

## RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

### 1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Hydrea 500 mg gélules

### 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Un gélule de Hydrea 500 mg contient 500 mg d'hydroxycarbamide.

Excipients à effet notoire :

Chaque gélule contient 40,1 mg de lactose (sous forme monohydratée) et 11,7 mg de sodium.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

### 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Gélules.

Les gélules d'Hydrea 500 mg sont bicolores rose et vert opaque.

### 4. INFORMATIONS CLINIQUES

#### 4.1 Indications thérapeutiques

Indiqué pour le traitement symptomatique de la leucocytose et de la thrombocytose au stade du prétraitement et / ou des soins palliatifs de patients traités de la leucémie myélocytaire chronique.

Hydrea est utilisé, en association avec un traitement par irradiation, pour traiter le carcinome épidermoïde de la tête et du cou, à l'exclusion de celui des lèvres.

#### 4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

*Population pédiatrique*

La sécurité d'emploi et l'efficacité de l'hydroxycarbamide n'ont pas été étudiées chez l'enfant dans les indications préconisées dans cette notice.

*Adultes*

La posologie sera basée sur le poids du patient ou sur son poids idéal, en choisissant celui qui est le plus bas.

Chez les sujets âgés, les risques d'effets indésirables sont plus grands ; il y a donc lieu très souvent de diminuer la posologie.

Une adaptation de la posologie peut être nécessaire en cas de traitement concomitant avec d'autres agents myélosuppresseurs (voir rubrique 4.5).

## ***Carcinome épidermoïde de la tête et du cou***

### Traitement intermittent

Dose unique de 80 mg par kilo de poids corporel, tous les 3 jours.

### Traitement continu

Dose unique de 20 à 30 mg par kilo de poids corporel, tous les jours.

Le traitement intermittent présente l'avantage d'une toxicité moindre.

### Traitement en association avec un traitement par irradiation

Dose unique de 80 mg par kilo de poids corporel, tous les 3 jours.

L'administration d'Hydrea doit commencer au moins 7 jours avant le début des irradiations et doit être maintenue pendant la radiothérapie et pendant une durée indéterminée après à condition que le patient soit surveillé et qu'il ne présente aucune toxicité inhabituelle ou sévère.

## ***Leucémie myéloïde chronique***

### Traitement

Des soins de support de la leucocytose et de la thrombocytose symptomatique au stade du prétraitement et / ou des soins palliatifs de patients traités de la leucémie myélocytaire chronique.

Le traitement en continu (20 à 30 mg/kg de poids en dose unique journalière) est recommandé.

Afin de pouvoir définir l'efficacité du traitement, il est requis de le poursuivre pendant six semaines. Lorsqu'il y a régression de la grandeur de la tumeur ou un arrêt de sa croissance, le traitement sera poursuivi.

Le traitement sera interrompu si le nombre de globules blancs descend en dessous de 2 500/mm<sup>3</sup> ou si celui des plaquettes descend en dessous de 100 000/mm<sup>3</sup>. Dans ces cas, la numération est refaite après 3 jours et le traitement rétabli lorsque les numérations sont redevenues normales.

Si au cours d'un traitement combiné par hydroxycarbamide - irradiation, le retour à la normale ne se fait pas promptement, l'irradiation sera également interrompue.

Si de l'anémie se présente, elle sera corrigée sans interrompre le traitement par Hydrea 500 mg gélules. Etant donné que l'hématopoïèse peut être compromise par une irradiation intensive ou par d'autres agents antinéoplasiques, il est recommandé d'administrer l'hydroxycarbamide avec précaution aux patients ayant été traités récemment par radiothérapie ou par chimiothérapie au moyen d'autres produits cytotoxiques.

### **Tableau posologique**

<b>Poids</b>	<b>Traitement intermittent (80 mg/kg tous les 3 jours)</b>	<b>Traitement journalier (20-30 mg/kg par jour)</b>
10 kg	1 ½ gélule	½ gélule
15 kg	2 gélules	1 gélule
20 kg	3 gélules	1 gélule
30 kg	5 gélules	2 gélules
40 kg	6 gélules	2 gélules
50 kg	8 gélules	3 gélules
60 kg	10 gélules	3 gélules
70 kg	11 gélules	4 gélules
80 kg	13 gélules	4 gélules
90 kg	14 gélules	5 gélules
100 kg	16 gélules	6 gélules

### **Adaptation de la posologie en cas d'insuffisance rénale**

L'hydroxycarbamide étant éliminée via les reins, une réduction de posologie en cas d'insuffisance rénale ainsi qu'un monitoring des paramètres rénaux sont recommandés (voir rubrique 4.4).

