

## FICHA TÉCNICA

### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Hidroxicarbamida Hikma 500 mg cápsulas duras EFG

### 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada cápsula contiene 500 mg de hidroxicarbamida.

Excipiente(s) con efecto conocido: cada cápsula contiene 41 mg de lactosa.

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

### 3. FORMA FARMACÉUTICA

Cápsula dura.

Cápsula dura de gelatina tamaño 0, con cuerpo opaco de color rosa y tapa opaca verde claro, en la que se imprime con tinta negra "HH3", conteniendo un polvo blanco homogéneo.

### 4. DATOS CLÍNICOS

#### 4.1. Indicaciones terapéuticas

Hidroxicarbamida Hikma está indicada en el tratamiento de pacientes con:

- Leucemia mieloide crónica (LMC) en fase crónica o acelerada.
- Trombocitemia esencial o policitemia vera con alto riesgo de complicaciones tromboembólicas.

#### 4.2. Posología y forma de administración

La terapia de Hidroxicarbamida debe ser iniciada y supervisada por profesionales sanitarios experimentados en oncología/hematología. La posología deberá establecerse con relación al peso actual o ideal de los pacientes, considerando siempre el menor de ambos. La terapia deberá ser monitorizada mediante repetidos hemogramas.

#### Posología

##### *Adultos*

En la LMC, la hidroxicarbamida generalmente se administra a una dosis inicial de 40 mg/kg al día, dependiendo del recuento de glóbulos blancos. La dosis se reduce en un 50% (20 mg/kg al día) cuando el recuento de glóbulos blancos desciende por debajo de  $20 \times 10^9/l$ . Luego, la dosis se ajusta individualmente para mantener el recuento de glóbulos blancos en  $5 - 10 \times 10^9/l$ . La dosis de hidroxicarbamida debe reducirse si los recuentos de glóbulos blancos disminuyen por debajo de  $5 \times 10^9/l$  y aumentarse si se observan recuentos de glóbulos blancos  $>10 \times 10^9/l$ .

Si el recuento de glóbulos blancos cae por debajo de  $2,5 \times 10^9/l$ , o el recuento de plaquetas por debajo de  $100 \times 10^9/l$ , la terapia debe interrumpirse hasta que los recuentos aumenten significativamente hacia lo normal. En esta situación, se debe controlar el recuento de glóbulos blancos y plaquetas al menos cada 3 días.

Un período de prueba adecuado para determinar el efecto antineoplásico de la hidroxycarbamida es de seis semanas. Cuando exista una respuesta clínica significativa, la terapia puede continuarse indefinidamente, siempre que el paciente se mantenga bajo observación adecuada y no muestre reacciones inusuales o graves.

En la trombocitemia esencial, la hidroxycarbamida generalmente se administra a dosis iniciales de 15 mg/kg/día con ajuste de dosis para mantener un recuento de plaquetas por debajo de  $600 \times 10^9/l$  sin reducir el recuento de glóbulos blancos por debajo de  $4 \times 10^9/l$ .

En la policitemia vera, la hidroxycarbamida debe iniciarse a una dosis de 15 - 20 mg/kg/día. La dosis de hidroxycarbamida debe ajustarse individualmente para mantener el hematocrito por debajo del 45% y el recuento de plaquetas por debajo de  $400 \times 10^9/l$ . En la mayoría de los pacientes, esto se puede lograr con hidroxycarbamida administrada de manera continua en dosis diarias promedio de 500 a 1.000 mg.

El uso simultáneo de hidroxycarbamida con otros agentes mielosupresores puede requerir ajustes de dosis.

#### *Población pediátrica*

Debido a la rareza de estas afecciones en los niños, no se han establecido regímenes de dosificación.

#### *Población de edad avanzada*

Los pacientes de edad avanzada pueden ser más sensibles a los efectos de la hidroxycarbamida y pueden requerir un régimen de dosificación más bajo.

