

## 1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Hydroxyurea 100 mg comprimés pelliculés  
Hydroxyurea 1 000 mg comprimés pelliculés  
Hydroxyurea 500 mg gélules

## 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

### Hydroxyurea 100 mg comprimés pelliculés

Chaque comprimé pelliculé contient 100 mg d'hydroxycarbamide.

Excipient(s) à effet notoire

Chaque comprimé contient 5 mg de sucralose et un agent aromatisant contenant 55 % de maltodextrine et 11,5 % de glucose.

### Hydroxyurea 1 000 mg comprimés pelliculés

Chaque comprimé pelliculé contient 1 000 mg d'hydroxycarbamide.

Excipient(s) à effet notoire

Chaque comprimé contient 5 mg de sucralose et un agent aromatisant contenant 55 % de maltodextrine et 11,5 % de glucose.

### Hydroxyurea 500 mg gélules

Chaque gélule contient 500 mg d'hydroxycarbamide.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

## 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé.

Gélule.

### Hydroxyurea 100 mg comprimés pelliculés

Comprimé pelliculé blanc, de forme ronde (diamètre d'environ 7 mm) avec une barre de cassure sur une face. Sur la même face, motifs en creux « | » sur chaque moitié. Lisse de l'autre côté.

### Hydroxyurea 1 000 mg comprimés pelliculés

Comprimé pelliculé blanc, de forme oblongue (9,5 x 22 mm) avec 3 barres de cassure sur les deux faces. Sur une face, motifs en creux « || » sur chacune des 4 parties, pas de motif sur l'autre face.

Les comprimés pelliculés de 100 mg et 1 000 mg sont divisibles (voir rubrique 4.2).

### Hydroxyurea 500 mg gélules

Corps de la gélule blanc opaque avec une coiffe jaune opaque.

## 4. DONNÉES CLINIQUES

### 4.1 Indications thérapeutiques

Hydroxyurea est indiqué dans les cas suivants :

## **Drépanocytose (DC)**

- Prévention des crises vaso-occlusives douloureuses récurrentes, y compris le syndrome thoracique aigu chez les adultes, les adolescents et les enfants de plus de 2 ans, souffrant de drépanocytose symptomatique.

## **Leucémie myéloïde chronique (LMC), thrombocytémie essentielle (TE) et polycythémie (PV)**

- Traitement des patients atteints de leucémie myéloïde chronique en phase chronique ou accélérée de la maladie.
- Traitement des patients présentant une thrombocytémie essentielle ou une polycythémie vraie avec un risque élevé de complications thromboemboliques.

### **4.2 Posologie et mode d'administration**

L'hydroxycarbamide est disponible sous deux formes posologiques, des comprimés pelliculés et des gélules.

Le traitement par l'hydroxycarbamide doit être instauré par un médecin expérimenté en oncologie ou en hématologie. La posologie doit être basée sur le poids corporel du patient (p.c.).

#### Posologie

##### Population cible

### **Drépanocytose**

*Chez l'adulte, l'adolescent et l'enfant de plus de 2 ans*

La dose initiale d'hydroxycarbamide est de 15 mg/kg p.c./jour et la dose habituelle est comprise entre 15 et 30 mg/kg p.c./jour.

Tant que le patient répond au traitement soit cliniquement, soit hématologiquement (p. ex. augmentation de l'hémoglobine F (HbF), du volume corpusculaire moyen (VGM), diminution du nombre de neutrophiles), la dose d'hydroxycarbamide doit être maintenue.

En cas de non-réponse (récurrence des crises ou absence de réduction de la fréquence des crises), la dose quotidienne peut être augmentée par paliers de 2,5 à 5 mg/kg p.c./jour en utilisant le dosage le plus approprié.

Dans des circonstances exceptionnelles, une dose maximale de 35 mg/kg p.c./jour peut être justifiée sous surveillance hématologique étroite (voir rubrique 6 Mises en garde et précautions).

Si le patient ne répond pas à la dose maximale d'hydroxycarbamide (35 mg/kg p.c./jour) administrée pendant trois à six mois, l'arrêt définitif de l'hydroxycarbamide doit être envisagé.

Si la numération sanguine se situe dans la plage de toxicité, l'hydroxycarbamide doit être temporairement interrompu jusqu'à ce que la numération sanguine se rétablisse. La récupération hématologique a généralement lieu dans les deux semaines. Le traitement pourra alors être repris à une dose réduite. La dose d'hydroxycarbamide peut alors être à nouveau augmentée sous surveillance hématologique étroite. Une dose produisant une toxicité hématologique ne doit pas être essayée plus de deux fois.

