

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Hydrea 500 mg gélules

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

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

Excipients à effet notoire:

Hydrea gélules contient par gélule: 40,09 mg lactose et 11,66 mg 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 500 mg, gélules 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 (Hydrea 500 mg, gélules) 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.

Tumeurs solides

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

(Carcinome épidermoïde de la tête et du cou)

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

L'administration d'Hydrea 500 mg, gélules 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 myélocytaire 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/mm³ ou si celui des plaquettes descend en dessous de 100.000/mm³. 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 Hydrea 500 mg, gélules - 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 Hydrea 500 mg, gélules avec précaution aux patients ayant été traités récemment par radiothérapie ou par chimiothérapie au moyen d'autres produits cytotoxiques.

Une douleur ou un inconfort dû à l'inflammation des muqueuses à l'endroit de l'irradiation est habituellement contrôlé par un anesthésique local ou par l'administration d'analgésiques oraux.

Si la réaction est sévère, le traitement par Hydrea 500 mg, gélules sera temporairement interrompu; si l'inflammation est très sévère, l'irradiation sera reportée.

Des désordres gastriques, tels que nausées, vomissements et anorexie résultant d'un traitement combiné sont contrôlés par l'arrêt du traitement par Hydrea 500 mg, gélules.

Tableau posologique

Poids	Traitement intermittent (80 mg/kg tous les 3 jours)	Traitement journalier (20-30 mg/kg par jour)
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

Une adaptation de la posologie peut être nécessaire en cas de traitement concomitant d'autres agents myélosuppresseurs.

Adaptation de 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 est recommandée

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.

4.3 Contre-indications

Hydrea 500 mg, gélules est contre-indiqué chez les patients ayant montré une hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1, ainsi qu'en cas de leucopénie ($< 2.500/mm^3$) ou de thrombopénie ($< 100.000/mm^3$) ou d'anémie sévère non stabilisée.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

L'Hydrea 500 mg, gélules 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 Hydrea 500 mg, gélules avec précaution chez ces patients.

Si le traitement par Hydrea 500 mg, gélules est interrompu, le retour à la normale se fait rapidement.

Il faut surveiller attentivement l'apparition d'éléments suggérant une aggravation de l'anémie chez les patients atteints d'anémie falciforme traités par Hydrea 500 mg, gélules.

Anomalies érythrocytaires: une érythropoïèse mégaloblastique, autolimitée, s'observe souvent au cours d'un traitement par Hydrea 500 mg, gélules. 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'Hydrea 500 mg, gélules peut exacerber un érythème post-radiothérapie chez des patients précédemment irradiés.

Hydrea 500 mg, gélules doit être utilisé avec prudence chez les patients présentant un dysfonctionnement rénal important (voir rubrique 4.2).

La sensibilité aux effets d'Hydrea 500 mg, gélules 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.

La prudence est recommandée chez les sujets insuffisants rénaux ou hépatiques (voir rubrique 4.2).

Une pancréatite fatale ou non a été rapportée chez des patients infectés par le VIH, ayant reçu de l'Hydrea 500 mg, gélules et de la didanosine, associé ou non à 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 cancérigène d'une espèce à l'autre, ce qui implique un risque cancérigène 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.

Le 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.

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.

Des études conventionnelles à long terme pour évaluer le potentiel carcinogène de l'hydroxycarbamide n'ont pas été menées. Cependant, l'administration intra péritonéale de 125-250 mg/kg (environ 0,6 à 1,2 la dose quotidienne maximale, par voie orale, recommandée chez l'homme sur base du calcul en mg/m²) 3 fois par semaine, pendant 6 mois, à des rats femelles a augmenté l'incidence de 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 sur base du calcul en mg/m²) a provoqué une atrophie testiculaire, une diminution de la spermatogénèse et une réduction significative de leur capacité à féconder les femelles.

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 11,66 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.

Précautions relatives à la manipulation d'agents cytostatiques

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

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'hydroxyurée. 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'hydroxyurée si les ulcérations cutanées capillaires se développent. Des agents cytoréducteurs alternatifs doivent être initiés.

Affections respiratoires :

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 rubrique 4.8).

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

Des études spécifiques d'interactions avec d'autres médicaments n'ont pas été effectuées.

Interactions indésirables

- Il y a lieu d'éviter un traitement concomitant avec d'autres agents cytotoxiques ou une radiothérapie, vu le risque accru de dépression médullaire ou d'autres effets indésirables.
- 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'Hydroxyurea est probablement métabolisée 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'hydroxurée 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 hydroxurée.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Femmes en âge d'avoir des enfants

Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace pendant le traitement par l'hydroxycarbamide. Si une grossesse se déclare pendant le traitement à l'Hydrea, la patiente doit être informée du risque potentiel pour le fœtus.

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 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 l'Hydrea est utilisé durant la grossesse, le patient doit être informé du risque potentiel 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 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 1 an après le traitement.

