

## RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

<b>Nombre del producto:</b>	HIDROXICARBAMIDA
<b>Forma farmacéutica:</b>	Cápsula
<b>Fortaleza:</b>	500 mg
<b>Presentación:</b>	Estuche por 10 tiras de AL/AL con 10 cápsulas cada una.
<b>Titular del Registro Sanitario, país:</b>	SGPHARMA PVT. LTD., Mumbai, India.
<b>Fabricante, país:</b>	SGPHARMA PVT. LTD., Mumbai, India.
<b>Número de Registro Sanitario:</b>	M-13-147-L01
<b>Fecha de Inscripción:</b>	21 de octubre de 2013
<b>Composición:</b>	
Cada cápsula contiene:	
Hidroxicarbamida	500,0 mg
<b>Plazo de validez:</b>	24 meses
<b>Condiciones de almacenamiento:</b>	Almacenar por debajo de 30 °C. No refrigerar. Protéjase de la luz y la humedad.

### Indicaciones terapéuticas:

La respuesta significativa del volumen de ventas de HIDROXICARBAMIDA CÁPSULAS B.P. se ha demostrado en melanoma, leucemia mielocítica crónica resistente y carcinoma metastásico del ovario inoperable o recurrente.

HIDROXICARBAMIDA CÁPSULAS B.P. usado concomitante con terapia de la irradiación se piensa para el uso en el control local de los carcinomas primarios de células escamosas (epidermoides) de la cabeza y del cuello, excluyendo el labio, y el carcinoma de la cervix.

### Contraindicaciones:

HIDROXICARBAMIDA CÁPSULAS B.P. esta contraindicada en los pacientes que han demostrado una hipersensibilidad anterior a hidroxicarbamida o a cualquier otro componente de sus formulaciones. HIDROXICARBAMIDA CÁPSULAS B.P. es contraindicada en pacientes con depresión marcada de la médula, o sea, Leucopenia ( $< 2500 \text{ WBC/mm}^3$ ) o el trombocitopenia ( $< 100.000 \text{ plaquetas/mm}^3$ ), o anemia severa

### Precauciones:

Cuando son apropiados, los pacientes deben ser aconsejados referentes al uso de medidas anticonceptivas durante terapia. El uso concurrente de HIDROXICARBAMIDA CÁPSULAS B.P. y de otros agentes mielosupresores o radioterapia que puede aumentar el nivel de la depresión de la médula o de otras reacciones adversas.

Los pacientes deben ser informados de mantener una ingesta adecuada de fluidos y consultar al médico con respecto a dosis faltadas.

La terapia con hidroxycarbamida requiere la supervisión cercana. El estado completo de la sangre incluyendo el examen de la médula ósea, si está indicado también, como la función del riñón y la función hepática deben ser determinadas antes y en varias ocasiones durante del tratamiento. La determinación del nivel de la hemoglobina, cuenta total de leucocitos y las cuentas de plaqueta deben ser hechas al menos una vez por semana a través del curso de terapia con hidroxycarbamida. Si la cuenta de célula blanca de sangre disminuye a menos de  $2500/\text{mm}^3$  o la cuenta de plaqueta a menos de  $100,000/\text{mm}^3$  la terapia se debe interrumpir hasta que los valores se levantan perceptiblemente hacia niveles normales. La anemia si ocurre, se debe manejar con el reemplazo de la sangre entera sin terapia de interrupción de la hidroxycarbamida.

Pacientes con úlceras en las piernas.

#### **Advertencias especiales y precauciones de uso:**

**Anormalidades Eritrocíticas:** La eritropoyesis megaloblástica la cual esta autolimitada como frecuentemente hemos visto en el curso de la terapia con hidroxycarbamida. El cambio morfológico se asemeja a anemia perniciosa, pero no se relaciona con la vitamina B o la deficiencia de ácido fólico y reduce el índice de utilización del hierro por los eritrocitos pero no parece alterar el tiempo de supervivencia de la célula de sangre roja.