### **Adaptation de la posologie en cas d'insuffisance hépatique**

Aucune recommandation sur la posologie ne peut être donnée. Il est conseillé d'effectuer une surveillance des paramètres hématologiques des patients à intervalles réguliers (voir rubrique 4.4).

### Mode d'administration

Gélules à avaler. Voie orale.

Si le patient préfère ou s'il ne peut avaler les gélules, le contenu des gélules peut être vidé dans un verre d'eau : la suspension obtenue sera absorbée immédiatement. Des particules inertes utilisées comme adjuvants de la formule ne se dissolvent pas et peuvent flotter en surface.

Pour les instructions concernant la manipulation du médicament, voir la rubrique 6.6.

### **4.3 Contre-indications**

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

Hydrea ne doit pas être utilisé en cas de leucopénie ( $< 2\ 500/\text{mm}^3$ ), de thrombopénie ( $< 100\ 000/\text{mm}^3$ ) ou d'anémie sévère non stabilisée.

### **4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi**

L'hydroxycarbamide peut causer une dépression de la moelle osseuse, une leucopénie en est généralement la première manifestation et est la plus fréquente. La thrombocytopénie et l'anémie sont moins fréquentes et apparaissent rarement sans leucopénie préalable. L'apparition d'une dépression de la moelle osseuse est plus probable chez des patients ayant subi préalablement une radiothérapie ou une chimiothérapie, il est recommandé d'administrer l'hydroxycarbamide avec précaution chez ces patients (voir rubrique 4.5).

Si le traitement par hydroxycarbamide est interrompu, le retour à la normale se fait rapidement.

Des cas d'anémie hémolytique ont été rapportés chez des patients qui sont traités par hydroxycarbamide pour les maladies myéloprolifératives (voir rubrique 4.8 Effets indésirables). Des patients qui développent une anémie persistante doivent faire évaluer les tests de laboratoire pour l'hémolyse. Dans le cadre d'un diagnostic confirmé d'anémie hémolytique, le traitement par hydroxycarbamide doit être interrompu.

Anomalies érythrocytaires : une érythroïèse mégaloblastique autolimitée s'observe souvent au cours d'un traitement par hydroxycarbamide. Les modifications morphologiques ressemblent à celles rencontrées dans l'anémie pernicieuse, mais ne sont pas liées à une carence en vitamine B12 ou en acide folique.

Cette macrocytose peut masquer une déficience en acide folique. Détermination régulière du taux d'acide folique sérique est recommandé.

L'hydroxycarbamide peut aussi retarder la clairance plasmatique du fer et réduire le taux d'utilisation du fer par les érythrocytes, mais elle ne semble pas modifier la survie érythrocytaire.

L'administration d'hydroxycarbamide peut exacerber un érythème post-radiothérapie chez des patients ayant été précédemment irradiés.

Une irritation gastrique importante se manifestant notamment par des nausées, des vomissements et de l'anorexie en raison de la combinaison des traitements peut généralement être contrôlée en interrompant le traitement par Hydrea.

Une douleur ou une gêne due à l'inflammation des muqueuses au site d'irradiation est habituellement traitée par un anesthésique local ou des analgésiques oraux.

Si la réaction est sévère, le traitement par hydroxycarbamide doit être temporairement arrêté ; si l'inflammation est très sévère, la radiothérapie doit être retardée.

Pendant le traitement, des contrôles réguliers de l'hémogramme et de la fonction hépatique et rénale sont nécessaires. Les données dont on dispose sur le traitement des patients présentant une altération de la fonction hépatique et/ou rénale sont limitées. Il convient donc de faire preuve de prudence chez ces patients, en particulier au début du traitement (voir rubrique 4.2).

La sensibilité aux effets de l'hydroxycarbamide peut être plus élevée chez le sujet âgé et nécessiter un ajustement posologique à la baisse.

Des cas de leucémie secondaire ont été rapportés chez des patients recevant un traitement à long terme par hydroxycarbamide pour des affections myéloprolifératives telles que la maladie de Vaquez et la thrombocytémie, sans que l'on sache si cet effet leucémogène est dû à l'hydroxycarbamide ou associé à la pathologie sous-jacente.

Une pancréatite fatale ou non a été rapportée chez des patients infectés par le VIH, ayant reçu de l'hydroxycarbamide et de la didanosine, en association ou non avec de la stavudine.