#### *Insuficiencia renal*

Dado que la excreción renal es una vía principal de eliminación, se debe considerar la reducción de la dosis de hidroxycarbamida en pacientes con insuficiencia renal. En pacientes con un aclaramiento de creatinina  $\leq 60$  ml/min, la dosis inicial de hidroxycarbamida debe reducirse en un 50%. En estos pacientes se recomienda una estrecha monitorización de los parámetros sanguíneos (ver secciones 4.4 y 5.2).

#### *Insuficiencia hepática*

No hay datos que apoyen ajustes de dosis específicos en pacientes con insuficiencia hepática. En estos pacientes se recomienda una estrecha monitorización de los parámetros sanguíneos.

#### Método de administración

Para uso por vía oral.

NB: Si el paciente prefiere o no puede tragar las cápsulas, el contenido de las cápsulas puede vaciarse en un vaso de agua y tomarse inmediatamente. Se debe indicar a los pacientes que beban abundantemente. El contenido de las cápsulas no debe inhalarse ni debe permitirse que entre en contacto con la piel o las membranas mucosas. Los derrames deben limpiarse inmediatamente.

### **4.3. Contraindicaciones**

Hidroxycarbamida está contraindicada en los siguientes casos:

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- Marcada leucopenia ( $< 2,5 \text{ cgb} \times 10^9/L$ ), trombocitopenia ( $< 100 \times 10^9/L$ ) o anemia grave.

#### 4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

El tratamiento con hidroxycarbamida requiere un estrecho seguimiento clínico. El estado hematológico del paciente, así como las funciones renal y hepática, deben determinarse antes y repetidamente durante el tratamiento. La determinación del nivel de hemoglobina, el recuento total de leucocitos y el recuento de plaquetas deben realizarse al menos una vez a la semana durante el curso de la terapia con hidroxycarbamida. Si los leucocitos descienden por debajo de  $2,5 \times 10^9/L$  o el recuento de plaquetas a  $<100 \times 10^9/L$ , se debe interrumpir el tratamiento. Los recuentos deben volver a revisarse después de 3 días y el tratamiento debe reanudarse cuando aumenten significativamente hacia lo normal.

Si la función medular está muy deprimida, se debe discontinuar el tratamiento con hidroxycarbamida. La neutropenia es generalmente la principal y más común manifestación de la supresión hematológica. Con menor frecuencia se presentan trombocitopenia y anemia, y se manifiestan raramente sin una neutropenia previa. La recuperación de la mielosupresión es rápida tras la interrupción de la terapia. A continuación, se puede reiniciar el tratamiento con hidroxycarbamida con una dosis inferior (ver sección 4.2).

La anemia grave debe corregirse con un reemplazo completo de sangre antes de iniciar la terapia con hidroxycarbamida. Si durante el tratamiento se produce anemia, corríjala sin interrumpir la terapia con hidroxycarbamida. A menudo se observa en las primeras etapas del tratamiento con hidroxycarbamida anomalías eritrocitarias; 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 B<sub>12</sub>. Sin embargo, la aparición de macrocitosis puede enmascarar el desarrollo de un déficit de ácido fólico, la administración profiláctica de ácido fólico está indicada en tales situaciones. Hidroxycarbamida 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.

Se han notificado casos de anemia hemolítica en pacientes tratados con hidroxycarbamida para enfermedades mieloproliferativas. Los pacientes que presentan anemia grave deben someterse a pruebas analíticas de detección de hemólisis. Si se establece el diagnóstico de anemia hemolítica, se debe suspender el tratamiento con hidroxycarbamida.

Hidroxycarbamida debe administrarse con precaución en pacientes con insuficiencia renal leve a moderada y, dado que no hay datos disponibles, también en pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada (ver sección 4.2).

Los pacientes de edad avanzada pueden ser más sensibles a los efectos de hidroxycarbamida por lo que pueden requerir un régimen de dosificación menor (ver sección 4.2).

En pacientes tratados con hidroxycarbamida, debe tenerse en cuenta la posibilidad de un aumento sérico del ácido úrico, que dé lugar al desarrollo de gota o, en el peor de los casos, nefropatía por ácido úrico, especialmente cuando se utiliza con otros agentes citotóxicos. Por tanto, es importante controlar los niveles de ácido úrico con regularidad y mantener una alta ingesta de líquidos durante el tratamiento.