Debe ser utilizado con precaución en pacientes con la disfunción renal marcada.

Los pacientes mayores pueden ser más sensibles al efecto de esta droga y pueden requerir un régimen más bajo de la dosis.

Las cáscaras de la cápsula contienen el colorante "tartrazina" que puede causar reacciones alérgicas, incluyendo asma bronquial.

Debe corregirse la anemia antes de comenzar el tratamiento. Secundariamente al tratamiento pueden aparecer leucemias y cáncer de piel. Se recomienda la administración preventiva de Ácido fólico

#### **Efectos indeseables:**

Las reacciones adversas han sido sobre todo depresión de la médula ósea (leucopenia, anemia y de vez en cuando trombocitopenia) y menos frecuentemente síntomas gastrointestinales (estomatitis, anorexia, náusea,) vomitar, diarrea y estreñimiento) y las reacciones dermatológicas tales como erupción maculopapular y eritema facial. Disurea y alopecia ocurren muy raramente. Las dosis grandes pueden producir somnolencia moderada. Los disturbios neurológicos han ocurrido rara extremadamente y fueron limitados al dolor de cabeza, a los vértigos, a la desorientación, a las alucinaciones y a las convulsiones. Hidroxycarbamida puede causar de vez en cuando la debilitación temporal de la función tubular renal acompañada por la elevación de los niveles de ácido del suero, niveles úricos del BUN y de la creatinina. Se ha divulgado la retención anormal de BSP. La fiebre, el malestar de las frialdades y la elevación de enzimas hepáticas también se han divulgado.

Las reacciones adversas observadas con terapia combinada de hidroxycarbamida y de irradiación, son similares a esas divulgadas con el uso del hidroxycarbamida solamente. Estos efectos incluyen primariamente sobre todo la depresión de la médula ósea (anemia y leucopenia) y la irritación gástrica. Casi todos los pacientes que reciben un curso adecuado de la terapia combinada de la hidroxiurea y de la irradiación demostrarán leucopenia concurrente. La depresión de las plaquetas (menos de  $100,000$  células/ $\text{mm}^3$ ) ha ocurrido raramente y solamente en presencia de leucopenia marcado. La señal de distensión gástrica también se ha divulgado con la irradiación sola y conjuntamente con terapia del hidroxycarbamida.

Debe ser considerado que las dosis terapéuticas de la irradiación sola produce las mismas reacciones que en la terapia combinada con hidroxycarbamida puede causar un aumento en la incidencia y severidad de estos efectos secundarios.

Aunque la inflamación de las membranas mucosas en el sitio irradiado (mucositis) se atribuye a la irradiación solamente, algunos investigadores creen que los casos más severos son debido a la terapia de combinación.

Se han reportado Pancreatitis fatal en pacientes con VIH que utilizan antiretrovirales

### **Posología y modo de administración:**

Administración:

HIDROXICARBAMIDA CÁPSULAS B.P. es para administración oral.

Debido a la rareza del melanoma, el carcinoma de leucemia mielocítica resistente crónica del ovario y los carcinomas de la cabeza y del cuello en niños, los regímenes de dosificación no se han establecido. Todas las dosificaciones se deben basar en los pesos reales o ideales de los pacientes, cualesquiera que sea menor.

Nota: Si el paciente prefiere o no puede tragar cápsulas el contenido de las cápsulas se puede vaciar en un vaso de agua y tomar inmediatamente. Un poco de material inerte usado como vehículo en la cápsula puede no disolverse y puede flotar en la superficie.

### **TUMORES SÓLIDOS:**

Terapia intermitente:

80 mg/kg administrado oralmente como una sola dosis cada tercer día.

Terapia continúa:

20 a 30 mg/kg administrado oralmente como una sola dosis diaria.

