

FICHA TÉCNICA**HYDREA®****(Hidroxicarbamida o hidroxiurea)****500 mg****1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO.**

HYDREA®.

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

HYDREA®: cada cápsula contiene 500 mg de Hidroxicarbamida (DCI) o hidroxiurea.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Cápsulas.

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. Leucemias mieloides crónicas y síndromes relacionados:

HYDREA® está principalmente indicado en los casos en que sea necesario obtener un rápido descenso de la leucocitosis. Puede mostrarse eficaz en los casos resistentes, desde el inicio o secundariamente a otros tratamientos y en los casos en que sea necesario interrumpir estos tratamientos por toxicidad.

Tratamiento de HYDREA® en combinación con radioterapia:

1. La administración concomitante de HYDREA® con radioterapia está indicada en el tratamiento local del carcinoma de cervix.
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.

La posología de HYDREA® deberá establecerse en relación al peso actual o ideal de los

pacientes, considerando siempre el menor de ambos.

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

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

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 de HYDREA® en combinación con radioterapia:

1. Carcinoma de cérvix (terapia concomitante con radioterapia)

- Dosis recomendada: 80 mg/kg/día en dosis única cada tercer día.

2. Carcinoma de cabeza y cuello (terapia concomitante con radioterapia)

- Dosis recomendada: 80 mg/kg/día en dosis única cada tercer día.

En la terapia concomitante con radioterapia, la administración de hidroxurea 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 hidroxurea 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 hidroxurea, 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 $2500/\text{mm}^3$ o el recuento de plaquetas disminuye por debajo de $100000/\text{mm}^3$. 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 hidroxurea en pacientes que hayan recibido recientemente radioterapia extensiva o quimioterapia con otros agentes antineoplásicos.

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 hidroxurea 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 hidroxurea.

Uso en niños: No se ha establecido la eficacia y la seguridad de la hidroxurea en niños.

Uso en ancianos: Los pacientes ancianos pueden ser más sensibles a los efectos de la hidroxurea por lo que pueden precisar una reducción de la dosis.

Insuficiencia renal: HYDREA® se elimina principalmente por vía renal. La determinación de la posología óptima de HYDREA® requiere por tanto una monitorización periódica de los parámetros hematológicos y renales.

4.3 Contraindicaciones.

HYDREA® está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a la hidroxurea (hidroxicarbamida) o a algún otro componente de la formulación.

HYDREA® también está contraindicado durante el embarazo y la lactancia (Ver 4.6. Embarazo y Lactancia)

HYDREA® está contraindicado en pacientes con depresión de la médula ósea, como leucopenia (< 2500 leucocitos/ mm^3), trombocitopenia ($< 100000/\text{mm}^3$), o anemia grave.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Si la función medular está deprimida, no debe iniciarse el tratamiento con hidroxurea (ver 4.3 Contraindicaciones). La anemia grave debe corregirse antes de iniciar la terapia con hidroxurea.

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 recuperación es rápida tras la interrupción de la terapia.

La administración concomitante de hidroxurea con otros agentes mielosupresores o radioterapia puede aumentar la probabilidad de depresión de la médula ósea o de otras reacciones adversas (ver 4.8 Reacciones Adversas). Hidroxurea deberá utilizarse con

precaución en pacientes que previamente hayan recibido radioterapia o quimioterapia.

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 hidroxiurea 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.

HYDREA® se elimina principalmente por vía renal por lo que debe administrarse con precaución a pacientes con insuficiencia renal grave.

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

Se ha notificado leucemia secundaria en pacientes que habían recibido terapia prolongada con hidroxiurea para el tratamiento de síndromes mieloproliferativos como policitemia vera y trombocitemia.

No se ha establecido si este efecto es secundario a hidroxiurea o a la enfermedad subyacente.

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 hidroxiurea 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 hidroxiurea. Si el recuento de leucocitos es menor de $2500/\text{mm}^3$ 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 hidroxiurea.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Debido a que la hidroxiurea 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 hidroxiurea 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.

4.6 Embarazo y Lactancia

Hidroxiurea puede causar daño fetal si se administra a mujeres embarazadas y es un agente teratogénico conocido en animales. Se observaron malformaciones en crías de conejo y ratón a las que se había administrado dosis equivalentes de un tercio y del 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.

La hidroxiurea se excreta en la leche humana. Debido a las potenciales reacciones adversas graves de hidroxiurea 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.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir vehículos y utilizar maquinaria

No se dispone de datos acerca del efecto de HYDREA® sobre la capacidad para conducir vehículos y utilizar maquinaria. Sin embargo, HYDREA® puede alterar el estado de alerta ya que puede causar somnolencia y otros efectos neurológicos (Ver 4.8. Reacciones adversas).