La gamme de toxicité peut être caractérisée par les résultats suivants des analyses sanguines :

- Neutrophiles < 1 500/mm<sup>3</sup>
- Plaquettes < 80 000/mm<sup>3</sup>
- Hémoglobine < 4,5 g/dl
- Réticulocytes < 80 000/mm<sup>3</sup> si la concentration en hémoglobine < 9 g/dl

Des données à long terme concernant l'utilisation continue de l'hydroxycarbamide chez les patients atteints de drépanocytose sont disponibles chez les enfants et les adolescents, avec un suivi de 12 ans chez les enfants et les adolescents et de plus de 13 ans chez les adultes. On ne sait pas actuellement pendant combien de temps les patients doivent être traités par l'hydroxycarbamide. La durée du

traitement est de la responsabilité du médecin prescripteur et doit être basée sur l'état clinique et hématologique de chaque patient.

### Populations particulières

#### Insuffisance rénale

L'excrétion rénale étant une voie principale d'élimination, une réduction de la dose d'hydroxycarbamide doit être envisagée chez les patients atteints d'insuffisance rénale. Chez les patients dont la clairance de la créatinine est  $\leq 60$  ml/min, la dose initiale d'hydroxycarbamide doit être diminuée de 50 %. Une surveillance étroite des paramètres sanguins est recommandée chez ces patients. L'hydroxycarbamide est contre-indiqué chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine  $< 30$  ml/min) (voir rubriques 4.3, 4.4 et 5.2).

#### Insuffisance hépatique

Il n'existe pas de données étayant des ajustements posologiques spécifiques chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère à modérée. Une surveillance étroite des paramètres sanguins est recommandée chez ces patients. Pour des raisons de sécurité, l'hydroxycarbamide est contre-indiqué chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (voir rubriques 4.3 et 4.4).

#### Patients pédiatriques (âgés de moins de 2 ans)

La sécurité et l'efficacité de l'hydroxycarbamide chez les enfants atteints de DC, de la naissance à 2 ans, n'ont pas encore été établies. Des données limitées suggèrent que la dose de 20 mg/kg/jour a réduit les épisodes douloureux et était sans danger chez les enfants de moins de 2 ans, mais la sécurité du traitement à long terme reste à établir. Par conséquent, aucune recommandation posologique ne peut être faite.

#### Patients gériatriques (âgés de 65 ans et plus)

Aucune information n'est disponible concernant des différences pharmacocinétiques dues à l'âge (à l'exception des patients pédiatriques).

### **LMC, TE et PV**

#### Leucémie myéloïde chronique

Pour la leucémie myéloïde chronique (LMC), l'hydroxycarbamide est normalement administré à une dose initiale de 40 mg/kg par jour, en fonction du nombre de globules blancs. La dose est réduite de 50 % (20 mg/kg par jour) si le nombre de globules blancs chute en dessous de  $20 \times 10^9$ /litre. La dose est ensuite ajustée individuellement afin de maintenir un nombre de globules blancs allant de 5 à  $10 \times 10^9$ /litre. La dose d'hydroxycarbamide doit être réduite si le nombre de globules blancs chute en dessous de  $5 \times 10^9$ /litre et augmentée en cas de nombre de globules blancs supérieur à  $10 \times 10^9$ /litre.

Si le nombre de globules blancs chute en dessous de  $2,5 \times 10^9$ /litre, ou si le nombre de plaquettes chute en dessous de  $100 \times 10^9$ /litre, le traitement doit être interrompu jusqu'à ce que le nombre augmente significativement vers la normale. Dans ces cas, la numération plaquettaire doit être réévaluée après 3 jours.

Une période d'essai adéquate pour déterminer l'effet antinéoplasique de l'hydroxycarbamide est de six semaines. Le traitement doit être interrompu en cas de progression significative de la maladie. En cas de réponse clinique significative, le traitement peut être poursuivi indéfiniment.

#### Thrombocytémie essentielle

En cas de thrombocytémie essentielle (TE), l'hydroxycarbamide est normalement administré à une dose initiale de 15 mg/kg/jour et la dose est ajustée pour maintenir une numération plaquettaire inférieure à  $600 \times 10^9$ /litre, sans abaisser la numération des globules blancs à moins de  $4 \times 10^9$ /litre.

