

## FICHA TÉCNICA

### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Hidroxicarbamida medac 500 mg cápsulas duras

### 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada cápsula contiene 500 mg de hidroxicarbamida.

#### Excipiente(s) con efecto conocido

Este medicamento contiene 25 mg de lactosa monohidrato por cápsula.

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por cápsula.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

### 3. FORMA FARMACÉUTICA

Cápsula dura (cápsula).

Cápsulas blancas.

### 4. DATOS CLÍNICOS

#### 4.1. Indicaciones terapéuticas

Tratamiento de pacientes con leucemia mieloide crónica (LMC) en fase crónica o acelerada de la enfermedad.

Tratamiento de pacientes con trombocitemia esencial o policitemia vera con alto riesgo de complicaciones tromboembólicas.

#### 4.2. Posología y forma de administración

##### Posología

La terapia con hidroxicarbamida solo debe ser realizada por profesionales sanitarios con experiencia en oncología o hematología. La posología deberá establecerse en base al peso corporal real o ideal del paciente, el que sea menor.

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  $20 \times 10^9/L$ . A continuación, la dosis se ajusta individualmente para mantener el recuento de glóbulos blancos en el intervalo de  $5$  a  $10 \times 10^9/L$ . La dosis

de hidroxycarbamida debe reducirse si los recuentos de glóbulos blancos disminuyen por debajo de  $5 \times 10^9/L$ , y aumentarse si se observa un recuento de glóbulos blancos superior a  $10 \times 10^9/L$ . Si el recuento de glóbulos blancos disminuye por debajo de  $2,5 \times 10^9/L$ , o el recuento de plaquetas disminuye por debajo de  $100 \times 10^9/L$ , el tratamiento debe interrumpirse hasta que los recuentos aumenten considerablemente hacia la normalidad.

Un período de prueba adecuado para determinar el efecto antineoplásico de hidroxycarbamida es de seis semanas. El tratamiento debe interrumpirse indefinidamente si se produce una progresión importante de la enfermedad. Si se produce una respuesta clínica significativa, el tratamiento puede continuar de manera indefinida.

En la trombocitemia esencial, la hidroxycarbamida se suele administrar a dosis iniciales de 15 mg/kg/día con ajuste de la dosis para mantener un recuento de plaquetas por debajo de  $600 \times 10^9/L$  sin disminuir 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 entre 15 y 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 la administración continua de hidroxycarbamida en dosis diaria media de entre 500 y 1.000 mg.

Si el hematocrito y el recuento de plaquetas pueden controlarse lo suficiente, el tratamiento puede continuar de manera indefinida.

#### *Población pediátrica*

Debido a la rareza de estas afecciones en niños, no se han establecido pautas posológicas.

#### *Pacientes de edad avanzada*

Los pacientes de edad avanzada pueden ser más sensibles a los efectos de la hidroxycarbamida y pueden necesitar una pauta posológica menor.

#### *Deterioro de la función renal y/o hepática*

No se dispone de datos. No se puede realizar una recomendación acerca de la dosis a pacientes con insuficiencia renal y/o hepática (ver sección 4.4).

#### Forma de administración

Las cápsulas deben tragarse enteras y no deben desintegrarse en la boca.

### **4.3. Contraindicaciones**

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1. El tratamiento debe suspenderse si se presenta hipersensibilidad a hidroxycarbamida.
- Depresión grave de la médula ósea, leucocitopenia ( $<2,5 \times 10^9$  leucocitos/L), trombocitopenia ( $<100 \times 10^9$  plaquetas/L) o anemia grave.

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

##### Toxicidades hematológicas

La hidroxycarbamida puede causar depresión de la médula ósea con leucopenia como primer signo y el más frecuente. La trombocitopenia y la anemia se producen con menos frecuencia y son raras sin leucocitopenia previa. Se deben realizar de forma regular hemogramas completos, incluida la determinación del nivel de hemoglobina, recuentos diferenciales de leucocitos totales y recuentos de plaquetas. Estos hemogramas también deben realizarse después de que se haya establecido la dosis óptima individual. El intervalo de control debe individualizarse pero normalmente se realiza una vez a la semana. Si el recuento de glóbulos blancos disminuye por debajo de  $2,5 \times 10^9/L$ , o el recuento de plaquetas disminuye por debajo de  $100 \times 10^9/L$ , el tratamiento debe interrumpirse hasta que los recuentos aumenten considerablemente hacia la normalidad (ver sección 4.2).

