

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Hydrea 500 mg cápsulas duras

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada cápsula contiene 500 mg de hidroxycarbamida.

Excipiente(s) con efecto conocido:

Cada cápsula contiene 42,20 mg de lactosa monohidrato.

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Cápsula dura.

Cápsula de color rosa y verde, en la que se imprime con tinta negra "BMS 303".

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Hydrea está indicado en el tratamiento de:

- *Síndromes mieloproliferativos:*
 1. Esplenomegalia mieloide/mielofibrosa (mielofibrosis idiopática).
 2. Trombocitemia esencial.
 3. Policitemia vera (poliglobulia primitiva), cuando la flebotomía sola no controla la enfermedad.
 4. Leucemia mieloide crónica y síndromes relacionados (en la 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).
- *Tratamiento con Hydrea en combinación con radioterapia:*
 1. La administración concomitante de Hydrea con radioterapia está indicada en el tratamiento local del carcinoma de cérvix.
 2. La administración concomitante de Hydrea con radioterapia está indicada en el tratamiento local del carcinoma epidermoide (escamoso) primario de cabeza y cuello, excluyendo el labio.

4.2. Posología y forma de administración

Posología

La posología de Hydrea deberá establecerse con relación al peso actual o ideal de los pacientes, considerando siempre el menor de ambos.

La administración concomitante de hidroxycarbamida con otros agentes mielosupresores, puede requerir un ajuste de la dosis.

- *Síndromes mieloproliferativos:*
 1. Esplenomegalia mieloide/mielofibrosa (mielofibrosis idiopática)
 - 5 a 15 mg/kg/24 horas
 2. Trombocitemia esencial
 - Dosis de ataque: 25 a 50 mg/kg/24 horas

- Dosis de mantenimiento: 10 a 20 mg/kg/24 horas
- 3. Policitemia vera (Poliglobulia primitiva)
 - Dosis de ataque: 15 a 20 mg/kg/24 horas
 - Dosis de mantenimiento: 10 mg/kg/24 horas
- 4. Leucemia mieloide crónica
 - Dosis de ataque: 30 a 60 mg/kg/24 horas
 - Dosis de mantenimiento: 15 a 30 mg/kg/24 horas
- *Tratamiento con Hydrea 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 hidroxycarbamida 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 hidroxycarbamida 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 Hydrea, 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 (ver secciones 4.4, 4.5, y 4.8).

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 hidroxycarbamida 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 hidroxycarbamida.

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Hydrea en pacientes pediátricos.

Pacientes de edad avanzada

Los pacientes de edad avanzada pueden ser más sensibles a los efectos de hidroxycarbamida por lo que pueden precisar una reducción de la dosis (ver sección 4.4).

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 Hydrea se elimina principalmente por vía renal, debe reducirse la dosis en pacientes con insuficiencia renal (ver secciones 4.4 y 5.2). También se recomienda una monitorización estrecha de los parámetros hematológicos.

Forma de administración

Si el paciente no está en condiciones de tragar la cápsula, o si así lo prefiere, el contenido de la misma puede dispersarse en un vaso de agua y tomarse inmediatamente (ver sección 6.6). Es normal que algunos excipientes no solubles queden en la superficie.

4.3. Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1. Hidroxicarbamida también está contraindicado durante el embarazo y el periodo de lactancia (ver sección 4.6). Hidroxicarbamida está contraindicado en pacientes con depresión de la médula ósea, como leucopenia (<2.500 leucocitos/ mm^3), trombocitopenia ($<100.000/\text{mm}^3$) o anemia grave. No deberá administrarse este medicamento a pacientes que hayan tenido historia previa o actualmente presenten úlceras cutáneas y/o úlceras vasculíticas asociadas con el uso de hidroxicarbamida o interferón alfa (ver sección 4.5).

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Si la función medular está deprimida, no debe iniciarse el tratamiento con hidroxicarbamida (ver sección 4.3).

La anemia grave debe corregirse antes de iniciar la terapia con hidroxicarbamida.

Puede aparecer depresión de la médula ósea, siendo su principal y más frecuente manifestación la leucopenia. Con menor frecuencia se presentan trombocitopenia y anemia. 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; hidroxicarbamida 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 Hydrea para enfermedades mieloproliferativas (ver sección 4.8 Reacciones adversas). 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 Hydrea.

En pacientes con trastornos mieloproliferativos en tratamiento con hidroxicarbamida, han aparecido efectos tóxicos consistentes en úlceras cutáneas 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 hidroxicarbamida 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 hidroxicarbamida e iniciar como se indique el uso de fármacos citorreductores alternativos.

La administración previa o simultánea de interferón con un agente quimioterápico como hidroxicarbamida puede aumentar potencialmente el riesgo de toxicidad. En particular, los efectos de tipo úlceras cutáneas fueron notificados más frecuentemente en pacientes tratados con hidroxicarbamida 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 Hydrea 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. Hidroxicarbamida 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 desenlace mortal. Se debe vigilar atentamente, investigar y tratar a aquellos pacientes que presenten pirexia, tos, disnea u otros síntomas respiratorios. La suspensión inmediata de hidroxicarbamida y el tratamiento con corticosteroides parece estar asociado a la resolución de los acontecimientos pulmonares (ver la sección 4.8).