El horario de dosificación intermitente ofrece la ventaja de la toxicidad reducida puesto que los pacientes en este régimen de dosificación han requerido raramente la discontinuación completa de la terapia debido a toxicidad.

Terapia concomitante con la irradiación:

(Carcinoma de la cabeza y del cuello)

80 mg/kg administrado oralmente como una sola dosis cada tercer día.

La administración de HIDROXICARBAMIDA CÁPSULAS B.P. debe ser iniciada al menos siete días antes de la iniciación de la irradiación y continuada durante la radioterapia así como indefinidamente luego a condición de que el paciente pueda ser mantenido bajo observación adecuada y evidencias no usuales o reacciones severas

La irradiación se debe dar a la dosis máxima considerando apropiado para la situación terapéutica particular, el ajuste de la dosificación de la irradiación no es generalmente necesario cuando HIDROXICARBAMIDA CÁPSULAS B.P. se utiliza concomitante.

### **LEUCEMIA MIELOCITICA CRÓNICA RESISTENTE:**

Hasta que el régimen de terapia intermitente haya sido evaluado la terapia continua (20 a 30 mg/kg administrado oralmente como una sola dosis diaria).

Un período de prueba adecuado para determinar la eficacia antineoplásica de HIDROXICARBAMIDA CÁPSULAS B.P. es terapia por 6 semanas. Cuando hay regresión del tamaño o la detención del crecimiento del tumor, la terapia se debe continuar indefinidamente.

La terapia debe ser interrumpida si la cuenta de células blancas de sangre cae debajo de  $2500/\text{mm}^3$  o de la cuenta de plaqueta debajo de  $100,000/\text{mm}^3$ . En estos casos las cuentas se deben volver a inspeccionar después de 3 días, y la terapia reasumida cuando la cuenta se eleve perceptiblemente hacia valores normales. Puesto que el rebote hematopoyético es pronto, generalmente es necesario omitir solamente algunas dosis. Si el rebote pronto no ha ocurrido durante terapia combinada del hidroxycarbamida e irradiación, la irradiación puede también ser interrumpida. Sin embargo, la necesidad del aplazamiento de la terapia de irradiación es rara, la radioterapia se ha continuado generalmente usando la dosificación y la técnica recomendadas. La anemia, si ocurre, se debe corregir con el reemplazo de la sangre entera, sin la interrupción de la terapia con HIDROXICARBAMIDA CÁPSULAS B.P. Ya que la hematopoyesis se puede comprometer por la irradiación extensa o por otros agentes antineoplásicos, se recomienda que HIDROXICARBAMIDA

CÀPSULAS B.P. sea administrado cautelosamente a los pacientes que han recibido recientemente radioterapia o quimioterapia extensiva con otras drogas citotóxicas.

El dolor o el malestar de la inflamación de las membranas mucosas en el sitio irradiado (mucositis) es controlado generalmente por medidas tales como anestésicos tópicos y analgesia oral administradas. Si la reacción es severa la terapia con hidroxycarbamida se puede interrumpir temporalmente, si es extremadamente severa, la dosificación de la irradiación puede además, ser pospuesto temporalmente. Sin embargo ha sido raramente necesario terminar estas terapias.

La señal de distensión gástrica severa, tal como náusea, vomito y anorexia, como resultando de terapia combinada se puede controlar generalmente por la interrupción temporal de la administración de HIDROXICARBAMIDA CÀPSULAS B.P., la administración, raramente la sido necesaria la interrupción adicional de la irradiación.

#### **Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción:**

Debido a sus efectos sobre la mucosa gastrointestinal el antineoplásico tienen el potencial de interferir con la absorción de otras drogas dadas con por boca. Además, muchos antineoplásicos son inhibidores de ciertos subtipos del citocromo P450 y algunos antineoplásicos también metabolizados por estas enzimas, y en consecuencia las posibilidades de interacciones entre antineoplásico, o entre los antineoplásicos y la medicación concomitante, no puede ser discontinuado

Medicamentos usados en el tratamiento de la gota

Pacientes con VIH tratados con didanosina, estavudina o indinavir.