En caso de anemia antes del tratamiento o durante el tratamiento en curso, los glóbulos rojos se pueden restituir en caso necesario. La eritropoyesis megaloblástica, que es autolimitada, se suele observar en las primeras etapas del tratamiento con hidroxycarbamida. El cambio morfológico es similar a la anemia perniciosa, pero no está relacionado con la deficiencia de vitamina B<sub>12</sub> o ácido fólico. Se han notificado casos de anemia hemolítica en pacientes tratados con hidroxycarbamida para enfermedades mieloproliferativas. Los pacientes que desarrollan anemia grave deben someterse a pruebas de laboratorio para evaluar una hemólisis. Si se establece el diagnóstico de anemia hemolítica, se debe suspender la administración de hidroxycarbamida.

##### Supervisión durante el tratamiento

Durante el tratamiento con hidroxycarbamida, se debe realizar un control frecuente de los hemogramas, así como de la función hepática y renal. La experiencia es limitada en pacientes con deterioro de la función renal y/o hepática. Por tanto, se debe tener especial cuidado en el tratamiento de estos pacientes, especialmente al inicio del tratamiento.

##### Leucemia secundaria

En pacientes que reciben tratamiento prolongado con hidroxycarbamida para trastornos mieloproliferativos como policitemia vera y trombocitemia, se puede desarrollar leucemia secundaria. En la actualidad se desconoce en qué medida esto se debe a la enfermedad preexistente o al tratamiento con hidroxycarbamida.

##### Cáncer de piel

Se han notificado casos de cáncer de piel en pacientes que recibían hidroxycarbamida durante un periodo prolongado. Se debe recomendar a los pacientes que protejan la piel de la exposición al sol. Además, los pacientes se deben realizar una autoinspección de la piel durante el tratamiento con hidroxycarbamida, y después de la interrupción del mismo, y deben someterse a pruebas de detección de neoplasias malignas secundarias durante las visitas regulares de seguimiento.

## Úlceras en las piernas

La hidroxycarbamida puede producir úlceras dolorosas en las piernas, que suelen ser difíciles de tratar y hacen necesaria la suspensión del tratamiento. La interrupción de la hidroxycarbamida suele dar lugar a una resolución lenta de las úlceras a lo largo de algunas semanas.

## Toxicidades vasculíticas

Durante el tratamiento con hidroxycarbamida, se han producido toxicidades vasculíticas cutáneas, incluidas ulceraciones vasculíticas y gangrena, en pacientes con trastornos mieloproliferativos. El riesgo de toxicidades vasculíticas aumenta en pacientes que reciben tratamiento previo o simultáneo con interferón. Debido a los resultados clínicos potencialmente graves de las úlceras vasculíticas cutáneas notificados en pacientes con enfermedad mieloproliferativa, se debe interrumpir el tratamiento con hidroxycarbamida si se desarrollan úlceras vasculíticas cutáneas y se debe iniciar el tratamiento con medicamentos citorreductores alternativos según esté indicado.

## Enfermedad pulmonar intersticial

Se ha notificado enfermedad pulmonar intersticial, incluida fibrosis pulmonar, infiltración pulmonar, neumonitis y alveolitis/alveolitis alérgica, en pacientes tratados por neoplasia mieloproliferativa, que puede estar asociada a un desenlace mortal. Se debe supervisar, investigar y tratar de forma rigurosa a los pacientes que desarrollen pirexia, tos, disnea u otros síntomas respiratorios. La interrupción inmediata de la hidroxycarbamida y el tratamiento con corticosteroides parece estar asociado con la resolución de los acontecimientos pulmonares (ver sección 4.8).

