a redução da dose nesta população.

Foi conduzido um estudo aberto, multicêntrico, não randomizado, de dose única em pacientes adultos com anemia falciforme para avaliar a influência da função renal sobre a farmacocinética da hidroxiuréia. Neste estudo, pacientes com a função renal normal (clearance da creatinina > 80 mL/min), com insuficiência renal leve (clearance da creatinina entre 50-80 mL/min) ou com insuficiência renal grave (clearance da creatinina <30mL/min), receberam hidroxiuréia em uma dose única de 15 mg/kg, atingida por combinações de cápsulas de 200mg, 300 mg ou 400 mg. Pacientes com doença renal no último estágio receberam 2 doses de 15 mg/kg, separadas por 7 dias; a primeira administrada 4 horas após a sessão de hemodiálise; a segunda antes da hemodiálise. Neste estudo, a média de exposição (AUC) em pacientes que apresentavam clearance de creatinina < 60 mL/min foi de aproximadamente 64% maior do que em pacientes com função renal normal. Os resultados sugerem que a dose inicial de hidroxiuréia deve ser reduzida quando utilizada para tratar pacientes com comprometimento renal (ver **PRECAUÇÕES** e **POSOLOGIA**)

**Insuficiência hepática:** Não há dados que sustentem uma recomendação específica para ajuste de dose em pacientes com disfunção hepática (ver **POSOLOGIA**).

## **INDICAÇÕES**

HYDREA é indicada no tratamento de leucemia mielocítica crônica resistente e melanoma.

HYDREA, em associação com radioterapia, é também indicada no tratamento de carcinomas de células escamosas primárias (epidermóides) de cabeça e de pescoço (excluindo os lábios) e carcinoma de colo uterino.

## CONTRAINDICAÇÕES

HYDREA é contraindicada em pacientes que demonstraram hipersensibilidade prévia à hidroxiuréia ou a qualquer outro componente da formulação.

## ADVERTÊNCIAS

O tratamento com HYDREA não deve ser iniciado se a função da medula óssea estiver deprimida, ou seja, leucopenia ( $<2500$  células/mm<sup>3</sup>) ou trombocitopenia ( $<100,000$ /mm<sup>3</sup>), ou anemia grave. HYDREA pode produzir supressão da medula óssea; a leucopenia é, em geral, a primeira e mais comum manifestação da depressão hematológica. Trombocitopenia e anemia ocorrem menos freqüentemente e são raramente observadas sem uma leucopenia precedente. A depressão da medula óssea ocorre mais provavelmente em pacientes que tenham sido submetidos anteriormente à radioterapia ou ao tratamento com agentes quimioterapêuticos citotóxicos; HYDREA deve ser usada com cautela nestes pacientes. A recuperação da mielodepressão é rápida quando o tratamento é interrompido.

A anemia grave deve ser corrigida antes do início do tratamento com HYDREA.

Anormalidades eritrocíticas: eritropoiese megaloblástica, que é auto-limitante, é freqüentemente observada no início do tratamento com HYDREA. A alteração morfológica assemelha-se à encontrada na anemia perniciosa, porém não está relacionada à deficiência de vitamina B12 ou ácido fólico. A macrocitose pode mascarar o desenvolvimento acidental da deficiência de ácido fólico; dessa maneira, a administração profilática de ácido fólico pode ser justificada. A hidroxiuréia também pode retardar o *clearance* de ferro plasmático e reduzir a proporção de ferro utilizada pelos eritrócitos, porém não parece alterar o tempo de sobrevivência dos glóbulos vermelhos.

Pacientes que tenham recebido radioterapia anterior podem sofrer exacerbação de eritema pós-irradiação quando tratados com HYDREA.

Pancreatite fatal e não fatal ocorreu em pacientes HIV-positivos durante terapia com hidroxiuréia e didanosina, com ou sem estavudina.

Hepatotoxicidade e falência hepática resultando em morte foram relatadas durante a vigilância pós-comercialização em pacientes HIV-positivos recebendo terapia com hidroxiuréia e outros agentes antiretrovirais.