Si le nombre de plaquettes et/ou de globules blancs peut être contrôlé de manière adéquate et qu'il n'existe aucun signe de résistance ou d'intolérance, le traitement par l'hydroxycarbamide doit être poursuivi indéfiniment.

#### Polycythémie vraie

En cas de polycythémie vraie (PV), l'hydroxycarbamide doit être administré à une dose initiale de 15 à 20 mg/kg par jour. La dose d'hydroxycarbamide doit être ajustée individuellement pour maintenir l'hématocrite en dessous de 45 % et la numération plaquettaire en dessous de  $400 \times 10^9$  /litre.

Chez la plupart des patients, cela peut être obtenu par l'administration continue d'hydroxycarbamide à une dose quotidienne moyenne de 500 à 1 000 mg. Si la valeur de l'hématocrite et le nombre de plaquettes peuvent être suffisamment contrôlés et qu'il n'existe aucun signe de résistance ou d'intolérance, le traitement doit être poursuivi indéfiniment.

Un traitement concomitant par l'hydroxycarbamide et des médicaments myélosuppresseurs peut nécessiter un ajustement de la dose d'hydroxycarbamide.

#### Populations particulières

##### Population pédiatrique (moins de 18 ans)

En raison de la rareté de ces affections chez les enfants, les schémas posologiques n'ont pas été établis.

##### Patients gériatriques (âgés de 65 ans et plus)

Les patients âgés peuvent être plus sensibles aux effets de l'hydroxycarbamide et peuvent nécessiter un schéma posologique réduit. Les patients doivent être informés qu'ils doivent boire abondamment.

##### Insuffisances rénale et hépatique

L'hydroxycarbamide est largement excrété par les reins. Ceci doit être pris en compte lors de l'administration d'hydroxycarbamide chez les patients atteints d'insuffisance rénale et la dose doit être réduite si nécessaire. Il existe peu de données empiriques sur les patients atteints d'insuffisance hépatique. Par conséquent, aucune recommandation posologique définitive ne peut être donnée (voir rubrique 4.4). Une surveillance étroite des paramètres sanguins est recommandée.

#### Mode d'administration

##### Comprimés pelliculés

Le comprimé pelliculé de 100 mg est divisible en deux parties égales. Le comprimé pelliculé de 1 000 mg est divisible en quatre parties égales.

Conformément à la dose individuelle prescrite, le comprimé, la moitié de comprimé ou le quart de comprimé doit être pris une fois par jour, de préférence le matin avant le petit déjeuner et, si nécessaire, avec un verre d'eau ou une très petite quantité de nourriture.

Pour les patients qui ne sont pas en mesure d'avaler les comprimés, ceux-ci peuvent être dissous immédiatement avant utilisation dans une petite quantité d'eau dans une cuillère à café. Ajouter une goutte de sirop ou mélanger avec des aliments peut masquer un éventuel goût amer.

##### Gélules

Les gélules doivent être avalées entières avec beaucoup de liquide (par exemple un verre d'eau) et ne doivent pas se dissoudre dans la bouche.

### **4.3 Contre-indications**

#### Applicable aux patients atteints de drépanocytose

Hypersensibilité à l'hydroxycarbamide ou à l'un des excipients. Le traitement doit être interrompu en cas d'hypersensibilité à l'hydroxycarbamide.

Insuffisance hépatique sévère (classification C de Child-Pugh).

Insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min).

Allaitement (voir rubrique 4.6).

Plages toxiques de myélosuppression (voir rubriques 4.2 et 4.4).

#### Applicable aux patients atteints de LMC, de TE et de PV

Hypersensibilité à l'hydroxycarbamide ou à l'un des excipients. Le traitement doit être interrompu en cas d'hypersensibilité à l'hydroxycarbamide.

Grossesse et allaitement (voir rubrique 4.6).

Les patients traités par l'hydroxycarbamide, qui sont immunodéprimés, ne doivent pas être immunisés au moyen de vaccins vivants (voir rubriques 4.4 et 4.5).

Dépression médullaire sévère, leucopénie (< 2,5 x 10<sup>9</sup> leucocytes/litre), thrombocytopénie (< 100 x 10<sup>9</sup> plaquettes/litre) ou anémie sévère (voir rubriques 4.2 et 4.4).

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

#### **Applicable aux patients atteints de LMC, de TE, de PV et de DC**

##### Macrocytose

Pendant le traitement par l'hydroxycarbamide, une mégaloblastose peut survenir, qui ne répond pas au traitement par l'acide folique ou la vitamine B12.