## Aumento del ácido úrico sérico

En pacientes tratados con hidroxycarbamida, sobre todo cuando se utiliza con otros agentes citotóxicos, debe tenerse en cuenta la posibilidad de un aumento del ácido úrico sérico, que puede dar lugar al desarrollo de gota o, en el peor de los casos, de nefropatía por ácido úrico. Por lo tanto, es importante controlar los niveles de ácido úrico con regularidad. Se debe recomendar a los pacientes que beban abundantes líquidos.

## Interferencia con pruebas de laboratorio

Un estudio publicado ha constatado aumentos en los valores de laboratorio de urea, ácido úrico (5 %–9 %) y ácido láctico (6 %–11 %) medidos mediante ensayos enzimáticos *in vitro*, en presencia de hidroxycarbamida (0,1–1 mM), lo que indica una interferencia analítica. Se desconoce la relevancia clínica de estos resultados.

## Interferencia con sistemas de control continuo de glucosa

La hidroxycarbamida puede elevar falsamente los resultados de los sensores de glucosa de determinados sistemas de monitorización continua de glucosa (MCG), lo que puede dar lugar a hipoglucemia si la dosis de insulina que se administra se basa en los resultados de los sensores de glucosa.

Si los sistemas MCG se van a utilizar al mismo tiempo que el tratamiento con hidroxycarbamida, consulte al médico prescriptor de la MCG sobre la necesidad de considerar métodos alternativos para controlar la glucosa.

### Inhibidores de la transcriptasa inversa

La combinación de hidroxycarbamida y de inhibidores nucleósidos de la transcriptasa inversa (INTIs) puede aumentar el riesgo de los efectos secundarios producidos por los INTIs. Ver también la sección 4.5.

### Fertilidad

La hidroxycarbamida puede ser genotóxica. Por lo tanto, las mujeres en edad fértil deben utilizar medidas anticonceptivas eficaces mientras estén en tratamiento con hidroxycarbamida y durante los 6 meses siguientes a su finalización. Se recomienda a los hombres en tratamiento que utilicen medidas anticonceptivas seguras a lo largo del tratamiento y durante 3 meses tras finalizarlo. Asimismo, se les debe informar sobre la posibilidad de conservar espermatozoides antes del inicio del tratamiento.

Hidroxycarbamida no debe administrarse a pacientes embarazadas ni a madres en período de lactancia, a menos que los beneficios superen los posibles riesgos (ver sección 4.6).

### 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.

### Vacunación

El uso simultáneo de hidroxycarbamida con una vacuna elaborada con microbios vivos puede potenciar la replicación del virus de la vacuna y/o aumentar algunas de las reacciones adversas del virus de la vacuna, ya que la hidroxycarbamida puede suprimir los mecanismos normales de defensa. La vacunación con una vacuna elaborada con microbios vivos en un paciente que toma hidroxycarbamida puede provocar una infección grave. La respuesta de los anticuerpos del paciente a las vacunas puede disminuir. Se debe evitar el uso de vacunas elaboradas con microbios vivos a lo largo del tratamiento y durante al menos seis meses después de finalizado y se haya buscado el consejo individual de un especialista (ver sección 4.5).

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

La hidroxycarbamida debe administrarse con precaución a pacientes que estén recibiendo o hayan recibido radioterapia o tratamiento citotóxico. En estos casos, los pacientes tienen mayor riesgo de desarrollar depresión de la médula ósea, irritación gástrica y mucositis (más grave y con mayor frecuencia). Además, se puede producir una reagudización del eritema causado por una radioterapia previa o simultánea. Los estudios *in vitro* han demostrado la capacidad de la hidroxycarbamida de potenciar la citotoxicidad tanto del ara-C como de las fluoropirimidinas.

La hidroxycarbamida puede aumentar la actividad antirretroviral de los inhibidores nucleósidos de la transcriptasa inversa, como la didanosina y la estavudina. La hidroxycarbamida inhibe la síntesis de ADN del VIH y la replicación del VIH al disminuir la cantidad de desoxirribonucleótidos intracelulares. Los pacientes tratados con hidroxycarbamida en combinación con didanosina, estavudina e indinavir en el estudio ACTG 5025 presentaron una mediana de disminución de los linfocitos CD4 de aproximadamente 100/mm<sup>3</sup>. La hidroxycarbamida también puede potenciar los posibles efectos secundarios de los inhibidores nucleósidos de la transcriptasa inversa, como la hepatotoxicidad, la pancreatitis y la neuropatía periférica (ver sección 4.8).