Uso de vacuna con virus vivos

#### **Uso en Embarazo y lactancia:**

Embarazo:

Esta droga afecta la síntesis del DNA, por lo tanto puede ser agente mutágeno potencial. El médico debe considerar cuidadosamente esta posibilidad antes de administrar esta droga a los pacientes femeninos que pueden contemplar concepción.

Hidroxycarbamida se conoce por ser un agente teratogénico en animales. Por lo tanto no debe ser utilizado en mujer que es o puede llegar a estar embarazada a menos que a juicio del médico las ventajas potenciales compensen los peligros posibles.

#### **Efectos sobre la conducción de vehículos/maquinarias:**

No procede.

#### **Sobredosis:**

El tratamiento inmediato consiste en lavado gástrico, seguido de la terapia de apoyo por los sistemas cardiorrespiratorios si se requiere. A largo plazo, es esencial la supervisión cuidadosa del sistema hematopoyético y si fuera necesario, la sangre debe ser transfundida.

Ha sido reportado toxicidad aguda mucocutánea en pacientes que reciben hidroxycarbamida a dosis más altas que la recomendada. Fueron observados dolor, eritema violeta, edema sobre las palmas de las manos y la planta de los pies seguidos por descascamiento de estos, hiperpigmentación generalizada intensa de la piel, y estomatitis aguda severa.

#### **Propiedades farmacodinámicas:**

ATC: L01XX05

Grupo farmacoterapéutico: L –Agentes antineoplásicos e inmunomoduladores , L01-Agentes antineoplásicos, L01X -Otros agentes antineoplásicos, L01XX- Otros agentes antineoplásicos.

El mecanismo exacto por el cual el Hidroxycarbamida produce sus efectos citotóxicos no se puede describir, actualmente, sin embargo, los informes de varios estudios en cultivo de tejidos de ratas y hombre apoyan la hipótesis que Hidroxycarbamida causa una inhibición inmediata de la síntesis de la DNA sin interferir con la síntesis del ácido ribonucleico o de la proteína. Esta hipótesis explica

porqué, bajo ciertas condiciones, puede inducir efectos teratogénicos. Tres mecanismos de acción se han postulado para la eficacia creciente del uso concomitante de la terapia de Hidroxicarbamida con la irradiación en los carcinomas de células escamosas (epidermoides) de la cabeza y del cuello. Los estudios *in vitro* que utilizan las células de hámster chinos sugieren que Hidroxicarbamida es mortal en el ciclo de células S normalmente radio resistente y mantiene otras células del ciclo de la célula en la etapa de la síntesis de G 1 o pre DNA donde están son más susceptibles a los efectos de la irradiación. El tercer mecanismo de la acción se ha teorizado en base a estudios *in vitro* de células HeLa. Aparece que Hidroxicarbamida, por la inhibición de la síntesis de la DNA obstaculiza el proceso normal de reparación de la célula dañada pero no muerta por la irradiación de tal modo que disminuye su tasa de supervivencia, RNA y la síntesis de la proteína no ha demostrado ninguna alteración.

**Propiedades farmacocinéticas (Absorción, distribución, biotransformación, eliminación):**

Después de la administración oral, Hidroxicarbamida se absorbe fácilmente del aparato gastrointestinal. La droga alcanza concentraciones séricas máximas en el plazo de 2 horas y por 24 horas la concentración en el suero es esencialmente cero. Aproximadamente el 80 % de la dosis oral o intravenosa de 7 mg/kg a 30 mg/kg se pueden recuperar en la orina en el plazo de 12 horas.

**Instrucciones de uso, manipulación y destrucción del remanente no utilizable del producto:**

No procede.

**Fecha de aprobación/ revisión del texto:** 31 de enero de 2021..