Une érythroïèse mégaloblastique auto-limitante est souvent observée en début de traitement par l'hydroxycarbamide. Les changements morphologiques sont similaires à une anémie pernicieuse, mais ne sont pas liés à une carence en vitamine B12 ou en acide folique.

L'hydroxycarbamide provoque une macrocytose, qui peut masquer le développement fortuit d'une carence en acide folique et en vitamine B12. Il est donc recommandé de doser régulièrement le taux sérique d'acide folique. L'administration prophylactique d'acide folique est recommandée.

##### Cancérogénicité

L'hydroxycarbamide est clairement génotoxique dans un large éventail de systèmes d'essai. L'hydroxycarbamide est supposé être cancérogène pour différentes espèces. Chez les patients recevant un traitement à long terme par hydroxycarbamide pour des troubles myéloprolifératifs, tels que la polycythémie vraie et la thrombocythémie essentielle, une leucémie secondaire peut se développer. À l'heure actuelle, on ne sait pas dans quelle mesure cela est dû au trouble sous-jacent ou au traitement par l'hydroxycarbamide.

Des cas de cancer de la peau ont été rapportés chez des patients recevant de l'hydroxycarbamide à long terme. Il doit être conseillé aux patients de protéger leur peau de l'exposition au soleil. En outre, les patients doivent effectuer une auto-inspection de la peau pendant le traitement et après l'arrêt du traitement par l'hydroxycarbamide et faire l'objet d'un dépistage de tumeurs malignes secondaires lors des visites de suivi de routine.

##### Ulcères de jambe et toxicités de type vasculite cutanée

Chez les patients présentant des ulcères de jambe, l'hydroxycarbamide doit être utilisé avec prudence. Les ulcères de jambe sont une complication fréquente de la drépanocytose, mais ont également été rapportés chez des patients traités par l'hydroxycarbamide. Des toxicités de type vasculite cutanée, y compris des ulcérations vasculitiques et une gangrène, sont survenues chez des patients présentant des troubles myéloprolifératifs au cours du traitement par l'hydroxycarbamide. Le risque de toxicités vasculitiques est accru chez les patients ayant reçu ou recevant un traitement par l'interféron. En raison des conséquences cliniques potentiellement sévères des ulcères vasculitiques cutanés rapportés chez les patients atteints de maladie myéloproliférative, l'hydroxycarbamide doit être arrêté et/ou sa dose réduite si des ulcères vasculitiques cutanés se développent. Rarement, les ulcères sont provoqués par une vascularite leucocytoclastique.

### Patients infectés par le VIH

Des pancréatites fatales et non fatales sont survenues chez des patients infectés par le VIH au cours d'un traitement par l'hydroxycarbamide et la didanosine, avec ou sans stavudine. En outre, des cas d'hépatotoxicité et d'insuffisance hépatique entraînant le décès ont été rapportés chez des patients infectés par le VIH traités simultanément par l'hydroxycarbamide et d'autres agents antirétroviraux. Des événements hépatiques fatals ont été rapportés le plus souvent chez les patients traités par l'association hydroxycarbamide, didanosine et stavudine. Cette association doit être évitée.

Des neuropathies, sévères dans certains cas, ont été rapportées chez des patients infectés par le VIH recevant de l'hydroxycarbamide en association avec des antirétroviraux, dont la didanosine, avec ou sans stavudine (voir rubrique 8 Interactions). Les patients traités par l'hydroxycarbamide en association avec la didanosine, la stavudine et l'indinavir ont présenté une diminution médiane des cellules CD4 d'environ 100/mm<sup>3</sup>.

### Interférence de test

Des études ont montré qu'il existe une interférence analytique de l'hydroxycarbamide avec les enzymes (uréase, uricase et lactate déshydrogénase), entraînant des résultats faussement élevés chez les patients traités par l'hydroxycarbamide.

### Interférence avec les systèmes de surveillance continue de la glycémie

L'hydroxycarbamide peut faussement augmenter les résultats de glucose du capteur provenant de certains systèmes de surveillance continue du glucose (SCG), ce qui peut conduire à une hypoglycémie si les résultats de glucose du capteur sont utilisés pour doser l'insuline.

Si des systèmes de SCG doivent être utilisés en même temps qu'un traitement par l'hydroxycarbamide, consulter le prescripteur du SCG pour savoir s'il est nécessaire d'envisager d'autres méthodes de surveillance de la glycémie.