En pacientes infectados por VIH que fueron tratados con hidroxicarbamida y didanosina, con o sin estavudina, se detectaron casos de pancreatitis mortal y no mortal. En pacientes infectados con VIH, tratados con hidroxicarbamida y medicamentos antirretrovirales, durante el seguimiento post-comercialización 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 hidroxicarbamida, didanosina y estavudina, por lo que debe evitarse esta combinación de medicamentos. En pacientes infectados por VIH que fueron tratados con hidroxicarbamida en combinación con agentes antirretrovirales, incluyendo didanosina, con o sin estavudina, se detectaron casos de neuropatía periférica, en algunos casos grave (ver sección 4.8).

Cuando se considere oportuno, deberá aconsejarse a los pacientes la utilización de medidas anticonceptivas durante el tratamiento (ver sección 4.6).

Se ha notificado leucemia secundaria en pacientes que habían recibido terapia prolongada con hidroxicarbamida para el tratamiento de síndromes mieloproliferativos como policitemia vera y trombocitopenia; no se ha establecido si este efecto es secundario a hidroxicarbamida o a la enfermedad subyacente. Se ha comunicado cáncer de piel en pacientes que recibían hidroxicarbamida por un periodo prolongado. Se debe aconsejar 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 hidroxicarbamida 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 hidroxicarbamida 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 la función hepática y renal. La determinación de hemoglobina y los recuentos de

leucocitos y plaquetas deben realizarse al menos una vez a la semana durante el tratamiento con hidroxycarbamida. Si el recuento de leucocitos es menor de $2.500/\text{mm}^3$ o el recuento de plaquetas es menor de $100.000/\text{mm}^3$, 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 hidroxycarbamida.

Insuficiencia renal: Hidroxycarbamida debe administrarse con precaución en pacientes con insuficiencia renal (ver secciones 4.2 y 5.2).

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

Población de edad avanzada: Los pacientes de edad avanzada pueden ser más sensibles a los efectos de hidroxycarbamida por lo que pueden precisar una reducción de la dosis.

Existen estudios *in vitro* que sugieren que se produce una interferencia analítica entre hidroxycarbamida 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 hidroxycarbamida.

El uso concomitante de hidroxycarbamida 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 hidroxycarbamida. 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 buscar el consejo individual de un especialista (ver sección 4.5).

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.

Interferencias con pruebas analíticas:

Hidroxycarbamida puede elevar los niveles séricos de ácido úrico

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Debido a que hidroxycarbamida 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 hidroxycarbamida 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 hidroxycarbamida con otros agentes mielosupresores o radioterapia puede aumentar la probabilidad de depresión de la médula ósea o de otras reacciones adversas (ver secciones 4.4 y 4.8).

En pacientes que han recibido o están recibiendo hidroxycarbamida con interferón alfa se puede producir la aparición o agravamiento de lesiones cutáneas como úlceras vasculíticas y gangrena (ver sección 4.4).

Hay un riesgo aumentado de enfermedad sistémica fatal por vacuna con el uso concomitante de vacunas vivas. No se recomiendan las vacunas vivas en pacientes inmunodeprimidos (ver sección 4.4).

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Hidroxycarbamida 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. Deberá aconsejarse a las mujeres en edad fértil que eviten quedar embarazadas durante la terapia con Hydrea y que informen a su médico de inmediato si esto ocurriera.

Lactancia

Hidroxycarbamida se excreta en la leche humana. Debido a las potenciales reacciones adversas graves de hidroxycarbamida sobre el lactante, se deberá decidir entre interrumpir el tratamiento con HYDREA o interrumpir la lactancia, teniendo en cuenta la importancia que el tratamiento tiene para la madre.

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 (ver sección 4.8).

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.

4.7. 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, hidroxycarbamida puede alterar el estado de alerta ya que puede causar somnolencia y otros efectos neurológicos (ver sección 4.8).

4.8. 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 ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ 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) Hidroxycarbamida en monoterapia (tratamiento de síndromes linfoproliferativos)

Clasificación de órganos del sistema	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
	Raras	Síndrome de lisis tumoral
Trastornos psiquiátricos	Raras	Alucinaciones, desorientación
Trastornos del sistema nervioso	Frecuentes	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 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 de nuevo en 24 horas.

**En pacientes infectados por VIH que fueron tratados con hidroxycarbamida 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

hidroxicarbamida en combinación con didanosina, estavudina, e indinavir, mostraron en el estudio ACTG 5025 una disminución media en el recuento de células CD4 de aproximadamente 100/mm³ (ver sección 4.4).

⁺ tras varios años de tratamiento de mantenimiento diario a largo plazo.