Eventos hepáticos fatais foram relatados mais freqüentemente em pacientes recebendo terapia combinada com hidroxiuréia, didanosina e estavudina. Essa combinação deve ser evitada.

Neuropatia periférica, grave em alguns casos, foi relatada em pacientes HIV-positivos recebendo hidroxiuréia em combinação com agentes antiretrovirais, incluindo didanosina; com ou sem estavudina. (ver **REAÇÕES ADVERSAS**).

Vasculite cutânea, incluindo ulcerações decorrentes da vasculite cutânea e gangrena, ocorreram em pacientes com desordens mieloproliferativas durante a terapia com hidroxiuréia. Estas vasculites cutâneas foram relatadas mais freqüentemente nos pacientes com um histórico de, ou recebendo terapia concomitantemente com interferon. Devido aos resultados clínicos potencialmente graves das ulcerações decorrentes da vasculite cutânea relatadas em pacientes com doença mieloproliferativa, hidroxiuréia deve ser descontinuada se ulcerações decorrentes da vasculite cutânea se desenvolverem e agentes citorredutivos alternativos devem ser indicados.

Os pacientes devem ser alertados para manterem uma ingestão adequada de líquidos.

### **Carcinogênese, Mutagênese e Comprometimento da Fertilidade**

A hidroxiuréia é inequivocadamente genotóxico e um carcinógeno presumível que implica risco de carcinogenicidade para humanos. Em pacientes recebendo terapia com hidroxiuréia por longo período para desordens mieloproliferativas, como policitemia vera e trombocitemia, relatou-se leucemia secundária. Não se sabe se esse efeito leucemogênico é secundário à hidroxiuréia ou à doença de base do paciente. Câncer de pele também foi relatado em pacientes recebendo hidroxiuréia por longo período.

A hidroxiuréia é mutagênico *in vitro* para bactérias, fungos, protozoários, e células de mamíferos. A hidroxiuréia é clastogênico *in vitro* (células de hamster, linfoblastos humanos) e *in vivo* (ensaio SCE em roedores, ensaio em micronúcleos de camundongos). A hidroxiuréia causa a transformação de células embrionárias de roedores em um fenótipo tumorigênico.

Estudos convencionais de longa duração para avaliar o potencial carcinogênico de hidroxiuréia não foram realizados. No entanto, administração intraperitoneal de 125-250 mg/kg (cerca de 0,6-1,2 vezes a dose oral diária máxima recomendada para humanos, baseada em mg/m<sup>2</sup>) três vezes por semana por 6 meses a ratos fêmeas aumentou a incidência de tumores mamários em ratos sobrevivendo até 18 meses, comparada ao controle.

A hidroxiuréia administrada a ratos machos a 60mg/kg/dia (cerca de 0,3 vezes a dose oral diária máxima recomendada para humanos, baseada em mg/m<sup>2</sup>) produziu atrofia testicular, diminuiu espermatogênese, e reduziu significativamente sua habilidade de fecundar as fêmeas.

## **PRECAUÇÕES**

### **Insuficiência renal**

Hydrea deve ser usado com precaução em pacientes com disfunção renal (ver **FARMACOLOGIA CLÍNICA e POSOLOGIA**).

### **Gravidez e Lactação**

A hidroxiuréia demonstrou ser um potente agente teratogênico em uma ampla variedade de espécies animais, incluindo camundongos, ratos, hamsters, coelhos, gatos, suínos de pequeno porte, cachorros e macacos. Os espectros de efeitos após exposição pré-natal do HYDREA incluem morte embrio-fetal, diversas malformações fetais intestinais e do esqueleto, crescimento retardado e déficit funcional.

HYDREA pode causar dano fetal quando administrada a mulheres grávidas. Não há estudos adequados e bem controlados em mulheres grávidas. Se HYDREA for utilizada durante a gravidez ou se a paciente engravidar durante a terapia com HYDREA, a paciente deve ser notificada a respeito dos riscos potenciais para o feto. Mulheres em idade fértil devem ser aconselhadas a evitar a gravidez durante a terapia com HYDREA.