### Vaccinations

L'utilisation concomitante d'hydroxycarbamide avec un vaccin à virus vivant peut potentialiser la réplication du virus vaccinal et/ou augmenter certaines des réactions indésirables du virus vaccinal car les mécanismes de défense normaux peuvent être réprimés par l'hydroxycarbamide. La vaccination avec un vaccin vivant chez un patient prenant de l'hydroxycarbamide peut entraîner une infection sévère. La réponse immunitaire du patient aux vaccins peut être diminuée.

L'utilisation de vaccins vivants chez les patients atteints de LMC, de PV et de TE doit être évitée pendant le traitement et pendant au moins six mois après la fin du traitement, et l'avis d'un spécialiste doit être demandé si nécessaire (voir rubriques 4.3 et 4.5).

Un traitement par l'hydroxycarbamide et une vaccination avec des vaccins à virus vivants ne doivent avoir lieu simultanément chez les patients atteints de DC que si les bénéfices l'emportent clairement sur les risques potentiels et, si nécessaire, l'avis d'un spécialiste individuel est nécessaire.

### Radiothérapie et autres agents antinéoplasiques

L'hydroxycarbamide peut aggraver l'inflammation des muqueuses secondaire à l'irradiation. Elle peut provoquer un rappel d'érythème et d'hyperpigmentation dans les tissus précédemment irradiés (phénomène de rappel).

L'hydroxycarbamide doit être administré avec prudence chez les patients qui sont ou ont été traités par un autre agent antinéoplasique ou une radiothérapie, car les effets indésirables peuvent survenir plus fréquemment et sont plus graves que ceux rapportés lors de l'utilisation de l'hydroxycarbamide, d'autres agents antinéoplasiques ou de la radiothérapie seule. Ces effets comprennent principalement une dépression médullaire, une irritation gastrique et une mucite.

Une exacerbation de l'érythème provoquée par une irradiation antérieure ou simultanée peut se produire.

### Toxicité embryo-fœtale

L'hydroxycarbamide est embryotoxique et tératogène chez le rat et le lapin. L'hydroxycarbamide est génotoxique. Les femmes enceintes doivent être informées du risque potentiel pour le fœtus (voir rubrique 4.3). Les patientes en âge de procréer doivent être informées qu'elles doivent utiliser une méthode de contraception efficace pendant le traitement et pendant au moins 6 mois après le traitement.

Les patients de sexe masculin doivent être informés qu'ils doivent utiliser une méthode de contraception efficace pendant le traitement et pendant au moins 3 mois après le traitement. Il est conseillé aux hommes traités par l'hydroxycarbamide de recevoir des conseils quant à la conservation du sperme avant de commencer le traitement en raison du risque d'infertilité irréversible.

### Insuffisance rénale et hépatique

L'hydroxycarbamide doit être utilisé avec prudence chez les patients présentant une insuffisance hépatique ou rénale légère à modérée (voir rubrique 4.2). Pendant le traitement par hydroxycarbamide, une surveillance fréquente de la numération globulaire et une surveillance des fonctions hépatique et rénale doivent avoir lieu. Une attention particulière doit être portée au traitement de ces patients, en particulier en début de traitement.

### Dépression de la moelle osseuse et anémie

L'hydroxycarbamide peut provoquer une dépression de la moelle osseuse, la leucopénie étant le premier et le plus fréquent signe d'inhibition médullaire. La thrombocytopénie et l'anémie surviennent moins fréquemment et rarement sans leucopénie préalable. La neutropénie est la première manifestation de la suppression hématologique et aussi la plus fréquente. Le traitement par l'hydroxycarbamide nécessite une surveillance clinique étroite. L'état hématologique du patient, ainsi que ses fonctions rénale et hépatique, doivent être déterminés avant le traitement et à plusieurs reprises pendant le traitement.

**Chez les patients atteints de drépanocytose** qui reçoivent un traitement par l'hydroxycarbamide, la numération formule sanguine doit être surveillée une fois par mois au début du traitement (c.-à-d. pendant les deux premiers mois) et si la dose quotidienne d'hydroxycarbamide atteint 35 mg/kg p.c. Les patients stables à des doses plus faibles doivent être surveillés tous les 2 mois. Le traitement par l'hydroxycarbamide doit être arrêté si la fonction médullaire est nettement diminuée. La récupération de la myélosuppression est généralement rapide à l'arrêt du traitement. Le traitement par l'hydroxycarbamide peut alors être réinstauré à une dose plus faible (voir rubrique 4.2).