## Vacunación

Existe un mayor riesgo de infecciones graves o mortales con el uso simultáneo de vacunas elaboradas con microbios vivos. No se recomienda la administración de vacunas elaboradas con microbios vivos en pacientes inmunodeprimidos (ver sección 4.4).

## **4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia**

### Anticoncepción en hombres y mujeres

Debido al potencial genotóxico de la hidroxycarbamida (ver sección 5.3), las mujeres en edad fértil deben utilizar medidas anticonceptivas eficaces mientras estén en tratamiento con hidroxycarbamida y durante los 6 meses siguientes a su finalización.

Se recomienda a los hombres que utilicen medidas anticonceptivas eficaces y que no conciban un hijo mientras reciben tratamiento con hidroxycarbamida y durante los 3 meses posteriores a su finalización.

### Embarazo

La hidroxycarbamida puede ser un potente agente mutágeno. Los estudios en animales con hidroxycarbamida indicaron una mayor incidencia de defectos congénitos (ver sección 5.3).

Hidroxycarbamida no debe utilizarse durante el embarazo, a menos que el estado clínico de la mujer requiera tratamiento con hidroxycarbamida.

Si aun así se produce el embarazo durante el tratamiento, se debe ofrecer la posibilidad de una consulta genética. La hidroxycarbamida atraviesa la placenta.

### Lactancia

Hidroxycarbamida se excreta en la leche materna. Debido al potencial de reacciones adversas graves en los lactantes a causa de la hidroxycarbamida, se debe tomar la decisión de suspender la lactancia o suspender el tratamiento con hidroxycarbamida, teniendo en cuenta la importancia del fármaco para la madre.

### Fertilidad

La hidroxycarbamida puede ser genotóxica, por lo tanto, se recomienda la consulta genética si una paciente tiene la intención de tener hijos después del tratamiento con hidroxycarbamida.

A los hombres se les debe informar sobre la posibilidad de conservar esperma antes del inicio del tratamiento. La fertilidad en los hombres puede verse afectada por el tratamiento. Se observan con mucha frecuencia oligospermia y azoospermia reversibles.

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

La capacidad de reacción puede verse afectada durante el tratamiento con este medicamento. Esto debe tenerse en cuenta si van a realizarse actividades que requieran una mayor atención, como conducir o utilizar máquinas.

#### 4.8. Reacciones adversas

La depresión de la médula ósea es la toxicidad limitante de la dosis. Los efectos adversos gastrointestinales son frecuentes, pero rara vez hacen necesaria una reducción de la dosis o la interrupción del tratamiento.

Las frecuencias de los acontecimientos adversos se clasifican utilizando la siguiente convención: 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>Infecciones e infestaciones</b>	<b>Raras</b> Gangrena
<b>Neoplasias benignas y malignas (incluidos quistes y pólipos)</b>	<b>Frecuentes</b> Cáncer de piel (cáncer de células escamosas, carcinoma de células basales)
<b>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</b>	<b>Muy frecuentes</b> Depresión de la médula ósea, disminución de linfocitos CD4, leucopenia, anemia, trombocitopenia  <b>Frecuentes</b> Megaloblastosis  <b>Frecuencia no conocida</b> Anemia hemolítica
<b>Trastornos del sistema inmunológico</b>	<b>Raras</b> Reacción de hipersensibilidad
<b>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</b>	<b>Muy frecuentes</b> Anorexia  <b>Raras</b> Síndrome de lisis tumoral  <b>Frecuencia no conocida</b> Hiperpotasemia
<b>Trastornos psiquiátricos</b>	<b>Frecuentes</b> Alucinaciones, desorientación

