

Leux, para o que é indicado e para o que serve?

Leux (hidroxiureia) é indicado para o tratamento de leucemia (câncer de origem na medula óssea) mielocítica crônica resistente e melanoma (tumor maligno que deriva do melanócito – célula que produz a melanina).

Leux, combinado com radioterapia, é também indicado para o tratamento de câncer de células escamosas primárias de cabeça e pescoço (com exceção dos lábios) e câncer de colo uterino.

Como o Leux funciona?

A hidroxiureia atua sobre determinados tipos de tumores, quer isoladamente, quer em conjunto com radioterapia ou outros medicamentos contra o câncer. Seu mecanismo de ação ainda não é completamente conhecido.

Quais as contraindicações do Leux?

A hidroxiureia é contraindicada em pacientes que apresentam hipersensibilidade à hidroxiureia ou a qualquer componente da formulação.

Como usar o Leux?

Se você preferir ou for incapaz de engolir cápsulas, o conteúdo da cápsula pode ser colocado em um copo com água e ingerido imediatamente. Algum componente inerte, sem ação contra a doença, pode flutuar na superfície da água.

Você deve ter cuidado ao retirar o conteúdo da cápsula para que este não entre em contato com pele e mucosas e para que você não inale o pó ao abrir a cápsula. Pessoas que não estejam utilizando a hidroxiureia não devem ser expostas a este medicamento. É recomendável utilizar luvas descartáveis ao manusear a hidroxiureia ou frascos contendo hidroxiureia e lavar as mãos antes e depois do manuseio.

Se o pó se esparramar, deve ser imediatamente limpo com uma toalha úmida descartável e descartado em um recipiente fechado, como um saco plástico, assim como as cápsulas vazias. A hidroxiureia deve ser mantida longe do alcance das crianças e de animais de estimação.

Para segurança e eficácia desta apresentação, a hidroxiureia não deve ser administrada por vias não recomendadas. A administração deve ser somente pela via oral.

A posologia deve ser baseada no seu peso real ou ideal, levando-se em conta o menor valor. A hidroxiureia deve ser administrada por via oral.

Tumores Sólidos

Tratamento intermitente (com interrupções): 80 mg/kg administrados por via oral como dose única a cada três dias.

Tratamento contínuo (sem interrupções): 20 - 30 mg/kg administrados por via oral em dose única diária. O tratamento de dosagem intermitente pode oferecer a vantagem de reduzir a toxicidade (p.ex.: depressão da medula óssea).

Tratamento combinado com radioterapia (para câncer de cabeça e pescoço e colo uterino): 80 mg/kg administrados por via oral em dose única a cada três dias.

O tratamento com a hidroxiureia deve ser iniciado no mínimo sete dias antes do começo da irradiação e continuado durante a radioterapia e daí em diante, indefinidamente, contanto que você seja mantido sob observação adequada e não apresente nenhuma toxicidade incomum ou grave.

Leucemia Mielocítica Crônica Resistente

Tratamento contínuo: 20-30 mg/kg administrados por via oral como uma dose única diária.

O período adequado para verificar se a hidroxiureia está tendo o efeito esperado é de 6 semanas. Se houver resposta clínica aceitável, deve-se continuar o tratamento indefinidamente. O médico deve interromper o tratamento se o número de leucócitos do seu sangue diminuir para menos de $2.500/\text{mm}^3$, ou a contagem de plaquetas do seu sangue for inferior a $100.000/\text{mm}^3$. Nestes casos, a contagem deve ser

reavaliada após 3 dias, e o médico reiniciará o tratamento quando os valores voltarem ao normal. A recuperação da formação destes componentes do sangue é geralmente rápida. Se não ocorrer recuperação imediata durante o tratamento combinado de hidroxiureia e radioterapia, seu médico também pode interromper a radioterapia. A anemia, mesmo se grave, pode ser controlada sem interrupção do tratamento com a hidroxiureia.

Insuficiência renal

Como a excreção renal é uma via de eliminação de fármacos, deve-se considerar a redução da dose de hidroxiureia para indivíduos com problemas nos rins. Seu médico pode recomendar um monitoramento intenso dos parâmetros hematológicos (componentes do sangue).

Insuficiência hepática

Não há orientação específica para ajuste de dose em pacientes com disfunção hepática. Seu médico pode recomendar um monitoramento intenso dos parâmetros hematológicos.

Pacientes idosos

Pacientes idosos podem precisar de tratamento com doses menores.

Tratamento combinado com outros medicamentos

O uso da hidroxiureia combinada com outros medicamentos mielossupressores pode necessitar de ajuste de dose.

Como a hidroxiureia pode aumentar o nível de ácido úrico no sangue, pode ser necessário o ajuste da dose de medicamentos uricosúricos (como, por exemplo, a probenicida).

A hidroxiureia deve ser utilizada cuidadosamente em pacientes que tenham recebido recentemente radioterapia extensa ou quimioterapia com outros medicamentos citotóxicos.