La hidroxycarbamida no está autorizada para su uso en combinación con agentes antirretrovirales para la enfermedad por VIH y puede causar fracaso del tratamiento y toxicidades (en algunos casos mortales) en pacientes con VIH (ver sección 4.5).

En pacientes que reciben terapia a largo plazo con hidroxycarbamida para trastornos mieloproliferativos, como policitemia, se ha notificado leucemia secundaria. Se desconoce si este efecto leucemogénico es secundario a la hidroxycarbamida o está asociado con la enfermedad subyacente del paciente.

La hidroxycarbamida puede inducir úlceras dolorosas en las piernas que suelen ser difíciles de tratar y requieren la interrupción del tratamiento. La interrupción de la hidroxycarbamida suele provocar una resolución lenta de las úlceras durante algunas semanas.

En pacientes con trastornos mieloproliferativos en tratamiento con hidroxycarbamida, han aparecido efectos tóxicos consistentes en úlceras vasculares cutáneas incluyendo ulceraciones vasculíticas y gangrena. El riesgo de toxicidad vasculítica aumenta en pacientes que reciben tratamiento previo o concomitante con interferón. La distribución digital de estas úlceras vasculíticas y el comportamiento clínico progresivo de la insuficiencia vasculítica periférica que conduce a isquemia digital o gangrena fueron claramente diferentes a las típicas úlceras cutáneas descritas generalmente con hidroxycarbamida. Debido a los resultados clínicos potencialmente graves de las úlceras vasculíticas cutáneas notificadas en pacientes con enfermedad mieloproliferativa, se debe interrumpir el tratamiento con hidroxycarbamida si se desarrollan ulceraciones vasculíticas cutáneas y se deben iniciar agentes citorreductores alternativos según esté indicado.

La hidroxycarbamida es inequívocamente genotóxica en una amplia gama de sistemas de prueba. Hidroxycarbamida es supuestamente un carcinógeno transespecie. Se recomienda la monitorización de los cambios cutáneos durante el tratamiento con hidroxycarbamida, ya que en casos únicos se notificó carcinoma de células escamosas de la piel.

Se han notificado casos de cáncer de piel en pacientes que reciben hidroxycarbamida a largo plazo. Se debe advertir a los pacientes que protejan la piel de la exposición al sol. Además, los pacientes deben realizar una autoinspección de la piel durante el tratamiento y después de la interrupción del tratamiento con hidroxycarbamida y ser examinados para detectar neoplasias malignas secundarias durante las visitas de seguimiento de rutina.

Trastornos respiratorios:

Se ha comunicado enfermedad pulmonar intersticial incluyendo 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 interrupción inmediata de la hidroxycarbamida y el tratamiento con corticosteroides parecen estar asociados con la resolución de los eventos pulmonares (ver sección 4.8).

*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.

Este medicamento contiene menos de 23 mg de sodio (1 mmol) por cápsula; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

#### **4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

No se han realizado estudios de interacción específicos con hidroxycarbamida.

El uso concomitante de hidroxycarbamida y otros medicamentos mielosupresores o radioterapia puede aumentar la depresión de la médula ósea, alteraciones gastrointestinales o mucositis. El eritema causado por la radioterapia puede agravarse con la hidroxycarbamida.

Se han notificado casos de pancreatitis y hepatotoxicidad potencialmente mortales y neuropatía periférica grave en pacientes infectados por el VIH que recibieron hidroxycarbamida en combinación con medicamentos antirretrovirales, en particular didanosina más estavudina. Los pacientes tratados con hidroxycarbamida en combinación con didanosina, estavudina e indinavir mostraron una disminución mediana de las células CD4 de aproximadamente 100/mm<sup>3</sup>.

El uso concomitante de hidroxycarbamida con una vacuna de virus vivo puede potenciar la replicación del virus de la vacuna y / o puede aumentar la reacción adversa del virus de la vacuna, porque los mecanismos de defensa normales pueden estar suprimidos por la terapia con hidroxycarbamida. La vacunación con una vacuna viva en un paciente que toma hidroxycarbamida puede provocar infecciones graves. Generalmente, la respuesta de anticuerpos del paciente a las vacunas puede disminuir. El tratamiento con hidroxycarbamida y la inmunización concomitante con vacunas de virus vivos solo debe realizarse si los beneficios superan claramente los riesgos potenciales.