<b>Trastornos del sistema nervioso</b>	<b>Frecuentes</b> Neuropatía periférica <sup>1</sup> , somnolencia, trastornos neurológicos que incluyen cefalea, mareos y convulsiones
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</b>	<b>Frecuentes</b> Fibrosis pulmonar, edema pulmonar, reacciones pulmonares agudas consistentes en infiltrados pulmonares difusos, fiebre y disnea  <b>Frecuencia no conocida</b> Enfermedad pulmonar intersticial, neumonitis, alveolitis, alveolitis alérgica, tos
<b>Trastornos gastrointestinales</b>	<b>Muy frecuentes</b> Pancreatitis <sup>1</sup> , náuseas, vómitos, diarrea, estreñimiento, estomatitis, mucositis, malestar estomacal, dispepsia, dolor abdominal, melena
<b>Trastornos hepatobiliares</b>	<b>Frecuentes</b> Hepatotoxicidad <sup>1</sup> , aumento de las enzimas hepáticas, colestasis, hepatitis  <b>Poco frecuentes</b> Bilirrubina en sangre elevada
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>	<b>Muy frecuentes</b> Úlceras cutáneas (especialmente úlceras en las piernas), vasculitis cutánea, prurito, pápulas violetas, cambios cutáneos similares a la dermatomiositis, alopecia, erupción maculopapular, exfoliación de la piel, atrofia cutánea, eritema (p. ej., eritema facial, eritema acral), hiperpigmentación de la piel, trastorno de las uñas (p. ej., pigmentación ungueal, atrofia ungueal)  <b>Poco frecuentes</b> Queratosis actínica  <b>Muy raras</b> Lupus eritematoso sistémico y cutáneo  <b>Frecuencia no conocida</b> Piel seca

<b>Trastornos renales y urinarios</b>	<b>Muy frecuentes</b> Disuria, disfunción tubular renal transitoria acompañada de aumento del ácido úrico en sangre, aumento de la urea en sangre y aumento de la creatinina en sangre  <b>Muy raras</b> Deterioro renal
<b>Trastornos del aparato reproductor y de la mama</b>	<b>Muy frecuentes</b> Azoospermia, oligospermia
<b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</b>	<b>Muy frecuentes</b> Fiebre medicamentosa, astenia, escalofríos, malestar
<sup>1</sup> 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 antirretrovirales, en particular didanosina más estavudina.	

#### Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl. quistes y pólipos)

En pacientes que reciben tratamiento prolongado con hidroxycarbamida para trastornos mieloproliferativos como policitemia vera y trombocitemia, se puede desarrollar leucemia secundaria. En la actualidad se desconoce en qué medida esto se debe a la enfermedad preexistente o al tratamiento con hidroxycarbamida.

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

Durante el tratamiento con hidroxycarbamida puede producirse megaloblastosis que no responde al tratamiento con ácido fólico o B<sub>12</sub>.

Sin embargo, la supresión de la médula ósea remite cuando se interrumpe el tratamiento.

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

#### Trastornos del sistema inmunológico

*Reacciones de hipersensibilidad:* Se ha notificado fiebre alta (>39 °C) que, en algunos casos requirió hospitalización, junto con síntomas gastrointestinales, pulmonares, musculoesqueléticos, hepatobiliares, dermatológicos o cardiovasculares. Por lo general, el inicio se produjo en las 6 semanas posteriores al inicio y se resolvió rápidamente después de interrumpir la administración de la hidroxycarbamida. Tras reanudar la administración, la fiebre volvió a aparecer en el plazo de 24 horas.

#### Trastornos del metabolismo y de la nutrición

Se han observado casos de hiponatremia durante la vigilancia posterior a la comercialización.

### Trastornos gastrointestinales

Por lo general, las molestias gástricas graves (náuseas, emesis, anorexia) resultantes del tratamiento combinado de hidroxycarbamida y radioterapia se pueden controlar suspendiendo temporalmente la administración de hidroxycarbamida.

### Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

La hidroxycarbamida puede agravar la inflamación de las membranas mucosas secundaria a la radioterapia. Puede provocar la reaparición de eritema e hiperpigmentación en tejidos que han recibido una radioterapia previa.

Se han observado eritema, atrofia de piel y uñas, exfoliación de la piel, pápulas violetas, alopecia, cambios cutáneos similares a dermatomiositis, queratosis actínica, úlceras cutáneas (especialmente úlceras en las piernas), vasculitis cutánea, prurito, hiperpigmentación de piel y uñas, y piel seca, en parte después de años de tratamiento de mantenimiento diario a largo plazo con hidroxycarbamida.

### Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar 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: [www.notificaRAM.es](http://www.notificaRAM.es).

## **4.9. Sobredosis**

Se han observado síntomas mucocutáneos agudos en pacientes que recibieron dosis de hidroxycarbamida varias veces superiores a la dosis recomendada. También se han observado dolor, eritema violeta, edema en palmas y plantas seguido de descamación de manos y pies, hiperpigmentación generalizada grave de la piel y estomatitis.

El tratamiento inmediato consiste en un lavado gástrico, seguido de terapia de apoyo y monitorización del sistema hematopoyético.

## **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1. Propiedades farmacodinámicas**

Grupo farmacoterapéutico: otros agentes antineoplásicos, código ATC: L01XX05

## Mecanismo de acción

Se desconoce el mecanismo de acción exacto de la hidroxycarbamida. El efecto más importante de la hidroxycarbamida parece ser el bloqueo del sistema de la ribonucleótido reductasa, lo que da como resultado la inhibición de la síntesis de ADN. La resistencia celular suele estar causada por niveles elevados de la ribonucleótido reductasa, como resultado de la amplificación del gen.

## **5.2. Propiedades farmacocinéticas**

### Absorción

La información farmacocinética es limitada. La hidroxycarbamida se absorbe bien y la biodisponibilidad oral es completa. Después de la administración oral, las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzan entre 0,5 y 2 horas.

### Distribución

La hidroxycarbamida atraviesa la barrera hematoencefálica.

### Biotransformación

El metabolismo de la hidroxycarbamida no se ha estudiado exhaustivamente en humanos.

### Eliminación

La hidroxycarbamida se elimina en parte mediante excreción renal. La contribución de esta vía de eliminación a la eliminación total de la hidroxycarbamida no está clara, ya que las fracciones de la dosis administrada recuperadas en la orina oscilaron entre el 9 y el 95 %.

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

### Toxicidad por dosis repetidas

Los daños en la médula ósea, la atrofia linfóide en el bazo y los cambios degenerativos en el epitelio de los intestinos delgado y grueso son efectos tóxicos que se han observado en estudios con animales. Se debe considerar el posible riesgo de efectos similares en humanos.

### Toxicidad para la reproducción

Se demostró la teratogenicidad de la hidroxycarbamida en muchas especies, incluidas ratas, ratones y conejos. La gran variedad de efectos teratógenos abarcó desde la muerte de una gran proporción de embriones hasta deformidades en las extremidades, defectos neurales e incluso efectos conductuales. Además, la hidroxycarbamida afectó a la espermatogénesis y a la motilidad de los espermatozoides de los ratones después de la administración repetida.

## Genotoxicidad

La hidroxycarbamida presentó propiedades genotóxicas en los sistemas de ensayo convencionales.

## Carcinogenicidad

La información preclínica sobre el potencial carcinógeno de la hidroxycarbamida es escasa. Un estudio de 12 meses en ratones en el que se estudió la aparición de tumores pulmonares no mostró ningún potencial carcinógeno de la hidroxycarbamida.

## **6. DATOS FARMACÉUTICOS**

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

Contenido de la cápsula: citrato de calcio, citrato disódico, estearato de magnesio, lactosa monohidrato  
Cubierta de la cápsula: dióxido de titanio (E 171), gelatina

### **6.2. Incompatibilidades**

No procede.

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

4 años

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

No conservar a temperatura superior a 25 °C.

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

Las cápsulas están envasadas en blísteres de Al y PVC/PVDC opacificados con dióxido de titanio.

Tamaños de envases disponibles: 50 y 100 (envase clínico) cápsulas duras.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

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

Deben tenerse en cuenta las normas de correcta manipulación y eliminación de los fármacos antineoplásicos.

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

medac  
Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH  
Theaterstr. 6  
22880 Wedel  
Alemania

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

Nº de Registro: 89.193

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

Fecha de la primera autorización: Diciembre 2023

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

11/2024

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