Alterações graves no estômago, como náusea, vômitos e anorexia (diminuição ou perda de apetite), resultantes do tratamento combinado, podem ser habitualmente controladas pela interrupção do tratamento com a hidroxiureia.

Dor ou desconforto causados pela inflamação das mucosas no local irradiado (área onde foi aplicada a radioterapia) são usualmente controlados pelo uso de anestésicos tópicos (como, por exemplo, lidocaína, butambeno) e analgésicos administrados por via oral (como, por exemplo, paracetamol, dipirona). Se a reação for grave, o tratamento com a hidroxiureia pode ser temporariamente interrompido; se for extremamente grave, deve-se, além disso, adiar temporariamente a dosagem de irradiação.

Siga a orientação de seu médico, respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento. Não interrompa o tratamento sem o conhecimento de seu médico.

Superdose: o que acontece se tomar uma dose do Leux maior do que a recomendada?

Relatou-se toxicidade mucocutânea aguda em pacientes recebendo hidroxiureia em doses várias vezes superiores à dose terapêutica. Irritação da pele acompanhada por quadro doloroso, eritema violáceo (manchas com tons violeta), edema (inchaço) das palmas das mãos e sola dos pés seguida de descamação dos mesmos, hiperpigmentação (escurecimento) grave generalizada da pele e estomatite também foram observadas.

Em caso de uso de grande quantidade deste medicamento, procure rapidamente socorro médico e leve a embalagem ou bula do medicamento, se possível. Ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações sobre como proceder.

O que devo fazer quando me esquecer de usar o Leux?

Se você esqueceu de tomar a hidroxiureia no horário pré-estabelecido, por favor procure seu médico.

Em caso de dúvidas, procure orientação do farmacêutico ou de seu médico, ou cirurgião dentista.

Quais cuidados devo ter ao usar o Leux?

Durante o tratamento você deve manter uma ingestão adequada de líquidos.

O tratamento com a hidroxiureia não deve ser iniciado se a função da medula óssea estiver deprimida, ou seja, se você estiver com baixo número de células sanguíneas [leucopenia (contagem de leucócitos – glóbulos brancos – menor que 2500 células/mm³) ou trombocitopenia (contagem de plaquetas menor que 100.000/mm³), ou anemia grave (diminuição das hemácias - glóbulos vermelhos - circulantes no sangue)]. A hidroxiureia pode atrapalhar o funcionamento da medula óssea; a leucopenia é, em geral, a primeira e mais comum manifestação da mielodepressão (depressão da medula óssea). Trombocitopenia e anemia ocorrem menos frequentemente e são raramente observadas sem uma leucopenia anterior. A diminuição da função da medula óssea ocorre mais em indivíduos que tenham anteriormente realizado radioterapia ou tratamento com medicamentos quimioterápicos citotóxicos (como a mitoxantrona). Nestes casos, a hidroxiureia deve ser usada com cautela. A recuperação da mielodepressão é rápida quando o tratamento é interrompido.

Casos de anemia hemolítica (com ruptura de hemácias) em pacientes tratados com hidroxiureia para câncer de origem na medula óssea foram relatados.

Caso você tenha anemia persistente seus testes laboratoriais devem ser avaliados para a verificação de hemólise. Se o diagnóstico de anemia hemolítica for confirmado, o tratamento com hidroxiureia deve ser descontinuado.

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

Anormalidades eritrocíticas, ou seja, nos glóbulos vermelhos do sangue: eritropoiese megaloblástica (formação de eritrócitos de grande tamanho), que é autolimitante, é frequentemente observada no início do tratamento com hidroxiureia. A alteração no formato destas células assemelha-se à encontrada na anemia perniciosa (anemia grave devido à má absorção digestiva da vitamina B12), porém não está relacionada à falta de vitamina B12 ou ácido fólico. A macrocitose (presença de células de grande tamanho no sangue) pode mascarar o desenvolvimento acidental da falta de ácido fólico; determinações regulares do ácido fólico sérico são recomendadas. A hidroxiureia também pode retardar a excreção de ferro e reduzir a proporção de ferro utilizada pelos eritrócitos no sangue, porém não parece alterar o tempo de sobrevivência dos glóbulos vermelhos.

Pacientes que tenham recebido radioterapia anterior podem sofrer agravamento de eritema (vermelhidão na pele) pós-irradiação quando tratados com a hidroxiureia.

Hepatotoxicidade e falência hepática (problemas relacionados ao fígado que podem ser fatais) foram relatadas mais frequentemente em indivíduos HIV-positivos, recebendo tratamento combinado com hidroxiureia, didanosina e estavudina. Essa combinação deve ser evitada. Pancreatite (inflamação do pâncreas) não-fatal e fatal e deficiência dos nervos que transportam a informação (neuropatia periférica), grave em alguns casos, também ocorreram nesses pacientes, durante terapia com hidroxiureia e didanosina, com ou sem estavudina.