Los estudios han mostrado que existe una interferencia analítica de la hidroxycarbamida con las enzimas (ureasa, uricasa y deshidrogenasa láctica) utilizadas en la determinación de urea, ácido úrico y ácido láctico, lo que arroja resultados falsamente elevados de estos en pacientes tratados con hidroxycarbamida.

## 4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

### Mujeres en edad fértil / Anticoncepción en hombres y mujeres

Se debe advertir a las mujeres en edad fértil que reciben hidroxycarbamida que eviten quedarse embarazadas, e informar a su médico inmediatamente si esto ocurre.

Se recomienda encarecidamente un método anticonceptivo eficaz en mujeres en edad fértil. Los pacientes en tratamiento con hidroxycarbamida que deseen concebir deben interrumpir el tratamiento de 3 a 6 meses antes del embarazo, si es posible. La evaluación de la relación riesgo-beneficio debe realizarse de forma individual, sopesando el riesgo respectivo de la terapia con hidroxycarbamida frente al cambio a un programa de transfusión de sangre.

### Embarazo

En el ser humano, según un análisis retrospectivo de una cohorte de 123 pacientes adultos tratados con hidroxycarbamida, se han notificado veintitrés embarazos de 15 mujeres tratadas con hidroxycarbamida y parejas de 3 hombres tratados con hidroxycarbamida. La mayoría (61%) tuvo un resultado normal con respecto al parto a término y normal. En los otros casos de evolución conocida, el embarazo se había interrumpido voluntariamente o por consejo médico. Por tanto, los datos sobre un número limitado de embarazos expuestos no indican efectos adversos sobre el embarazo o la salud del feto / recién nacido. Los estudios en animales han mostrado toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3). Los pacientes que toman hidroxycarbamida deben ser conscientes de los riesgos teóricos para el feto.

En base a la cantidad limitada de información disponible, en caso de exposición a hidroxycarbamida de mujeres embarazadas o parejas embarazadas de pacientes masculinos, tratados con hidroxycarbamida, se debe considerar un seguimiento cuidadoso con exámenes clínicos, biológicos y ecográficos adecuados.

### Lactancia

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

### Fertilidad

La fertilidad en los hombres puede verse afectada por el tratamiento. Raramente se ha observado azoospermia u oligospermia reversible en hombres, aunque estos trastornos también están asociados con la enfermedad subyacente. Se ha observado alteración de la fertilidad en ratas macho (ver sección 5.3).

## 4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La capacidad de reacción puede verse afectada durante el tratamiento con Hidroxycarbamida Hikma. Esto debe tenerse en cuenta cuando se requiera una mayor atención, por ejemplo, al conducir y utilizar máquinas.

## 4.8. Reacciones adversas

La depresión de la médula ósea es la toxicidad que limita la dosis. Los efectos secundarios gastrointestinales son frecuentes, pero rara vez requieren una reducción de la dosis o la interrupción del tratamiento.

Las frecuencias de eventos adversos se han categorizado de la siguiente manera:

- 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).