Une hépatotoxicité et une insuffisance hépatique entraînant la mort ont été rapportées lors de la surveillance après la commercialisation chez des patients infectés par le VIH ayant reçu de l'hydroxycarbamide et d'autres agents antirétroviraux.

Les accidents hépatiques fatals ont été rapportés le plus souvent chez les patients traités par une association d'hydroxycarbamide, didanosine et stavudine. Cette association est à éviter.

Des cas, parfois sévères, de neuropathie périphérique ont été rapportés chez des patients infectés par le VIH ayant reçu de l'hydroxycarbamide en combinaison avec des agents antirétroviraux dont la didanosine associée ou non à la stavudine.

Carcinogénèse, mutagenèse, troubles de la fertilité.

L'hydroxycarbamide est sans équivoque génotoxique, et il est probablement cancérogène d'une espèce à l'autre, ce qui implique un risque cancérogène chez l'homme. Chez certains patients traités à long terme par l'hydroxycarbamide pour des troubles de prolifération médullaire, tels que la maladie de Vaquez et la thrombocytémie, une leucémie secondaire a été constatée ; on ne sait pas si l'effet leucémogène est secondaire à l'hydroxycarbamide ou à la maladie sous-jacente du patient.

Un cancer de la peau a été rapporté chez des patients recevant de l'hydroxycarbamide à long terme. Il est recommandé aux patients de protéger la peau de l'exposition au soleil. En outre, les patients doivent procéder à une inspection de leur peau pendant le traitement et après l'arrêt du traitement par l'hydroxycarbamide et faire l'objet d'un dépistage des malignités secondaires pendant les visites de suivi de routine. En cas de diagnostic de cancer de la peau ou de dysplasie épithéliale, il convient d'envisager de recourir à d'autres types de traitement. Dans ce cas, le suivi dermatologique doit être poursuivi après l'arrêt du traitement par l'hydroxycarbamide.

Un traitement par l'hydroxycarbamide nécessite une surveillance suivie. Avant de commencer un traitement et ensuite régulièrement au cours du traitement, on effectuera un examen complet du sang, y compris un examen de la moelle osseuse si nécessaire, ainsi que de la fonction rénale et hépatique.

La détermination du taux d'hémoglobine, une leucocytose et une numération des plaquettes seront effectuées au moins une fois par semaine pendant toute la période de traitement. Si le nombre de globules blancs descend en dessous de  $2\ 500/\text{mm}^3$  ou si celui des plaquettes descend en dessous de  $100\ 000/\text{mm}^3$ , le traitement sera arrêté jusqu'au moment où les valeurs seront redevenues normales.

Si de l'anémie survient on effectuera une transfusion sanguine sans arrêter le traitement par l'hydroxycarbamide.

Les patients devront être attentifs à un apport liquidien suffisant et devront consulter leur médecin traitant au cas où ils oublient de prendre une dose.

Les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit total en lactase ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose (maladies héréditaires rares) ne doivent pas prendre ce médicament.

Ce médicament contient 11,7 mg de sodium par gélule, ce qui équivaut à 0,6 % de l'apport alimentaire quotidien maximal recommandé par l'OMS de 2 g de sodium par adulte.

Il y a lieu de respecter les recommandations habituelles relatives à la manipulation et l'élimination des déchets de cytostatiques (voir rubrique 6.6).

Des toxicités cutanées capillaires comprenant des ulcérations capillaires et de la gangrène sont survenues chez des patients présentant des troubles myéloprolifératifs lors d'un traitement avec de l'hydroxycarbamide. Ces toxicités capillaires sont le plus souvent survenues chez des patients ayant des antécédents ou recevant concomitamment une thérapie à base d'interféron. Suite à des effets cliniques potentiellement sévères pour les ulcères cutanés capillaires reportés chez les patients souffrant d'une maladie myéloproliférative, il est recommandé d'arrêter tout traitement à base d'hydroxycarbamide si des ulcérations cutanées capillaires se développent. Des agents cytoréducteurs alternatifs doivent être initiés.

Des cas de maladie pulmonaire interstitielle, y compris de fibrose pulmonaire, d'infiltration pulmonaire, de pneumopathie et alvéolite/alvéolite allergique ont été rapportés chez les patients traités pour un néoplasme myéloprolifératif et peuvent être associés à une issue fatale. Les patients qui développent une pyrexie, une toux, une dyspnée ou d'autres symptômes respiratoires doivent faire l'objet d'une surveillance étroite, d'une investigation supplémentaire et d'un traitement. L'arrêt dans les plus brefs délais de l'administration d'hydroxycarbamide et le traitement par corticoïdes semble être associés à la résolution des événements pulmonaires (voir la rubrique 4.8).