A hidroxiuréia é secretada no leite humano. Devido ao potencial da hidroxiuréia em causar reações adversas sérias em lactentes, deve-se decidir entre descontinuar a amamentação ou o tratamento, levando-se em conta a importância da medicação para a mãe.

### **Uso pediátrico**

A segurança e a eficácia de HYDREA em crianças não foram estabelecidas.

### **Uso geriátrico**

Pacientes idosos podem ser mais sensíveis aos efeitos de HYDREA e podem necessitar regimes terapêuticos com dosagens mais baixas.

### **Interações Medicamentosas**

Estudos prospectivos sobre o potencial da hidroxiuréia em interagir com outras drogas não foram realizados.

O uso simultâneo de hidroxiuréia e outros agentes mielodepressores ou radioterapia pode aumentar a probabilidade de ocorrência de depressão da medula óssea ou outras reações adversas (ver **ADVERTÊNCIAS** e **REAÇÕES ADVERSAS**).

Estudos *in vitro* mostram um aumento significativo na atividade citotóxica da citarabina em células tratadas com a hidroxiuréia. Não se sabe se esta interação pode levar a uma toxicidade sinérgica ou se há necessidade de modificar as doses de citarabina.

Estudos mostram que a hidroxiuréia tem interferência analítica em enzimas (urease, uricase e desidrogenase láctica) usadas na determinação de uréia, ácido úrico e ácido láctico, provocando resultados elevados falsos nos pacientes tratados com hidroxiuréia.

### **Dirigir / operar máquinas**

O efeito de HYDREA sobre dirigir ou operar máquinas não foi estudado. Como HYDREA pode provocar torpor e outros efeitos neurológicos (ver **REAÇÕES ADVERSAS**), a vigília pode estar prejudicada.

## **REAÇÕES ADVERSAS**

### **Hematológicas**

Depressão da medula óssea (leucopenia, anemia e trombocitopenia) (ver **ADVERTÊNCIAS**).

### **Gastrintestinais**

Estomatite, anorexia, náusea, vômitos, diarreia e constipação.

### **Dermatológicas**

Erupção maculopapular, eritema facial, eritema periférico, ulceração da pele e alterações da pele como dermatomiosite. Observou-se hiperpigmentação, eritema, atrofia da pele e unhas, descamação, pápulas violáceas e alopecia em alguns pacientes após vários anos de terapia de manutenção diária (longa duração) com HYDREA. Alopecia ocorre raramente. Câncer de pele foi raramente observado.

Vasculite cutânea, incluindo ulcerações decorrentes da vasculites cutânea e gangrena, ocorreram em pacientes com desordens mieloproliferativas durante a terapia com hidroxauréia. A vasculite cutânea foi relatada mais frequentemente em pacientes com um histórico de, ou recebendo, terapia concomitante com interferon (ver **ADVERTÊNCIAS**).

### **Neurológicas**

Sonolência; raros casos de cefaléia, tontura, desorientação, alucinações e convulsões.

### **Renais**

Níveis elevados de ácido úrico sérico, uréia e creatinina; retenção anormal de bromossulfaleína; raros casos de disúria.

### **Outras**

Febre, calafrios, mal-estar, astenia e elevação de enzimas hepáticas. Casos raros de reações pulmonares agudas (infiltrados pulmonares difusos/fibrose e dispnéia).

Em pacientes HIV-positivos recebendo terapia combinada de hidroxiuréia e outros agentes antiretrovirais, em particular a didanosina + estavudina, relatou-se pancreatite fatal e não-fatal, hepatotoxicidade e neuropatia periférica grave.

No estudo clínico ACTG 5025, relatou-se um declínio mediano de células CD4 em aproximadamente 100/mm<sup>3</sup>, em pacientes recebendo hidroxiuréia em combinação com didanosina, estavudina e indinavir.