Vasculite cutânea (inflamação na parede dos vasos sanguíneos da pele), incluindo ulcerações (feridas tipo úlceras) e gangrena (morte do tecido), ocorreram em pacientes com desordens da medula óssea durante a terapia com hidroxiureia, sendo mais comum naqueles com um histórico de, ou recebendo terapia concomitantemente com interferon. Se você desenvolver feridas causadas pela inflamação dos vasos sanguíneos, deve descontinuar o uso de hidroxiureia e procurar o médico, para que ele possa indicar medicamentos citorrredutores alternativos.

Em pacientes recebendo terapia com hidroxiureia por longo período para desordens da medula óssea, como policitemia vera (distúrbio na medula óssea, no qual ocorre superprodução de glóbulos vermelhos) e trombocitemia (excesso de plaquetas), foi relatado o desenvolvimento de leucemia secundária. Câncer de pele também foi relatado em pacientes recebendo hidroxiureia por longo período. Você deve proteger a sua pele da exposição ao sol, realizar autoinspeção da pele durante o tratamento e após a descontinuação da terapia com hidroxiureia e informar ao médico qualquer alteração que você perceba.

Doença pulmonar intersticial incluindo fibrose pulmonar, infiltração pulmonar, pneumonite e alveolite / alveolite alérgica foram relatadas em pacientes tratados por neoplasia mieloproliferativa e podem estar associados a um desfecho fatal. Caso você apresente febre, tosse, dispneia (dificuldade para respirar) ou outros sintomas respiratórios avise seu médico.

Insuficiência Renal

Se você apresentar problemas nos rins, informe seu médico, pois a hidroxiureia deve ser usada com precaução.

Gravidez, Lactação e Fertilidade

Mulheres em idade fértil devem evitar a gravidez uma vez que a hidroxiureia pode causar dano ao feto. A hidroxiureia é secretada no leite humano. Devido ao potencial de reações adversas graves no bebê, informe o seu médico se você estiver amamentando, para que ele decida entre suspender a amamentação ou o tratamento com a hidroxiureia, levando em consideração a importância do medicamento para a mãe.

Foram observadas azoospermia (ausência de espermatozoides) ou oligospermia (número reduzido de espermatozoides) nos homens. Pacientes do sexo masculino devem ser informados sobre a possibilidade de conservação de esperma antes do início da terapia. A hidroxiureia pode ser tóxica ao material genético. Homens sob

terapia são aconselhados a usar contraceptivos seguros durante e pelo menos um ano após a terapia.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica. Informe imediatamente seu médico em caso de suspeita de gravidez.

Uso em Crianças

A segurança e a eficácia da hidroxiureia em crianças não foram estabelecidas.

Uso em Idosos

Idosos podem ser mais sensíveis aos efeitos da hidroxiureia e podem necessitar de tratamento com dosagens mais baixas.

Efeito na capacidade de dirigir / operar máquinas

O efeito da hidroxiureia sobre dirigir ou operar máquinas não foi estudado. Como a hidroxiureia pode provocar sonolência e outros efeitos neurológicos, a vigília (estado normal de consciência) pode estar prejudicada.

Vacinação

O uso concomitante da hidroxiureia com uma vacina feita a partir de microorganismo vivo pode aumentar a reação adversa do mesmo, pois os mecanismos normais de defesa podem ser suprimidos por hidroxiureia. A vacinação com uma vacina viva em um paciente tomando hidroxiureia pode resultar em infecção grave. A resposta de anticorpos (defesa contra a agressão) do paciente às vacinas pode ser diminuída. A utilização de vacinas vivas deve ser evitada e um parecer individual de um especialista deve ser solicitado.

Este medicamento contém lactose.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica.

Informe imediatamente seu médico em caso de suspeita de gravidez.

Quais as reações adversas e os efeitos colaterais do Leux?

Hematológicas

Depressão da medula óssea (leucopenia, anemia e trombocitopenia).
Anemia hemolítica.

Gastrintestinais

Estomatite (inflamação da mucosa oral), anorexia, náusea, vômitos,
diarreia e constipação (prisão de ventre).

Dermatológicas

Erupção maculopapular (erupção na pele caracterizada pelo aparecimento de manchas avermelhadas), eritema facial, eritema periférico, ulceração da pele (ferida de cicatrização difícil), lúpus eritematoso cutâneo e alterações da pele como dermatomiosite (inchaço e inflamação dos músculos).

Observou-se hiperpigmentação (escurecimento da pele), pigmentação das unhas, eritema, atrofia da pele e unhas, descamação, pápulas violáceas (lesão cutânea saliente de cor violeta) e alopecia (queda de cabelo) em alguns pacientes após vários anos de tratamento de manutenção diária (longa duração) com a hidroxiureia. Alopecia ocorre raramente. Câncer de pele também foi raramente observado.