*Interférence avec les systèmes de mesure de la glycémie en continu* : L'hydroxycarbamide peut faussement élever les résultats des capteurs de glycémie issus de certains systèmes de mesure de la glycémie en continu (MGC), ce qui peut conduire à une hypoglycémie si les résultats des capteurs de glycémie sont utilisés pour déterminer le dosage de l'insuline.

Si des systèmes de MGC doivent être utilisés en même temps que le traitement à l'hydroxycarbamide, il convient de consulter le prescripteur du système de MGC sur la nécessité d'envisager d'autres méthodes de mesure de la glycémie.

#### **4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions**

Aucune étude d'interaction avec d'autres médicaments n'a été réalisée.

##### Interactions indésirables

- L'utilisation concomitante d'hydroxycarbamide et d'autres agents myélosuppresseurs ou de radiothérapie peut augmenter le risque d'insuffisance médullaire ou d'autres effets indésirables (voir rubriques 4.2, 4.4 et 4.5).
- Etant donné que l'hydroxycarbamide (Hydrea 500 mg gélules) peut augmenter les taux sériques d'acide urique, une adaptation de la posologie des médicaments uricosuriques peut être nécessaire.
- Des études *in vitro* ont démontré une augmentation de l'activité cytotoxique de la cytarabine sur des cellules traitées par l'hydroxycarbamide (Hydrea 500 mg gélules).

- Vaccins vivants :  
Une vaccination à l'aide de vaccin vivant chez un patient immunodéprimé par un agent chimiothérapeutique a provoqué des infections graves et mortelles. Un patient a présenté une infection variolique disséminée après avoir reçu un vaccin antivariolique simultanément à du méthotrexate. Il existe un risque accru de maladie systémique fatale associée au vaccin en cas d'utilisation concomitante de vaccins vivants.  
Des vaccins vivants ne doivent pas être administrés à un patient sous agent chimiothérapeutique immunodéprimant. Un délai d'au moins trois mois après l'arrêt de la chimiothérapie est recommandé avant toute vaccination par un vaccin vivant.
- L'hydroxycarbamide est probablement métabolisé par biotransformation hépatique saturable. Des interactions avec des médicaments co-administrés dans la situation clinique sont susceptibles de se produire, car beaucoup de médicaments peuvent agir comme substrats/inhibiteurs/inducteurs des enzymes hépatiques. La prudence est de mise lorsque d'autres médicaments (incluant les vitamines, minéraux et produits à base de plantes) sont utilisés simultanément.
- Des études ont révélé qu'il existe une interférence analytique de l'hydroxycarbamide avec les enzymes (uréase, uricase et lactate déshydrogénase) utilisées dans la détermination des taux d'urée, d'acide urique et d'acide lactique, ce qui induit des résultats faussement élevés pour les taux de ces substances chez les patients traités par hydroxycarbamide.

#### **4.6 Fertilité, grossesse et allaitement**

##### Grossesse

Il existe des données limitées sur l'utilisation de l'hydroxycarbamide chez la femme enceinte. Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction (voir la rubrique 5.3).

Dans une analyse rétrospective portant sur une cohorte de 123 patients adultes traités par hydroxycarbamide, vingt-trois grossesses ont été rapportées chez 15 femmes traitées par hydroxycarbamide et chez les partenaires de 3 hommes traités par hydroxycarbamide. La plupart (61 %) avaient des résultats normaux par rapport au terme de la grossesse et une naissance normale. Dans les autres cas où l'évolution était connue, la grossesse avait été interrompue soit dans le cadre d'une IVG soit sur avis médical.

Hydrea n'est pas recommandé pendant la grossesse et chez les femmes en âge de procréer n'utilisant pas de contraception.

Si Hydrea est utilisé durant la grossesse, la patiente doit être informée du risque potentiel pour le fœtus. Il doit être conseillé aux femmes en âge de procréer d'utiliser une contraception efficace pendant le traitement par l'hydroxycarbamide et pendant au moins 6 mois après le traitement.

Si une grossesse débute pendant le traitement par Hydrea, la patiente doit être informée des risques potentiels pour le fœtus.

##### Allaitement

L'hydroxycarbamide est secrétée dans le lait maternel et de surcroît des effets chez le nourrisson sont probables.