### **Associação de HYDREA e Radioterapia**

As reações adversas observadas com o tratamento associado entre HYDREA e radioterapia foram semelhantes àquelas relatadas com o uso da hidroxiuréia isoladamente, principalmente depressão da medula óssea (leucopenia e anemia) e irritação gástrica. Quase todos os pacientes recebendo um ciclo adequado de tratamento com a associação de HYDREA e radioterapia irão desenvolver leucopenia. Trombocitopenia (<100.000/mm<sup>3</sup>) tem ocorrido raramente e usualmente na presença de leucopenia acentuada. HYDREA pode potencializar algumas reações adversas normalmente relatadas com a radioterapia isolada, tais como desconforto gástrico e mucosite.

### **POSOLOGIA**

A posologia deve ser baseada no peso real ou ideal do paciente, levando-se em conta o menor valor.

#### **Tumores Sólidos**

##### Terapia intermitente:

80 mg/kg administrados por via oral como dose *única* a cada *três* dias.

##### Terapia contínua:

20 - 30 mg/kg administrados por via oral em dose *única diária*.

O esquema de dosagem intermitente oferece a vantagem de reduzir a toxicidade (p.ex.: depressão da medula óssea).

##### Terapia concomitante com irradiação (Carcinoma de cabeça e pescoço, e colo uterino):

80 mg/kg administrados por via oral em dose *única* a cada *três* dias.

A administração de HYDREA deve ser iniciada no mínimo sete dias antes do começo da irradiação e continuada durante a radioterapia e daí em diante, indefinidamente, contanto que o paciente possa ser mantido sob observação adequada e não evidencie nenhuma toxicidade

incomum ou grave.

### **Leucemia Mielocítica Crônica Resistente**

#### Terapia contínua:

20-30 mg/kg administrado por via oral como uma dose *única diária*.

Um período adequado de estudo para a determinação da eficácia de HYDREA é de 6 semanas. Se houver resposta clínica aceitável, deve-se continuar o tratamento indefinidamente. O tratamento deve ser interrompido se o número de leucócitos diminuir para menos de  $2.500/\text{mm}^3$ , ou a contagem de plaquetas for inferior a  $100.000/\text{mm}^3$ . Nestes casos, a contagem deve ser reavaliada após 3 dias, e a terapia reiniciada quando os valores voltarem ao normal. A recuperação hematopoiética é, geralmente, rápida. Se não ocorrer recuperação imediata durante o tratamento associado entre HYDREA e a radioterapia, esta última também pode ser interrompida. A anemia, mesmo se grave, pode ser controlada sem interrupção da terapia com HYDREA.

### **Insuficiência renal**

Como a excreção renal é uma via de eliminação, deve-se considerar a redução da dose de HYDREA nesta população (ver **PRECAUÇÕES** e **FARMACOLOGIA CLÍNICA**). Monitoramento intenso dos parâmetros hematológicos é recomendado.

### **Insuficiência hepática**

Não há dados que suportem orientação específica para ajuste de dose em pacientes com disfunção hepática. Monitoramento intenso dos parâmetros hematológicos é recomendado.

### **Pacientes pediátricos e adolescentes**

Ver **PRECAUÇÕES**.

### **Pacientes idosos**

Pacientes idosos podem requerer um regime de dose menor (ver **PRECAUÇÕES**).

### **Terapia concomitante**

O uso de HYDREA em associação com outros agentes mielossupressores pode necessitar de ajuste de dose.

Como a hidroxauréia pode aumentar o nível sérico de ácido úrico, pode ser necessário o ajuste da dose de medicamentos uricosúricos.

HYDREA deve ser administrada cuidadosamente em pacientes que tenham recebido recentemente radioterapia extensa ou quimioterapia com outras drogas citotóxicas (ver **ADVERTÊNCIAS e REAÇÕES ADVERSAS**).

Alterações gástricas graves, como náusea, vômitos e anorexia, resultantes do tratamento associado, podem ser habitualmente controladas pela interrupção da administração de HYDREA.

Dor ou desconforto proveniente da inflamação das mucosas no local irradiado (mucosite) são usualmente controlados por medidas como anestésicos tópicos e analgésicos administrados por via oral. Se a reação for grave, o tratamento com HYDREA pode ser temporariamente interrompido; se for extremamente grave, deve-se, além disso, adiar temporariamente a dosagem de irradiação.