<b>Clasificación de órganos del sistema</b>	<b>Frecuencia</b>	<b>Reacción adversa</b>
<b>Infecciones e infestaciones</b>	Raras	Gangrena
<b>Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl quistes y pólipos)</b>	Frecuentes	Cáncer de piel
<b>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</b>	Muy frecuentes	Depresión de la médula ósea, disminución de los linfocitos CD4, leucopenia, trombocitopenia, anemia
	Frecuentes	Megaloblastosis
	No conocidas	Anemia hemolítica
<b>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</b>	Muy frecuentes	Anorexia
	No conocidas	Aumento de peso.
<b>Trastornos psiquiátricos</b>	Frecuentes	Alucinaciones, desorientación
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>	Frecuentes	Convulsiones, mareos, neuropatía periférica <sup>1</sup> , somnolencia y cefaleas
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</b>	Frecuentes	Fibrosis pulmonar, edema pulmonar, infiltración pulmonar, disnea
	Raras	Alveolitis alérgica
	No conocidas	Enfermedad pulmonar intersticial, neumonitis, alveolitis, tos
<b>Trastornos gastrointestinales</b>	Muy frecuentes	Pancreatitis <sup>1</sup> , náuseas, vómitos, diarrea, estomatitis, estreñimiento, mucositis, dolor de estómago, dispepsia, dolor abdominal, melena.
<b>Trastornos hepatobiliares</b>	Frecuentes	Hepatotoxicidad <sup>1</sup> , elevación de enzimas hepáticas, colestasis, hepatitis
	Poco frecuentes	Ictericia
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>	Muy frecuentes	Vasculitis cutánea, dermatomiositis, alopecia, erupción maculopapular, erupción papular, exfoliación cutánea, atrofia cutánea, úlcera cutánea, eritema, hiperpigmentación

		cutánea, trastorno de las uñas.
	Very rare	Lupus eritematoso cutáneo y sistémico
	No conocida	Porfiria cutánea tardía
<b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</b>	No conocida	Dolor muscular
<b>Trastornos renales y urinarios</b>	Muy frecuentes	Disuria, aumento de la creatinina en sangre, aumento de la urea en sangre, aumento del ácido úrico en sangre
	No conocida	Problemas de micción, insuficiencia renal.
<b>Trastornos del aparato reproductor y de la mama</b>	Muy frecuentes	Azoospermia, oligospermia
	No conocida	Ginecomastia
<b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</b>	Muy frecuentes	Fiebre, astenia, escalofríos, malestar
	Raras	Reacciones de hipersensibilidad

1 Se han notificado casos de pancreatitis y hepatotoxicidad mortales y no mortales y neuropatía periférica grave en pacientes infectados por el VIH que recibieron hidroxycarbamida en combinación con agentes antirretrovirales, en particular didanosina más estavudina.

#### **Trastornos de la sangre y del sistema linfático:**

En la terapia con hidroxycarbamida puede producirse megaloblastosis, la cual no responde al tratamiento con ácido fólico o B12. Sin embargo, la supresión de la médula ósea disminuye cuando se interrumpe la terapia.

La hidroxycarbamida puede reducir el aclaramiento de hierro plasmático y la utilización de hierro por los eritrocitos. Sin embargo, no parece alterar el tiempo de supervivencia de los glóbulos rojos.

#### **Desórdenes gastrointestinales:**

El malestar gástrico grave (náuseas, emesis, anorexia) resultante de la combinación de hidroxycarbamida y radioterapia generalmente se puede controlar interrumpiendo temporalmente la administración de hidroxycarbamida.

#### **Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:**

La hidroxycarbamida puede agravar la inflamación de las membranas mucosas tras la radioterapia. Puede provocar una reaparición de eritema e hiperpigmentación en tejidos previamente irradiados.

En casos aislados, se han observado eritema, atrofia de piel y uñas, descamación, alopecia, cambios cutáneos similares a dermatomiositis, cáncer de piel, úlceras cutáneas (especialmente úlceras en las piernas) e hiperpigmentación de piel y uñas, en parte después de años de tratamiento de mantenimiento diario a largo plazo con hidroxycarbamida.

#### **Trastornos del sistema nervioso:**

Las dosis altas pueden causar somnolencia moderada.

#### **Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluidos quistes y pólipos):**

En pacientes que reciben tratamiento a largo plazo con hidroxycarbamida para trastornos mieloproliferativos, como policitemia vera y trombocitemia, puede desarrollarse leucemia secundaria.



Actualmente se desconoce hasta qué punto esto se relaciona con la enfermedad subyacente o con el tratamiento con hidroxycarbamida.

#### 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**

El tratamiento inmediato consiste en lavado gástrico, seguido de terapia de apoyo para los sistemas cardiorrespiratorios si es necesario. A largo plazo, es esencial una monitorización cuidadosa del sistema hematopoyético y, si es necesario, se debe realizar una transfusión de sangre.