Vasculite cutânea, incluindo ulcerações decorrentes da vasculite cutânea e gangrena, ocorreram em pacientes com doenças mieloproliferativas durante o tratamento com hidroxiureia. A vasculite cutânea foi relatada mais frequentemente em pacientes com um histórico de uso de, ou recebendo tratamento combinado com interferon.

Musculoesqueléticas e do tecido conectivo

Lúpus eritematoso cutâneo.

Neurológicas

Sonolência; raros casos de cefaleia (dor de cabeça), tontura, desorientação, alucinações e convulsões.

Respiratórias

Doença pulmonar intersticial, pneumonite, alveolite, alveolite alérgica, tosse.

Renais

Níveis elevados no sangue de ácido úrico, ureia e creatinina; raros casos de disúria (dificuldade e dor ao urinar).

Hipersensibilidade

Febre induzida por medicamentos.

Febre alta (> 39 °C) que requer hospitalização foi relatada em alguns casos concomitantemente com manifestações gastrointestinais, pulmonares, musculoesqueléticas, hepatobiliares, dermatológicas ou cardiovasculares. O quadro tipicamente ocorre dentro de 6 semanas do início com hidroxiureia, mas é prontamente resolvido após a sua descontinuação. Na readministração de hidroxiureia, a febre reapareceu dentro de 24 horas.

Outras

Febre, calafrios, mal-estar, astenia (fraqueza muscular), azoospermia (ausência de espermatozoides) ou oligospermia (número reduzido de espermatozoides), aumento de enzimas do fígado, colestase (redução do fluxo do líquido biliar) hepatite e síndrome da lise tumoral. Retenção anormal de bromossulfaleína foi também relatada. Casos raros de reações pulmonares agudas [infiltrados pulmonares difusos/fibrose e dispneia (falta de ar)].

Informe seu médico imediatamente caso apresente febre, tosse ou problemas respiratórios. Tais sintomas podem ser sinais de Doença Pulmonar Intersticial, uma doença pulmonar séria.

Em pacientes HIV-positivos recebendo tratamento combinado de hidroxiureia e outros medicamentos antirretrovirais, em particular a didanosina + estavudina, relatou-se pancreatite fatal e não-fatal, hepatotoxicidade e falência do fígado resultando em morte e neuropatia periférica grave.

Associação de hidroxiureia e Radioterapia

As reações adversas observadas com o tratamento combinado de hidroxiureia e radioterapia foram semelhantes às aquelas relatadas com o uso da hidroxiureia isoladamente, principalmente diminuição da função da medula óssea (leucopenia e anemia) e irritação gástrica. Quase todos os pacientes recebendo um ciclo adequado de tratamento com a associação de hidroxiureia e radioterapia irão desenvolver leucopenia.

Trombocitopenia ($<100.000/\text{mm}^3$) tem ocorrido raramente e usualmente na presença de leucopenia acentuada. A hidroxiureia pode potencializar algumas reações adversas normalmente relatadas com a radioterapia isolada, tais como desconforto gástrico e mucosite (inflamação das mucosas).

A Tabela abaixo inclui todos os eventos adversos citados acima agrupados de acordo com a frequência e a classificação órgão-sistema, seguindo as seguintes categorias:

Muito comum: $> 1/10$ ($> 10\%$).

Comum (frequente): $>1/100$ e $< 1/10$ ($> 1\%$ e $< 10\%$).

Incomum (Infrequente): $> 1/1.000$ e $< 1/100$ ($> 0,1\%$ e $< 1\%$).

Rara: $> 1/10.000$ e < 1.000 ($> 0,01\%$ e $< 0,1\%$).

Muito rara: $< 1/10.000$ ($< 0,01\%$).

Não conhecida: Não pode ser estimada pelos dados disponíveis.

Eventos adversos reportados durante a fase clínica ou no período de pós-comercialização

Classificação Órgão-Sistema	Frequência	Eventos adversos
Desordens do sistema reprodutivo e mama	Muito comum	Azoospermia, oligospermia
Infecções e Infestações	Rara	Gangrena
Neoplasias benignas e malignas (incluindo cistos e pólipos)	Comum	Câncer de pele
Desordens do sangue e Sistema Linfático	Muito comum	Falência da medula óssea, diminuição de linfócitos CD4, leucopenia, trombocitopenia, anemia
	Não conhecida	Anemia hemolítica
Desordens do Metabolismo e Nutrição	Muito comum	Anorexia
	Raro	Síndrome da lise tumoral
Desordens Psiquiátricas	Comum	Alucinação, desorientação
Desordens do Sistema Nervoso	Comum	Convulsão, tontura, neuropatia periférica, sonolência, dor de cabeça
Desordens Respiratórias, Torácicas e do Mediastino	Comum	Fibrose pulmonar, infiltração nos pulmões, dispneia
	Não conhecida	Doença pulmonar intersticial, pneumonite, alveolite, alveolite alérgica, tosse
Desordens Gastrointestinais	Muito comum	Pancreatite ¹ , náusea, vômito, diarreia, estomatite, constipação, mucosite, desconforto