## **INSTRUÇÕES DE USO**

Se o paciente preferir ou for incapaz de engolir cápsulas, o conteúdo da cápsula pode ser transferido para um copo de água e ingerido imediatamente. Algum componente inerte usado como veículo na cápsula pode não se dissolver e assim, flutuar na superfície.

Os pacientes que tomam o medicamento, transferindo o seu conteúdo para um copo com água devem ser avisados de que se trata de um fármaco potente que deve ser manipulado com cuidado. Os pacientes devem ser alertados para não permitir que o pó entre em contato com a pele e mucosas, evitando inclusive a inalação do pó quando da abertura da cápsula. Pessoas que não estejam utilizando HYDREA não devem ser expostas à mesma. Para reduzir o risco de exposição, deve-se utilizar luvas descartáveis ao manusear HYDREA ou frascos contendo HYDREA. Ao manusear HYDREA, deve-se lavar as mãos antes e depois do contato com o frasco ou cápsulas. Se o pó se esparramar, deve ser imediatamente limpo com uma toalha úmida descartável e desprezado em um recipiente fechado, como um saco plástico, assim como as cápsulas vazias. HYDREA deve ser mantido longe do alcance das crianças e de animais de estimação.

### **Recomendações para manuseio e disposição apropriados de drogas antineoplásicas:**

Para minimizar o risco de exposição dérmica, deve-se sempre utilizar luvas impermeáveis. Isto se aplica para o manuseio das atividades clínicas, farmacêuticas, de armazenamento, e cuidados domésticos, incluindo esvaziamento do frasco e inspeção, transporte dentro de uma instalação, e preparação da dose e administração.

Procedimentos para o manuseio e dispensação adequados de drogas antineoplásicas devem ser consideradas.

## **SUPERDOSE**

Relatou-se toxicidade mucocutânea aguda em pacientes recebendo hidroxiuréia em doses várias

vezes superiores à dose terapêutica. Irritação da pele acompanhada por quadro doloroso, eritema violáceo, edema das palmas das mãos e sola dos pés seguida de descamação dos mesmos, hiperpigmentação grave generalizada da pele e estomatite também foram observadas.

## **PACIENTES IDOSOS**

Pacientes idosos podem ser mais sensíveis aos efeitos de HYDREA e podem precisar de regimes terapêuticos com dosagens mais baixas.

## **CONSERVAÇÃO**

HYDREA deve ser mantido a temperatura ambiente (entre 15° e 30°C). Manter o frasco bem fechado.

## **REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

1. NIOSH Alert: Preventing occupational exposures to antineoplastic and other hazardous drugs in healthcare settings. 2004. U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, Centers for Disease Control and Prevention, National Institute for Occupational Safety and Health, DHHS (NIOSH) Publication No. 2004-165.
2. OSHA Technical Manual, TED 1-0. 1.5A, Section VI: Chapter 2. Controlling occupational exposure to hazardous drugs. OSHA, 1999.  
[http://www.osha.gov/dts/osta/otm\\_vi/otm\\_vi\\_2](http://www.osha.gov/dts/osta/otm_vi/otm_vi_2).
3. American Society of Health-System Pharmacists. ASHP guidelines on handling hazardous drugs. Am J Health-Syst Pharm. 2006;63:1172-1193.
4. Polovich M, White JM, Kelleher LO, eds. 2005. Chemotherapy and biotherapy guidelines and recommendations for practice. 2nd ed. Pittsburgh, PA: Oncology Nursing Society.

## **VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA**

n.º do lote, data de validade e fabricação: VIDE CARTUCHO.

Reg. MS - 1.0180.0093

Responsável Técnico:  
Dra. Elizabeth M. Oliveira  
CRF-SP nº 12.529

Fabricado por:  
Corden Pharma Latina S.p.A.  
Via Del Murilo, Km 2800  
Sermoneta (Latina) - Itália

Importado por :  
Bristol-Myers Squibb Farmacêutica S.A.  
Rua Carlos Gomes, 924 - Santo Amaro - São Paulo - SP  
CNPJ. 56.998.982/0001-07



Rev0411