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: Agentes antineoplásicos e inmunomoduladores / otros agentes antineoplásicos  
Otros citostáticos, código ATC: L01XX05

#### Mecanismo de acción

Hidroxycarbamida es un citostático antineoplásico activo por vía oral. Aunque su mecanismo de acción no está totalmente establecido, hidroxycarbamida parece que actúa interfiriendo en la síntesis del DNA.

#### **5.2. Propiedades farmacocinéticas**

##### *Absorción:*

Después de la administración oral de 20 mg /kg de hidroxycarbamida, se observa una rápida absorción con niveles plasmáticos máximos de aproximadamente 30 mg/l después de 0,75 y 1,2 h en niños y pacientes adultos. La exposición total hasta 24 h después de la dosis es de 124 mg\*h/l en niños y adolescentes y de 135 mg\*h/l en pacientes adultos. La biodisponibilidad oral de la hidroxycarbamida es casi completa.

##### *Distribución:*

Hidroxycarbamida se distribuye rápidamente en el organismo, entra al líquido cefalorraquídeo, aparece en el líquido peritoneal y en la ascitis, y se concentra en los leucocitos y eritrocitos. El volumen de distribución estimado de hidroxycarbamida se aproxima al agua corporal total. El volumen de distribución en el estado estacionario ajustado para la biodisponibilidad es de 0,57 l/kg (que asciende a aproximadamente 72 y 90 l en niños y adultos, respectivamente). Se desconoce el grado de unión a proteínas de la hidroxycarbamida.

##### *Biotransformación:*

Las vías de biotransformación, así como los metabolitos, no están completamente caracterizados. La urea es un metabolito de la hidroxycarbamida. La hidroxycarbamida a 30, 100 y 300 µM no es metabolizada in

in vitro por el citocromo P450 de los microsomas hepáticos humanos. En concentraciones que varían de 10 a 300  $\mu\text{M}$ , la hidroxycarbamida no estimula la actividad ATPasa in vitro de la glicoproteína P humana recombinante (PGP), lo que indica que la hidroxycarbamida no es un sustrato de PGP. Por tanto, no es de esperar interacción en caso de administración concomitante con sustancias que sean sustratos de los citocromos P450 o de la glicoproteína P.

#### *Eliminación:*

En adultos, el aclaramiento total ajustado por biodisponibilidad fue de 9,89 l / h (0,16 l / h / kg), de los cuales 5,64 y 4,25 l / h por aclaramiento renal y no renal, respectivamente. El valor respectivo del aclaramiento total en niños fue de 7,25 l / h (0,20 l / h / kg) con 2,91 y 4,34 l / h por vías renales y no renales.

La excreción urinaria acumulada media de hidroxycarbamida fue de 35 a 40% en pacientes con cáncer.

#### Poblaciones especiales:

##### Edad, género, raza

No hay información disponible sobre posibles diferencias farmacocinéticas relacionadas con la edad (excepto pacientes pediátricos), el sexo o la raza.

##### Insuficiencia renal:

Ya que la excreción renal es una vía de eliminación, debe considerarse una reducción de la dosis en esta población. Los pacientes del estudio con función renal normal (aclaramiento de creatinina > 80 ml/min), insuficiencia leve (aclaramiento de creatinina 60-80 ml/min), moderada (aclaramiento de creatinina 30 - 60 ml/min) o grave (aclaramiento de creatinina < 30 ml/min), recibieron una dosis única de hidroxycarbamida de 15 mg/kg, utilizando cápsulas de 200 mg, 300 mg o 400 mg. En este estudio, la exposición media (AUC) a hidroxycarbamida en los pacientes en los que el aclaramiento de creatinina fue < 60 ml/min o pacientes con enfermedad renal en etapa terminal fue aproximadamente un 64% superior que en los pacientes con función renal normal.

Como se evaluó en un estudio adicional, en pacientes con un  $\text{CrCl} < 60 \text{ ml / min}$  el área bajo la curva fue aproximadamente un 51% mayor que en pacientes con un  $\text{CrCl} \geq 60 \text{ ml / min}$ , lo que sugiere que una reducción de la dosis de hidroxycarbamida en un 50% puede ser apropiado en pacientes con un  $\text{CrCl} < 60 \text{ ml / min}$ .