		estomacal, dispepsia (dificuldade de digestão)
Desordens Hepatobiliares	Comum	Hepatotoxicidade ¹ , aumento das enzimas hepáticas, colestase, hepatite
Desordens musculoesqueléticas e de tecidos conjuntivos	Não conhecida	Lúpus eritematoso sistêmico
Desordens do tecido subcutâneo e pele	Muito comum	Vasculites cutâneas, dermatomiosites, alopecia, erupção maculopapular, erupção papular, esfoliação cutânea, atrofia cutânea, úlcera cutânea, eritema, hiperpigmentação cutânea, desordens nas unhas
	Não conhecida	Pigmentação das unhas, lúpus eritematoso cutâneo
Desordens Renais e Urinárias	Muito comum	Disúria, aumento de creatinina no sangue, aumento de ureia no sangue, aumento de ácido úrico no sangue
Desordens Gerais e Condições de Administração Local	Muito comum	Pirexia (febre), astenia, calafrios, mal-estar

¹ Pancreatite fatal e não-fatal e hepatotoxicidade foram relatadas em pacientes HIV-positivos que receberam hidroxiureia em combinação com agentes antirretrovirais, em particular didanosina + estavudina.

Informe ao seu médico, cirurgião-dentista ou farmacêutico o aparecimento de reações indesejáveis pelo uso do medicamento. Informe também à empresa através do seu serviço de atendimento.

Interação medicamentosa: quais os efeitos de tomar Leux com outros remédios?

Interação medicamento – medicamento

O uso simultâneo de hidroxiureia e outros medicamentos depressores da medula óssea ou radioterapia pode aumentar a probabilidade de ocorrência de diminuição da função da medula óssea ou outras reações adversas.

Estudos mostraram que a citarabina tem seu efeito tóxico aumentado em células tratadas com a hidroxiureia.

A utilização da hidroxiureia combinado com outros medicamentos ou com radioterapia ficará exclusivamente a critério médico.

Interação medicamento – exame laboratorial

Estudos têm mostrado que a hidroxiureia pode provocar resultados elevados falsos na determinação de ureia, ácido úrico e ácido láctico, devido a sua interferência nas enzimas urease, uricase e desidrogenase láctica.

Interação medicamento – alimento

Não há dados sobre o efeito dos alimentos na absorção da hidroxiureia.

Outras interações

Há um risco aumentado de doença sistêmica fatal induzida pela vacina com o uso concomitante de vacinas vivas. As vacinas vivas não são recomendadas em pacientes imunossuprimidos.

Informe ao seu médico ou cirurgião-dentista se você está fazendo uso de algum outro medicamento.

Não use medicamento sem o conhecimento de seu médico. Pode ser perigoso para sua saúde.

Apresentações do Leux

Cápsulas 500 mg

Embalagens contendo 100 cápsulas.

Uso oral.

Uso adulto.

Qual a ação da substância do Leux?

Resultados de Eficácia

Tratamento da Leucemia Mielóide Crônica (LMC)

Um estudo randomizado controlado comparou Hidroxiuréia e bussulfano para o tratamento da LMC. A sobrevida média foi de 45 meses para bussulfano e de 58 meses para Hidroxiuréia ($p=0.008$). As taxas de sobrevida em 5 anos foram de 32% e 44%, respectivamente.

Uma meta-análise com dados individuais do *Chronic Myeloid Leukemia Trialists' Collaborative Group* (2000) incluiu 3 estudos randomizados e comparou 812 pacientes tratados com Hidroxiuréia ou bussulfano. A análise foi feita por intenção de tratamento. No grupo que apresentava cromossomo *Philadelphia* positivo (690 pacientes), foi observada sobrevida em 4 anos de 45,1% para o grupo tratado com bussulfano *versus* 53,6% para o grupo que recebeu Hidroxiuréia, com benefício absoluto de 8,5% (IC 95%, 0,1-16,9; $p=0,01$).

Concomitante a Radioterapia em Câncer de Colo Uterino

Piver (1989) realizou um estudo randomizado duplo-cego com 25 pacientes portadoras de carcinoma de colo de útero em estágio IIIB (FIGO) para comparar Hidroxiuréia e placebo, concomitantes a radioterapia pélvica. Foi realizada avaliação de toxicidade e sobrevida. A sobrevida livre de doença em 5 anos foi de 54% para o grupo tratado com Hidroxiuréia e de 18% para o grupo que recebeu placebo.