Une décision doit être prise soit d'interrompre l'allaitement soit d'interrompre le traitement avec Hydrea en prenant en compte le bénéfice de l'allaitement pour l'enfant au regard du traitement pour la femme.

##### Fertilité

Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction.

L'hydroxycarbamide cause une atrophie testiculaire, une diminution de la spermatogenèse, et réduit significativement la capacité des femmes à être fécondée (voir la rubrique 5.3). Les patients masculins doivent être informés de la possibilité de conservation de sperme avant le début du traitement.

L'hydroxycarbamide est possiblement génotoxique. Il est conseillé aux hommes sous traitement d'utiliser des mesures contraceptives sûres pendant au moins 3 mois après le traitement.

#### 4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

L'action de l'hydroxycarbamide sur la capacité de conduire ou de manipuler une machine n'a pas été étudiée. Toutefois il y a lieu d'être vigilant étant donné que l'hydroxycarbamide peut causer des étourdissements et d'autres troubles neurologiques.

#### 4.8 Effets indésirables

Hypersensibilité

##### Fièvre induite par les médicaments

Une fièvre élevée (> 39 °C), nécessitant une hospitalisation dans certains cas, a été signalée simultanément avec des manifestations gastro-intestinales, pulmonaires, musculo-squelettiques, hépatobiliaires, dermatologiques ou cardiovasculaires. L'apparition de la fièvre s'est généralement produite dans les 6 semaines suivant l'administration d'hydroxycarbamide et s'est résolue rapidement après l'arrêt du médicament. En cas de réadministration de l'hydroxycarbamide, la fièvre est survenue dans les 24 heures.

Les effets indésirables principaux de l'hydroxycarbamide sont essentiellement à mettre en relation avec son action sur la moelle osseuse, à savoir, la leucopénie, la thrombocytopénie et l'anémie.

Des cas, parfois fatals, de pancréatite et d'hépatotoxicité, ainsi que des cas de neuropathies périphériques sévères, ont été rapportés chez des patients infectés par le VIH ayant reçu de l'hydroxycarbamide en combinaison avec des agents antirétroviraux, en particulier la didanosine associée ou non à la stavudine. L'étude ACTG 5025 a démontré une diminution du taux de cellules CD4 d'en moyenne environ 100/mm<sup>3</sup>, chez les patients traités par hydroxycarbamide en association avec de la didanosine, de la stavudine et de l'indinavir.

L'hydroxycarbamide peut provoquer occasionnellement un trouble de la fonction rénale tubulaire qui s'accompagne d'une augmentation de l'acide urique sérique, de l'azote de l'urée du sang et du taux de créatinine. Une rétention anormale de la BSP a été signalée, ainsi que de rares cas de dysurie.

Des toxicités cutanées capillaires comprenant des ulcérations capillaires et de la gangrène sont survenues chez des patients présentant des troubles myéloprolifératifs lors d'un traitement avec l'hydroxycarbamide. Ces toxicités capillaires sont le plus souvent survenues chez des patients ayant des antécédents ou recevant concomitamment une thérapie à base d'interféron (voir la rubrique 4.4).

Hyperpigmentation, mélanonychie, érythème, atrophie de la peau et des ongles, papules violets, desquamation, alopecie ont été observés chez certaines patients après plusieurs années de traitement d'entretien. On a rapporté rarement de l'alopecie et un cancer de la peau.

De fortes doses peuvent provoquer une somnolence modérée.

Exacerbation de l'érythème post-irradiation : Les patients ayant reçu une radiothérapie par le passé peuvent présenter une exacerbation de l'érythème post-irradiation lorsque l'hydroxycarbamide est administré.

Bien que l'inflammation des muqueuses aux endroits irradiés soit attribuée à l'irradiation, certains investigateurs pensent que les cas les plus sévères sont dus au traitement combiné.

On doit se souvenir que les doses thérapeutiques d'irradiation administrées seules peuvent provoquer les mêmes effets indésirables que l'hydroxycarbamide ; le traitement combiné peut provoquer une augmentation de l'incidence et de la sévérité de ces effets indésirables. Les effets indésirables constatés au cours d'un traitement combiné irradiation-hydroxycarbamide sont similaires à ceux signalés lors de l'utilisation de l'hydroxycarbamide seule. Ces effets indésirables consistant surtout en une dépression de la moelle osseuse (anémie, leucopénie) et de l'irritation gastrique. La plupart des patients traités par des doses adéquates du traitement combiné hydroxycarbamide-irradiation présenteront une leucopénie.