⁺⁺ estos efectos se notificaron más frecuentemente en pacientes que habían recibido tratamiento con interferon (ver secciones 4.3 y 4.4).

b) Hidroxicarbamida en combinación con radioterapia:

Las reacciones adversas observadas cuando se administra hidroxicarbamida concomitantemente con radioterapia son similares a las observadas cuando se administra hidroxicarbamida 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 hidroxicarbamida en combinación con radioterapia han desarrollado leucopenia. Raramente, y solo en casos de leucopenia grave, se ha producido un descenso de plaquetas (<100.000/mm³). Hydrea 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 hidroxicarbamida, 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 del sistema	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
	Raras	Síndrome de lisis tumoral
Trastornos psiquiátricos	Frecuentes	Alucinaciones, desorientación
Trastornos del sistema nervioso	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 los enzimas hepáticos, 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 de nuevo en 24 horas.

** Se han notificado pancreatitis y hepatotoxicidad fatal y no fatal en pacientes infectados por VIH que recibieron hidroxycarbamida en combinación con agentes antirretrovirales, en particular didanosina más estavudina. También se ha notificado neuropatía periférica y los pacientes tratados con hidroxycarbamida en combinación con didanosina, estavudina, e indinavir, mostraron una disminución en el recuento de células CD4 (ver sección 4.4).

+ tras varios años de tratamiento de mantenimiento diario a largo plazo.

++ estos efectos se notificaron más frecuentemente en pacientes que habían recibido tratamiento con interferon (ver secciones 4.3 y 4.4).

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar las sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: <https://www.notificaram.es>.

4.9. Sobredosis

Se ha notificado toxicidad mucocutánea aguda en pacientes que recibieron hidroxycarbamida 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.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Otros citostáticos, código ATC: L01XX05

Mecanismo de acción

Hidroxycarbamida es un citostático antineoplásico activo por vía oral. Su mecanismo de acción no está totalmente establecido. Varios estudios realizados en cultivos tisulares, en ratas y humanos, avalan la

hipótesis de que hidroxycarbamida causa una inhibición inmediata de la síntesis del ADN, actuando como un inhibidor de la ribonucleótido reductasa, sin interferir con la síntesis del ácido ribonucleico o de las proteínas.

Se han postulado tres mecanismos para explicar el aumento de la efectividad de hidroxycarbamida 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 hidroxycarbamida 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, hidroxycarbamida 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.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Absorción:

Hidroxycarbamida 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 hidroxycarbamida.

Distribución:

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

Biotransformación:

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.

Eliminación:

La excreción de hidroxycarbamida en humanos se realiza probablemente mediante un proceso renal de primer orden. En adultos con neoplasias malignas, la recuperación urinaria media de hidroxycarbamida 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 AUC.

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 hidroxycarbamida. 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 hidroxycarbamida de 15 mg/kg, utilizando combinaciones de cápsulas de 200 mg, 300 mg o 400 mg. Los pacientes con enfermedad renal terminal (ESRD) recibieron dos dosis de 15 mg/kg separadas 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 (AUC) 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 hidroxycarbamida cuando se utiliza para tratar a pacientes con insuficiencia renal (ver secciones 4.2 y 4.4).

Aclaramiento de creatinina
(ml/min)

≥60 o ERSD*

< 60 o ERSD*

Dosis inicial recomendada de HYDREA
(mg/kg diarios)

15

7,5

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

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Hidroxycarbamida 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.

Hidroxycarbamida 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, hidroxycarbamida podría ser potencialmente mutagénica, por lo que debe ser tenido en cuenta antes de administrar el fármaco a pacientes en edad fértil.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Contenido de la cápsula:

Hidrogenofosfato de sodio anhidro

Ácido cítrico anhidro

Lactosa monohidrato

Estearato de magnesio

Cubierta de la cápsula:

Gelatina

Dióxido de titanio (E171)

Óxido de hierro amarillo (E172)

Eritrosina (E127)

Indigotina (E132)

Tinta de impresión negra:

- Opacode S-1-277002: goma laca, óxido de hierro negro (E172), propilenglicol (E1520), hidróxido de amonio.

6.2. Incompatibilidades

No se conocen.

6.3. Periodo de validez

2 años

6.4. Precauciones especiales de conservación

No conservar a temperatura superior a 25°C. Conservar en el embalaje original.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Cada caja contiene 20 cápsulas duras en 2 blísteres termosellados de PVC/PCTFE/PVC/Alu con 10 cápsulas cada uno.

6.6. 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 dispersar el contenido de las cápsulas en agua (ver sección 4.2) 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 Hydrea no deberán exponerse al medicamento. Para disminuir el riesgo de exposición, llevar guantes desechables cuando se manipule Hydrea o blísteres conteniendo Hydrea. Cualquier persona que manipule Hydrea 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 de la vista y del alcance 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 Hydrea 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 blísteres que contengan cápsulas de Hydrea. 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 hidroxycarbamida entra en contacto con la piel o con las membranas mucosas, lavar inmediatamente 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.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Bristol-Myers Squibb, S.A.
C/Quintanadueñas, 6
28050 Madrid

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

61.633

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 21 de mayo de 1998

Fecha de la última renovación: 31 de octubre de 2007

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

06/2022

La información detallada de este medicamento está disponible en la página Web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) (<http://www.aemps.gob.es/>)