O *Gynecologic Oncology Group* (Stehman, 1993) realizou um estudo randomizado que comparou Hidroxiuréia e o misonidazol (radiossensibilizante) concomitantes à radioterapia em pacientes com carcinoma de colo uterino nos estágios IIB a IVA. Foram randomizados 157 pacientes para o grupo do misonidazol e 137 para o grupo da Hidroxiuréia. Foi realizada análise de sobrevida livre de progressão e sobrevida global. A sobrevida livre de progressão em 5 anos foi de 52,8% no grupo que recebeu Hidroxiuréia e 42,4% no grupo tratado com misonidazol ($p=0,05$). A sobrevida global foi de 52,9% para Hidroxiuréia *versus* 43,9% para o misonidazol ($p=0,066$).

Outra meta-análise da Cochrane Database realizada em 2005 avaliou o benefício da radioterapia concomitante à radioterapia comparada àquela isoladamente. Foram incluídos estudos randomizados que comparavam radioterapia exclusiva em câncer de colo uterino localmente avançado *versus* radioterapia e esquemas diferentes de quimioterapia concomitantes. Foram incluídos estudos com Hidroxiuréia e estudos onde também foi realizada quimioterapia adjuvante.

Estudos que utilizaram radiossensibilizantes e radioprotetores no braço experimental não foram incluídos. Nessa meta-análise, foram incluídos 4580 pacientes de 19 trabalhos originais. Como resultado principal, observou-se que a quimioterapia concomitante à radioterapia foi superior à radioterapia exclusiva, independente da quimioterapia incluir ou não platina, com benefício absoluto de 10% para sobrevida global e 13% para sobrevida livre de progressão.

Concomitante a Radioterapia em Câncer de Cabeça e Pescoço

Richards (1969) realizou um estudo randomizado duplo-cego para avaliar a eficácia de Hidroxiuréia concomitante à radioterapia em carcinoma de cabeça e pescoço sem tratamento prévio. Foram randomizados 40 pacientes, 20 no grupo 1 (placebo e radioterapia) e 20 no grupo 2 (Hidroxiuréia e radioterapia). Em relação aos pacientes

avaliáveis, observou-se 100% de regressão tumoral em 7 dos 9 pacientes que receberam Hidroxiuréia comparado com 1 dos 7 pacientes que receberam placebo. A regressão tumoral mais significativa foi observada nos linfonodos.

Diversos artigos avaliaram a administração concomitante de fluoruracila e Hidroxiuréia com a radioterapia em pacientes com câncer de cabeça e pescoço. Uma vez que esses medicamentos são seletivamente tóxicos para as células durante a fase S, que é uma fase relativamente radorresistente do ciclo celular, estas podem superar a resistência à radioterapia. Essa mesma combinação também foi avaliada associada ao paclitaxel e à cisplatina, em relação à sobrevida e toxicidade. A sobrevida livre de progressão em 3 anos variou entre 62% e 72% e a sobrevida global em 3 anos, entre 55% e 60%.

Garden (2004) realizou um estudo randomizado fase II avaliando 3 esquemas de quimioterapia combinados à radioterapia pelo *Radiation Therapy Oncology Group* (RTOG) em pacientes com carcinoma epidermóide de cabeça e pescoço nos estágios III ou IV (cavidade oral, hipofaringe e orofaringe). Os grupos foram divididos em: braço 1 (cisplatina e fluoruracila infusional), braço 2 (Hidroxiuréia e fluoruracila infusional) e braço 3 (paclitaxel e cisplatina semanais). Os 3 grupos receberam radioterapia na dose de 70cGy em 35 frações. Foi realizada avaliação de resposta, sobrevida livre de doença, sobrevida global e toxicidade em 231 pacientes. A taxa de resposta completa foi de 76% no grupo 1, 75% no grupo 2 e 82% no grupo 3. A sobrevida livre de doença em 2 anos foi de 38,2% para o braço 1, 48,6% para o braço 2 e de 51,3% para o braço 3. A sobrevida global em 2 anos foi de 57,4% no braço 1, 69,4% no braço 2 e 66,6% no braço 3.

O RTOG (Spencer, 2008) realizou um estudo prospectivo fase II multi-institucional para avaliar o tratamento com re-irradiação concomitante à quimioterapia com Hidroxiuréia e fluoruracila em bolus em pacientes com carcinoma escamoso de

cabeça e pescoço recidivado ou com segundo tumor primário em área previamente irradiada. Foram avaliados 79 pacientes dos 86 incluídos em relação à toxicidade e sobrevida. Foi observada sobrevida em 2 anos de 15,2% e de 3,8% em 5 anos. Os pacientes que terminaram a radioterapia inicial há mais de 1 ano apresentaram maior sobrevida quando comparados aos que foram tratados há menos de 1 ano (sobrevida média 8,8 meses *versus* 5,8 meses; $p=0,036$).

Tratamento do Melanoma Maligno Metastático

Hellmann (1974) realizou uma revisão do tratamento do melanoma com quimioterápicos, entre eles a Hidroxiuréia. A taxa de resposta com Hidroxiuréia isolado em 232 pacientes portadores de melanoma metastático foi de 24%.