Une diminution des plaquettes (moins de 100 000/mm<sup>3</sup>) se présente rarement et seulement en présence d'une leucopénie marquée. L'hydroxycarbamide peut potentialiser certains effets indésirables de l'irradiation, tels des troubles gastriques, de la mucosité.

La liste des effets indésirables rapportés au cours des études cliniques et depuis la commercialisation est présenté par système-organe et par fréquence, selon les catégories suivantes : très fréquent ( $\geq 1/10$ ) ; fréquent ( $\geq 1/100$  à  $< 1/10$ ) ; peu fréquent ( $\geq 1/1\ 000$  à  $< 1/100$ ) ; rare ( $\geq 1/10\ 000$  à  $< 1/1\ 000$ ) ; très rare ( $< 1/10\ 000$ ) ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Au sein de chaque fréquence de groupe, les effets indésirables sont présentés selon un ordre décroissant de gravité.

<b>Infections et infestations</b>	
Rare	Gangrène
<b>Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incl kystes et polypes)</b>	
Fréquent	Cancer de la peau
<b>Affections hématologiques et du système lymphatique</b>	
Très fréquent	Insuffisance médullaire, leucopénie, thrombopénie, anémie, lymphocytes CD4 diminués
Fréquence indéterminée	Anémie hémolytique
<b>Troubles du métabolisme et de la nutrition</b>	
Très fréquent	Anorexie
Rare	Syndrome de lyse tumorale
<b>Affections psychiatriques</b>	
Fréquent	Hallucinations, désorientation
<b>Affections du système nerveux</b>	
Fréquent	Convulsion, sensation vertigineuse, neuropathie périphérique, somnolence, céphalée
<b>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales</b>	
Fréquent	Fibrose, infiltrats pulmonaires diffus, dyspnée
Fréquence indéterminée	Pneumopathie interstitielle diffuse, pneumopathie inflammatoire, alvéolite, alvéolite allergique, toux
<b>Affections gastro-intestinales</b>	
Très fréquent	Pancréatite, nausée, vomissement, diarrhée, stomatite, constipation, mucite, irritation gastrique, dyspepsie
<b>Affections hépatobiliaires</b>	
Fréquent	Hépatotoxicité, enzymes hépatiques augmentées, cholestase, hépatite
<b>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</b>	
Très fréquent	Vasculite cutanée, dermatomyosite, alopecie, rash maculopapuleux, rash papuleux, exfoliation cutanée, atrophie cutanée, ulcère cutané, érythème, hyperpigmentation, trouble unguéal
Fréquence indéterminée	Lupus cutané érythémateux, pigmentation unguéale (mélanonychie)
<b>Affections musculo-squelettiques et systémiques</b>	
Fréquence indéterminée	Lupus érythémateux systémique
<b>Affections du rein et des voies urinaires</b>	
Très fréquent	Dysurie, acide urique sanguin augmenté, urée sanguine augmentée et créatinine augmentée
<b>Affections des organes de reproduction et du sein</b>	
Très fréquent	Azoospermie, oligospermie

<b>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</b>	
Très fréquent	Fièvre, asthénie, frissons, malaise
Fréquence indéterminée	Fièvre médicamenteuse

#### Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via

#### **Belgique :**

Agence fédérale des médicaments et des produits de santé

[www.afmps.be](http://www.afmps.be)

Division Vigilance:

Site internet: [www.notifieruneffetindesirable.be](http://www.notifieruneffetindesirable.be)

e-mail: [adr@fagg-afmps.be](mailto:adr@fagg-afmps.be)

#### **Luxembourg :**

Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé

Site internet : [www.guichet.lu/pharmacovigilance](http://www.guichet.lu/pharmacovigilance)

### **4.9 Surdosage**

Une toxicité mucocutanée aiguë a été signalée chez des patients recevant de l'hydroxycarbamide à des doses plusieurs fois supérieures à la dose thérapeutique. Ont également été observés : irritation, érythème violacé, œdème palmaire et plantaire suivi d'une desquamation, hyperpigmentation sévère généralisée de la peau et stomatite.

En cas de surdosage, le traitement immédiat consiste en un lavage gastrique suivi, si nécessaire, par des mesures adéquates sur le système cardio-respiratoire. A plus long terme, une surveillance particulière des paramètres hématologiques est essentielle ; si nécessaire, une transfusion sanguine est effectuée.