La hemodiálisis redujo la exposición a hidroxycarbamida en un 33% (ver secciones 4.2 y 4.4).

En estos pacientes se recomienda una estrecha monitorización de los parámetros sanguíneos.

##### Insuficiencia hepática

No existen datos que apoyen una guía específica para el ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia hepática. Se recomienda una estrecha monitorización de los parámetros sanguíneos en pacientes con insuficiencia hepática.

### **5.3. Datos preclínicos sobre seguridad**

En los estudios preclínicos de toxicidad, los efectos más comunes observados incluyeron depresión de la médula ósea, atrofia linfóide y cambios degenerativos en el epitelio del intestino delgado y grueso.

En algunas especies se observaron efectos cardiovasculares y cambios hematológicos. Además, en ratas se produjo atrofia testicular con disminución de la espermatogénesis, mientras que en perros se observó una detención espermatogénica reversible.

La hidroxycarbamida es inequívocamente genotóxica en una amplia gama de sistemas de prueba.

No se han realizado estudios convencionales a largo plazo para evaluar el potencial carcinogénico de la hidroxycarbamida. Sin embargo, hidroxycarbamida se supone que es un carcinógeno transespecie.

La hidroxycarbamida atraviesa la barrera placentaria y se ha demostrado que es un potente teratógeno y embriotóxico en una amplia variedad de modelos animales a la dosis terapéutica humana o por debajo de ella. La teratogenicidad se caracterizó por huesos craneales parcialmente osificados, ausencia de cuencas oculares, hidrocefalia, esternebras bipartitas, ausencia de vértebras lumbares. La embriotoxicidad se caracterizó por una disminución de la viabilidad fetal, una reducción del tamaño de la camada viva y retrasos en el desarrollo.

La hidroxycarbamida administrada a ratas macho a 60 mg/kg de peso corporal/día (aproximadamente el doble de la dosis máxima habitual recomendada en humanos) produjo atrofia testicular, disminuyó la espermatogénesis y redujo significativamente su capacidad para fecundar hembras.

## **6. DATOS FARMACÉUTICOS**

### **6.1. Lista de excipientes**

Ácido cítrico monohidrato  
Lactosa monohidrato  
Estearato de magnesio  
Hidrogenofosfato disódico anhidro

Las cápsulas duras contienen:

Gelatina (E441)  
Eritrosina (E127)  
Dióxido de titanio (E171)  
Óxido de hierro negro (E172(i))  
Azul patente V (E131)  
Óxido de hierro amarillo (E172(iii)).

### **6.2. Incompatibilidades**

No aplica

### **6.3. Periodo de validez**

2 años

### **6.4. Precauciones especiales de conservación**

No conservar a temperatura superior a 30°C. Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad.

### **6.5. Naturaleza y contenido del envase**

Cada caja contiene 30, 50 or 100 cápsulas duras con blísteres PVC/Alu.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

### **6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones**

Las personas que no toman hidroxycarbamida no deben exponerse a ella. Para disminuir el riesgo de exposición, use guantes desechables cuando manipule hidroxycarbamida. Cualquier persona que manipule

hidroxicarbamida debe lavarse las manos antes y después del contacto con las cápsulas. Las mujeres embarazadas no deben manipular hidroxicarbamida.

Para minimizar el riesgo de exposición cutánea, utilice siempre guantes impermeables al manipular cápsulas que contienen hidroxicarbamida. Esto incluye todas las actividades de manipulación en entornos clínicos, farmacias, almacenes y entornos de atención médica domiciliaria, incluso durante el desembalaje y la inspección, el transporte dentro de una instalación y la preparación y administración de dosis. Siempre se deben seguir las pautas locales sobre el manejo de citotóxicos.

Cualquier producto no utilizado o desecho debe eliminarse de acuerdo con los requisitos locales.

## **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Hikma Farmacêutica (Portugal), S.A.  
Estrada do Rio da Mó, nº8, 8A/8B, Fervença  
2705-906 Terrugem SNT  
Portugal

## **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

.

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

Junio 2022

## **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

03/2023

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/>)