Cassileth (1967) avaliou o tratamento com Hidroxiuréia em 14 pacientes portadores de melanoma avançado, mas não foi observada resposta objetiva com esse agente isolado. No entanto, 3 pacientes que realizaram o tratamento concomitante à radioterapia em sistema nervoso central para metástases cerebrais tiveram redução das lesões, sugerindo potencial efeito radiosensibilizador.

Carter (1976) randomizou 270 pacientes portadores de melanoma metastático e comparou os seguintes esquemas de quimioterapia: dacarbazina isolada; dacarbazina, lomustina e vincristina; dacarbazina, carmustina e vincristina; e dacarbazina, carmustina e Hidroxiuréia. Foram avaliados 243 pacientes em relação à taxa de resposta, toxicidade e sobrevida. Não foram observadas diferenças entre os quatro braços de tratamento. A taxa de resposta foi 17,3% para pacientes avaliáveis e 15,5% para todos os pacientes que entraram no estudo.

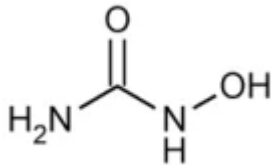
Características Farmacológicas

Descrição

As cápsulas contêm Hidroxiuréia.

Hidroxiuréia é um pó essencialmente insípido, branco a quase branco e cristalino. É higroscópico e livremente solúvel em água mas praticamente insolúvel em álcool.

Sua fórmula empírica é $\text{CH}_4\text{N}_2\text{O}_2$ e o peso molecular é 76,05 g/mol. Sua estrutura química é:



Propriedades Farmacodinâmicas

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 inibição imediata da síntese do ácido desoxirribonucleico (DNA), agindo como um inibidor da ribonucleotídeo redutase, sem interferir na síntese do ácido ribonucleico ou da proteína.

Potencialização da Radioterapia

Três mecanismos de ação foram postulados para a potencialização da eficácia da radioterapia combinada com a Hidroxiuréia no tratamento do carcinoma de células escamosas (epidermóide) de cabeça e pescoço. Estudos *in vitro* utilizando células de hamster chinês sugerem que a Hidroxiuréia é letal para as células na fase-S normalmente radorresistentes, e, mantém outras células do ciclo celular na fase G1 ou fase de pré-síntese de ácido desoxirribonucleico (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 desoxirribonucleico (DNA), impede o processo normal de reparo das células atingidas, porém, não destruídas pela irradiação, diminuindo, desse modo, seus índices de sobrevivência. As sínteses de ácido ribonucleico (RNA) e de proteína não apresentam alterações.

Propriedades Farmacocinéticas

Absorção

A Hidroxiuréia é prontamente 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 (ASC) 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, apresentando um volume de distribuição estimado aproximando-se ao da água corporal total. As razões entre fluidos do plasma e ascite variam de 2:1 até 7,5:1. A Hidroxiuréia concentra-se nos leucócitos e eritrócitos. A Hidroxiuréia atravessa a barreira hematoencefálica.

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. Outra via menor pode ser a degradação a ácido acetohidroxâmico pela urease encontrada nas bactérias intestinais.

Eliminação

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 (depuração da creatinina > 80 mL/min), com insuficiência renal leve (depuração da creatinina entre 50-80 mL/min) ou com insuficiência renal grave (depuração da creatinina < 30mL/min), receberam Hidroxiuréia em uma dose única de 15 mg/kg, alcançada empregando-se combinações de cápsulas de 200 mg, 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 (ASC) em pacientes que apresentavam depuração de creatinina < 60 mL/min foi 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.

Insuficiência hepática

Não há dados que sustentem uma recomendação específica para ajuste de dose em pacientes com disfunção hepática.

Referências Bibliográficas:

1. Fausel C. Targeted chronic myeloid leukemia therapy: seeking a cure. *J Manag Care Pharm.* 2007 Oct;13(8 Suppl A):8-12.
2. Silver RT, Woolf SH, Hehlmann R, Appelbaum FR, Anderson J, Bennett C, et al. An evidence-based analysis of the effect of busulfan, hydroxyurea, interferon, and allogeneic bone marrow transplantation in treating the chronic phase of chronic myeloid leukemia: developed for the American Society of Hematology. *Blood.* 1999 Sep 1;94(5):1517-36.
3. Hydroxyurea versus busulphan for chronic myeloid leukaemia: an individual patient data meta-analysis of three randomized trials. Chronic myeloid leukemia trialists' collaborative group. *Br J Haematol.* 2000 Sep;110(3):573-6.
4. Piver M, Khalil M, Emrich LJ. Hydroxyurea plus pelvic irradiation versus placebo plus pelvic irradiation in nonsurgically staged stage IIIB cervical cancer. *J Surg Oncol.* 1989 Oct;42(2):120-5.
5. Stehman FB, Bundy BN, Thomas G, Keys HM, d'Ablaing G, 3rd, Fowler WC, Jr., et al. Hydroxyurea versus misonidazole with radiation in cervical carcinoma: long-term follow-up of a Gynecologic Oncology Group trial. *J Clin Oncol.* 1993 Aug;11(8):1523-8.
6. Green J, Kirwan J, Tierney J, Vale C, Symonds P, Fresco L, et al. Concomitant chemotherapy and radiation therapy for cancer of the uterine cervix. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005(3):CD002225.
7. Pignon JP, le Maitre A, Maillard E, Bourhis J, Group M-NC. Meta-analysis of chemotherapy in head and neck cancer (MACH-NC): an update on 93 randomised trials and 17,346 patients. *Radiother Oncol.* 2009 Jul;92(1):4-14.
8. Richards GJ, Jr., Chambers RG. Hydroxyurea: a radiosensitizer in the treatment of neoplasms of the head and neck. *Am J*