## **5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES**

### **5.1 Propriétés pharmacodynamiques**

Classe pharmacothérapeutique : agents antinéoplasiques, autres agents antinéoplasiques, code ATC : L01XX05.

Le mécanisme précis par lequel l'hydroxycarbamide exerce son action cytotoxique n'est pas connu actuellement. Différentes études sur des cultures tissulaires chez le rat et chez l'homme étayaient l'hypothèse selon laquelle l'hydroxycarbamide provoque une inhibition immédiate de la synthèse de l'ADN, en agissant comme un inhibiteur de la ribonucléotide réductase, sans interférer avec celle de l'acide ribonucléique ou des protéines. Cette hypothèse explique pourquoi, dans certaines conditions, l'hydroxycarbamide peut induire des effets tératogéniques.

Le résultat de cette interférence est une altération du développement cellulaire qui est plus marquée dans les cellules ayant les plus hauts taux de croissance.

### **5.2 Propriétés pharmacocinétiques**

#### Absorption

Après administration orale, l'hydroxycarbamide est rapidement résorbée du système gastro-intestinal.

Le pic sérique est atteint en moins de 2 heures.

Il n'y a pas de données concernant l'effet de la nourriture sur l'absorption de l'hydroxycarbamide.

### Distribution

L'hydroxycarbamide se distribue rapidement et largement dans l'organisme avec un volume de distribution estimé approchant la quantité totale d'eau dans l'organisme. Les rapports entre le plasma et les fluides d'ascite varient de 2:1 à 7,5:1. L'hydroxycarbamide se concentre dans les leucocytes et les érythrocytes. L'hydroxycarbamide traverse la barrière hémato-méningée.

### Biotransformation

Jusqu'à 50% d'une dose orale subit une conversion par des voies métaboliques qui ne sont pas encore totalement caractérisées. Une des voies est probablement le métabolisme hépatique saturable. Une autre voie mineure peut être la dégradation en acide acétohydroxamique par l'uréase produite par les bactéries de l'intestin.

### Élimination

L'excrétion de l'hydroxycarbamide chez l'homme est probablement un processus rénal linéaire de premier ordre. Chez les patients présentant des tumeurs malignes, l'élimination rénale se situe entre 30 - 55% de la dose administrée.

### Populations spéciales

Aucune information de nature pharmacocinétique concernant l'âge, le sexe, ou la race n'est disponible.

### Insuffisance rénale

Comme l'excrétion rénale est une voie d'élimination, on doit envisager la diminution de la dose dans la population concernée. Chez les patients adultes présentant une drépanocytose, on a mené une étude ouverte, multicentrique, non randomisée, avec des doses uniques, pour déterminer l'influence de la fonction rénale sur la pharmacocinétique de l'hydroxycarbamide. Dans l'étude, les patients présentant une clairance normale (clairance de la créatinine (CrCl) > 80 mL/min), une insuffisance rénale modérée (CrCl 50 - 80 mL/min), ou sévère (CrCl < 30 mL/min) ont reçu une dose orale unique d'hydroxycarbamide de 15 mg/kg, obtenue en utilisant des combinaisons de gélules de 200 mg, 300 mg, ou 400 mg. Les patients au stade final de la maladie rénale (ESRD) ont reçu deux doses de 15 mg/kg à 7 jours d'intervalle, la première étant donnée après une séance d'hémodialyse de 4 heures, la seconde avant une hémodialyse. Dans cette étude, l'exposition moyenne (ASC) chez les patients dont la clairance de la créatinine était < 60 mL/min (ou ESRD) a été approximativement 64 % plus élevée que celle des patients avec une fonction rénale normale. Les résultats suggèrent que la dose initiale d'hydroxycarbamide doit être réduite quand elle est utilisée pour traiter des patients présentant une insuffisance rénale. (Voir les rubriques 4.2 et 4.4).

## **5.3 Données de sécurité préclinique**

Dans les études de toxicité préclinique, les effets les plus fréquemment constatés étaient une dépression médullaire, une atrophie lymphoïde et des lésions dégénératives de l'épithélium du colon et de l'intestin grêle. Des effets cardiovasculaires et des anomalies hématologiques ont été observés chez certaines espèces. Chez le rat, il est également apparu une atrophie testiculaire accompagnée d'une diminution de la spermatogenèse alors qu'une azoospermie réversible a été notée chez le chien.

L'hydroxycarbamide est incontestablement génotoxique sur une large gamme de systèmes testés. Même si des études classiques à long terme destinées à évaluer le potentiel carcinogène de l'hydroxycarbamide n'ont pas été réalisées, l'hydroxycarbamide est supposé être carcinogène pour les différentes espèces.