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

L'action de l'hydroxycarbamide (Hydrea 500 mg, gélules) 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'Hydrea 500 mg, gélules 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'Hydrea 500 mg, gélules 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/mm³, 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 de l'hydroxyurée. Ces toxicités capillaires sont le plus souvent survenues chez des patients ayant des antécédents ou recevant concomitamment une thérapie à base d'interféron (voir 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.

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- Hydrea 500 mg, gélules 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 Hydrea 500 mg, gélules-irradiation présenteront une leucopénie. Une diminution des plaquettes (moins de 100.000/mm³) se présente rarement et seulement en présence d'une leucopénie marquée. L'Hydrea 500 mg, gélules 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 (> 1/10) ; fréquent (> 1/100 à < 1/10) ; peu fréquent (> 1/1 000 à < 1/100) ; rare (> 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.

Infections et infestations	
Rare	Gangrène
Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incl kystes et polypes)	
Fréquent	Cancer de la peau
Affections hématologiques et du système lymphatique	
Très fréquent	Leucopénie, thrombocytopénie, anémie, diminution du taux de cellules CD ₄
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Très fréquent	Anorexie
Rare	Syndrome de lyse tumorale
Affections psychiatriques	
Fréquent	Hallucinations, désorientation
Affections du système nerveux	
Fréquent	Convulsions, étourdissements, neuropathies périphériques, somnolence, maux de tête
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Fréquent	Fibrose, infiltrats pulmonaires diffus, dyspnée
Fréquence indéterminée	Maladie pulmonaire interstitielle
Affections gastro-intestinales	
Très fréquent	Pancréatite, nausées, vomissements, diarrhées, stomatite, constipation, mucosite, irritation gastrique
Affections hépatobiliaires	
Fréquent	Hépatotoxicité, élévation des enzymes hépatiques, cholestase, hépatite
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Très fréquent	Vasculite cutanée, dermatomyosite, alopecie, rash maculopapulaire, rash papulaire, desquamation, atrophie de la peau, ulcération de la peau, érythème, hyperpigmentation, trouble des ongles
Très rare	Lupus érythémateux cutané et systémique
Fréquence indéterminée	Mélanonychie
Affections du rein et des voies urinaires	
Très fréquent	Dysurie, augmentation de l'acide urique sérique, de l'azote de l'urée du sang et du taux de créatinine
Fréquence indéterminée	Rétention anormale de la BSP
Affections des organes de reproduction et du sein	
Très fréquent	Azoospermie, oligospermie
Fréquence indéterminée	Aménorrhée
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Très fréquent	Fièvre, asthénie, frissons, malaise
Affections musculo-squelettiques et systémiques	
Très rare	Lupus érythémateux cutané et systémique

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
Division Vigilance

EUROSTATION II Place Victor Horta, 40/40 B-1060 Bruxelles	Boîte Postale 97 B-1000 Bruxelles Madou
---	---

Site internet: <http://www.afmps.be>

e-mail: adversedrugreactions@fagg-afmps.be

Luxembourg/Luxemburg :

Direction de la Santé

Division de la Pharmacie et des Médicaments

Allée Marconi - Villa Louvigny

L-2120 Luxembourg

Tél. : (+352) 2478 5592

Fax : (+352) 2479 5615

E-mail : pharmacovigilance@ms.etat.lu

<http://www.sante.public.lu/fr/politique-sante/ministere-sante/direction-sante/div-pharmacie-medicaments/index.html>

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 : antimétabolite, 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 étayent 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'hydroxyurée.

Distribution

L'hydroxyurée 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'hydroxyurée se concentre dans les leucocytes et les érythrocytes. L'hydroxyurée 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'hydroxyurée 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'hydroxyurée. 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'hydroxyurée 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 (AUC) 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'hydroxyurée doit être réduite quand elle est utilisée pour traiter des patients présentant une insuffisance rénale. (Voir rubrique 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, sternebra 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.

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

2 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

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

Les personnes ne prenant pas Hydrea 500 mg, gélules ne doivent pas y être exposées. Pour diminuer le risque d'exposition, porter des gants jetables lors de la manipulation d'Hydrea 500 mg, gélules ou des bouteilles contenant Hydrea 500 mg, gélules. Toute personne manipulant Hydrea 500 mg, gélules doit se laver les mains avant et après avoir été en contact avec les bouteilles ou les gélules.

Si l'on renverse la poudre, l'essuyer immédiatement avec une serviette humide jetable et jeter la serviette dans un récipient fermé, tel qu'un sac en plastique servant à jeter les gélules vides. Tenir Hydrea hors de la portée des enfants et des animaux domestiques.

Pour diminuer le risque d'exposition dermique, veiller à toujours porter des gants imperméables lors de la manipulation de blisters contenant Hydrea 500 mg, gélules. Ceci incluant toutes activités de manipulation que ce soit en hôpital, en maison de santé, en pharmacie ou dans les zones de stockage et ce lors du déballage, de l'inspection du produit, du transport, de la préparation de la dose ou lors de l'administration.

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

Bristol-Myers Squibb Belgium SA
Chaussée de La Hulpe, 185
1170 Bruxelles

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

BE048851

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

12/2020

Date d'approbation du texte : 12/2020