4.8 Reacciones adversas

Hematológicas: Mielosupresión (leucopenia, anemia, trombocitopenia). (Ver 4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo).

Gastrointestinales: Estomatitis, anorexia, náuseas, vómitos, diarrea y estreñimiento.

Dermatológicas: Rash maculopapular, eritema facial y periférico y úlceras cutáneas. En pacientes tratados con HYDREA® en tratamientos prolongados de mantenimiento durante varios años, se ha observado hiperpigmentación, eritema, atrofia cutánea y ungueal, descamación cutánea, pápulas violáceas y en raras ocasiones, alopecia. Con poca frecuencia, se ha notificado cáncer de piel.

Neurológicas: Somnolencia, excepcionalmente se presentan cefaleas, mareos, desorientación, alucinaciones y convulsiones.

Renales: Elevaciones del ácido úrico, de la urea y la creatinina, en raras ocasiones puede aparecer disuria.

Otros: También se han notificado: fiebre, escalofríos, malestar, elevación de enzimas hepáticas, en raras ocasiones se han comunicado reacciones pulmonares agudas (infiltrados pulmonares difusos/fibrosis y disnea).

En un ensayo clínico en pacientes con anemia falciforme, los eventos adversos que supusieron la interrupción del tratamiento con hidroxiurea incluyeron: un caso de insuficiencia renal aguda, un caso de hepatitis fulminante y dos casos de mielotoxicidad.

Hidroxiurea en combinación con radioterapia: Las reacciones adversas observadas cuando se administra hidroxiurea concomitantemente con radioterapia son similares a las observadas cuando se administra hidroxiurea 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 hidroxiurea en combinación con radioterapia han desarrollado leucopenia. Raramente, y solo en casos de leucopenia grave, se ha producido un descenso de plaquetas ($<100.000/\text{mm}^3$). HYDREA® puede

potenciar algunas reacciones adversas frecuentes 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 la hidroxiurea, 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 mas graves son debidos a la terapia combinada.

4.9 Sobredosificación

Se ha notificado toxicidad mucocutánea aguda en pacientes que recibieron hidroxiurea 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

La hidroxiurea es un citostático antineoplásico activo por vía oral. Su mecanismo de acción no está totalmente establecido. Varios estudios realizados en cultivos tisulares en rata y en el hombre avalan la hipótesis de que la hidroxiurea 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 la hidroxiurea 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 la hidroxiurea 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 en base a estudios *in vitro* con células HeLa. Al parecer, por medio de la inhibición de la síntesis del ADN, la hidroxiurea 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

En el hombre, tras la administración oral, la hidroxiurea se absorbe rápidamente en el tracto gastrointestinal (C_{max} a las 2 horas tras la ingestión) no pudiéndose detectar prácticamente su concentración sérica durante 24 horas.

Aproximadamente el 80% de una dosis oral o intravenosa de 7 a 30 mg/kg puede recuperarse en la orina de 12 horas. La hidroxiurea atraviesa la barrera hematoencefálica.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

No se han realizado estudios a largo plazo para evaluar el potencial carcinogénico en animales. La hidroxiurea 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, la

hidroxiurea 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 Relación de excipientes

Hidrogenofosfato sódico anhidro, ácido cítrico anhidro, lactosa, estearato magnésico.

6.2 Incompatibilidades

No se conocen.

6.3 Período de validez

Las cápsulas de HYDREA® conservadas en sus envases originales son estables durante un período de 36 meses.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Las cápsulas de HYDREA® se almacenarán, en sus envases perfectamente cerrados, a temperatura ambiente, 15-30 EC, evitando el calor excesivo.

6.5 Naturaleza y contenido de envase

HYDREA® cápsulas se presenta con 20 cápsulas envasadas en blisters de PVC/Al termosellados.

6.6 Instrucciones de uso/manipulación

Debe informarse a los pacientes que opten por dispersar el contenido de las cápsulas en agua (ver 4.2 Posología y forma de administración) que deben manejarse con cuidado.

Deben tomarse precauciones para evitar todo contacto con la piel y mucosas, incluyendo la inhalación del polvo una vez abierta la cápsula. 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, según las normas de correcto desecho de citostáticos. Este medicamento, particularmente las cápsulas abiertas, deben mantenerse fuera del alcance de los niños y animales domésticos.

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.

7. CONDICIONES DE DISPENSACIÓN

Con receta médica.

8. PRECIO DE VENTA AL PÚBLICO

9. NOMBRE Y DIRECCIÓN PERMANENTE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

BRISTOL-MYERS S.A.

C/Almansa, 101.

28040-MADRID



Grupo Bristol-Myers Squibb

10. FECHA DE REVISIÓN DEL TEXTO

01-Junio, 1997.