L'hydroxycarbamide traverse la barrière placentaire et s'est révélé avoir un puissant effet tératogène et embryotoxique dans une grande variété de modèles animaux à des doses inférieures ou égales à la dose thérapeutique humaine. La tératogénicité se caractérisait par une ossification partielle des os crâniens, une absence d'orbites, une hydrocéphalie, stérébra bipartites, une absence de vertèbres lombaires. L'embryotoxicité se caractérisait par une diminution de la viabilité fœtale, une réduction de la taille de la portée vivante et un retard de développement.

L'hydroxycarbamide administré à des rats mâles à une dose de 60 mg/kg de poids corporel par jour (environ le double de la dose maximale recommandée chez l'homme) a entraîné une atrophie testiculaire, une diminution de la spermatogenèse et une réduction significative de leur pouvoir de fécondation.

L'hydroxycarbamide est mutagène *in vitro* pour les bactéries, les champignons, les protozoaires et les cellules de mammifères. L'hydroxycarbamide est clastogène *in vitro* (cellules de hamster, lymphoblastes humains) et *in vivo* (analyse SCE chez les rongeurs, test du micronoyau chez la souris). L'hydroxycarbamide provoque la transformation des cellules embryonnaires de rongeurs en cellules au phénotype tumorigène.

Aucune étude conventionnelle visant à évaluer le potentiel carcinogène de l'hydroxycarbamide à long terme n'a été menée. Cependant, l'administration intrapéritonéale de 125-250 mg/kg (environ 0,6 à 1,2 fois la dose quotidienne maximale, par voie orale, recommandée chez l'homme calculée en mg/m<sup>2</sup>) 3 fois par semaine, pendant 6 mois, à des rates a augmenté l'incidence des tumeurs mammaires chez les rats survivant après 18 mois par rapport au groupe contrôle.

L'hydroxycarbamide administré à des rats mâles à la dose de 60 mg/kg/jour (près de 0,3 fois la dose quotidienne maximale, par voie orale, recommandée chez l'homme calculée en mg/m<sup>2</sup>) a provoqué une atrophie testiculaire, une diminution de la spermatogenèse et une réduction significative de leur capacité à féconder les femelles.

## **6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1 Liste des excipients**

Contenu de la gélule :

- Phosphate sodique dibasique
- Acide citrique anhydre
- Lactose monohydraté
- Stéarate de magnésium

Gélule elle-même :

- Oxyde de fer jaune
- Indigotine
- Oxyde de fer rouge
- Dioxyde de titane
- Gélatine.

### **6.2 Incompatibilités**

Sans objet.

### **6.3 Durée de conservation**

3 ans.

### **6.4 Précautions particulières de conservation**

A conserver à une température ne dépassant pas 25° C, éviter la chaleur excessive. Conserver l'emballage soigneusement fermé.

### **6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur**

Conditionnements de 20 et 100 gélules sous plaquettes Alu/PVC/PVDC.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

### **6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation**

Les cytostatiques doivent toujours être manipulés avec précaution. Il convient de respecter les bonnes pratiques de manipulation des cytostatiques. Cela inclut l'ensemble des activités de manipulation en

milieu clinique, en pharmacie, dans les entrepôts et dans les contextes de soins à domicile, notamment pendant le déballage et l'inspection, le transport au sein d'un établissement, et la préparation et la manipulation d'une dose. Les femmes enceintes ne doivent pas manipuler ce médicament. Conserver Hydrea hors de la vue et de la portée des enfants et des animaux de compagnie. Les personnes qui ne prennent pas Hydrea ne doivent pas être exposées au produit. Toujours prendre des précautions pour éviter toute exposition, par exemple en portant des gants et en se lavant les mains avec de l'eau et du savon avant et après la manipulation de ces produit. Le contenu des gélules ne doit pas être inhalé ou pouvoir entrer en contact avec la peau ou les muqueuses. Toute poudre déversée doit être immédiatement essuyée avec une lingette jetable, et éliminée dans un contenant fermé, comme les gélules vides. Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

#### **7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH  
Ziegelhof 24  
17489 Greifswald  
Allemagne

#### **8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

BE : BE048851  
LU : 2006058591

#### **9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/ DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION**

A. Date de première autorisation : 01 décembre 1970  
B. Date du dernier renouvellement : 15 mai 2006

#### **10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE**

12/2025  
Date d'approbation : 12/2025