Roentgenol Radium Ther Nucl Med. 1969 Mar;105(3):555-65.

9. Vokes EE, Panje WR, Schilsky RL et al. Hydroxyurea, fluorouracil, and concomitant radiotherapy in poor-prognosis head and neck cancer: a phase I-II study. J Clin Oncol 1989;7:761-768.

10. Haraf DJ, Kies M, Rademaker AW et al. Radiation therapy with concomitant hydroxyurea and fluorouracil in stage II and III head and neck cancer. J Clin Oncol 2000;18: 1652-1661.

11. Brockstein B, Haraf DJ, Stenson K et al. Phase I study of concomitant chemoradiotherapy with paclitaxel, fluorouracil, and hydroxyurea with granulocyte colony-stimulating factor support for patients with poor-prognosis cancer of the head and neck. J Clin Oncol 1998;16:735-744.

12. Brockstein B, Haraf DJ, Stenson K et al. A phase I-II study os concomitant chemoradiotherapy with paclitaxel (one-hour infusion), 5-fluorouracil and hydroxyurea with granulocyte colony stimulating factor support for patientes with poor prognosis head and neck cancer. Ann Oncol 2000;11:721-728.

13. Garden AS, Harris J, Vokes EE, Forastiere AA, Ridge JA, Jones C, et al. Preliminary results of Radiation Therapy Oncology Group 97-03: a randomized phase ii trial of concurrent radiation and chemotherapy for advanced squamous cell carcinomas of the head and neck. J Clin Oncol. 2004 Jul 15;22(14):2856-64.

14. Spencer SA, Harris J, Wheeler RH, Machtay M, Schultz C, Spanos W, et al. Final report of RTOG 9610, a multi-institutional trial of reirradiation and chemotherapy for unresectable recurrent squamous cell carcinoma of the head and neck. Head Neck. 2008 Mar;30(3):281-8.

15. Hellmann K. Investigational drugs for the treatment of malignant melanoma. Proc R Soc Med. 1974 Feb;67(2):100-1.

16. Cassileth PA, Hyman GA. Treatment of malignant melanoma with hydroxyurea. Cancer Res. 1967 Oct;27(10):1843-5.

17. Carter RD, Krementz ET, Hill GJ, 2nd, Metter GE, Fletcher WS, Golomb FM, et al. DTIC (nsc-45388) and combination therapy for melanoma. I. Studies with DTIC, BCNU (NSC-409962), CCNU (NSC-79037), vincristine (NSC-67574), and hydroxyurea (NSC-32065). Cancer Treat Rep. 1976 May;60(5):601-9.

18. 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 N°. 2004-165.

19. 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.

20. American Society of Health-System Pharmacists. ASHP guidelines on handling hazardous drugs. Am J Health-Syst Pharm. 2006;63:1172-1193.

21. Polovich M, White JM, Kelleher LO, eds. 2005. Chemotherapy and biotherapy guidelines and recommendations for practice. 2nd ed. Pittsburgh, PA: Oncology Nursing Society.

Qual a composição do Leux?

Cada cápsula contém:

Hidroxiureia	500 mg
Excipientes q.s.p	1 cápsula

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

Como devo armazenar o Leux?

Este medicamento deve ser mantido em temperatura ambiente (entre 15° e 30°C). Evitar calor excessivo. Manter o frasco bemfechado.

O prazo de validade do produto é de 24 meses a partir da data de fabricação impressa na embalagem.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Características físicas – aspecto do medicamento

Leux (hidroxiureia) é apresentada na forma de cápsula gelatinosa dura, composta de duas partes. O corpo tem cor rosa e a tampa verde opaco.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento. Caso ele esteja no prazo de validade e você observe alguma mudança no aspecto, consulte o farmacêutico para saber se poderá utilizá-lo.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

Dizeres Legais do Leux

M.S - 1.0298.0573

Farm. Resp.:

Dr. José Carlos Módolo

CRF-SP nº10.446

Cristália - Produtos Químicos Farmacêuticos Ltda.

Rod. Itapira-Lindóia, km 14 - Itapira -SP

CNPJ: 44.734.671/0001-51

Indústria Brasileira

SAC

0800 701 1918

Venda sob prescrição médica.