**Chez les patients atteints de LMC, de PV et de TE**, une formule sanguine différentielle, qui détermine la teneur en hémoglobine, la différenciation leucocytaire et la numération plaquettaire, doit être effectuée régulièrement, même après ajustement à la dose individuellement optimale. L'intervalle de contrôle doit être ajusté individuellement, mais normalement le contrôle doit être effectué une fois par semaine. Si la numération leucocytaire chute en dessous de  $2,5 \times 10^9$ /litre ou la numération plaquettaire en dessous de  $100 \times 10^9$ /litre, le traitement doit être interrompu jusqu'à ce que les valeurs soient largement revenues à la normale (voir rubrique 4.2). La dépression médullaire régresse à l'arrêt du traitement.

**Chez les patients atteints de LMC, de PV, de TE et de DC**, l'anémie sévère doit être corrigée par un remplacement de sang total avant d'instaurer le traitement par l'hydroxycarbamide. En cas d'anémie sévère avant ou pendant le traitement, des globules rouges peuvent être transfusés si nécessaire. De plus, une anémie sévère peut généralement être corrigée sans interrompre le traitement par l'hydroxycarbamide. Des cas d'anémie hémolytique ont été rapportés chez des patients traités par l'hydroxycarbamide pour des maladies myéloprolifératives. Les patients qui développent une anémie sévère doivent effectuer des tests de laboratoire pour évaluer l'hémolyse. Si le diagnostic d'anémie hémolytique est établi, l'hydroxycarbamide doit être interrompu. L'hydroxycarbamide peut retarder la clairance plasmatique du fer et réduire le taux d'utilisation du fer par les érythrocytes, mais il ne semble pas modifier le temps de survie des globules rouges.

### Sécurité d'administration et surveillance

Les patients et/ou les parents ou la personne responsable doivent être en mesure de suivre les instructions concernant l'administration de ce médicament, la surveillance et les soins.

## **Applicable aux patients atteints de LMC, de TE et de PV**

### Troubles respiratoires

Des cas de pneumopathie interstitielle incluant fibrose pulmonaire, infiltration pulmonaire, pneumopathie inflammatoire et alvéolite/alvéolite allergique ont été rapportés chez des patients traités pour néoplasme myéloprolifératif et peuvent être associés à une issue fatale. Les patients développant une pyrexie, une toux, une dyspnée ou d'autres symptômes respiratoires doivent être étroitement surveillés, examinés et traités. L'arrêt rapide de l'hydroxycarbamide et un traitement par corticoïdes semblent être associés à la résolution des événements pulmonaires (voir rubrique 4.8).

### Glucose

Les patients présentant une malabsorption rare du glucose et du galactose ne doivent pas prendre ce médicament.

### Sodium

Hydroxyurea contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par comprimé pelliculé, c'est-à-dire qu'il est essentiellement « sans sodium ».

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

Aucune étude d'interaction spécifique n'a été réalisée avec l'hydroxycarbamide.

### Médicaments antinéoplasiques et radiothérapie

L'utilisation concomitante d'hydroxycarbamide et d'autres médicaments myélosuppresseurs ou d'une radiothérapie peut augmenter la dépression médullaire, les troubles gastro-intestinaux ou la mucite. Un érythème provoqué par la radiothérapie peut être aggravé par l'hydroxycarbamide.

Tous les patients recevant un cycle adéquat d'hydroxycarbamide combiné et une radiothérapie présenteront une leucopénie concomitante. Une dépression plaquettaire ( $< 100\,000$  cellules/mm<sup>3</sup>) s'est produite en présence d'une leucopénie marquée.

Des études *in vitro* ont démontré la capacité de l'hydroxycarbamide à augmenter la cytotoxicité de la cytarabine et des fluoropyrimidines. On ne sait pas si cette interaction entraîne cliniquement une toxicité coopérative ou nécessite un ajustement posologique.

### Médicaments contre le VIH

Une pancréatite et une hépatotoxicité potentiellement fatales, ainsi qu'une neuropathie périphérique sévère, ont été rapportées chez des patients infectés par le VIH ayant reçu de l'hydroxycarbamide en association avec des médicaments antirétroviraux de première génération, en particulier la didanosine et la stavudine. Les patients traités par l'hydroxycarbamide en association avec la didanosine, la stavudine et l'indinavir ont présenté une diminution médiane des cellules CD4 d'environ 100/mm<sup>3</sup>. L'association de l'hydroxycarbamide avec des analogues nucléosidiques n'est pas recommandée (voir rubrique 6 Mises en garde et précautions).

### Vaccins vivants

Lors de l'utilisation concomitante d'hydroxycarbamide avec des vaccins vivants, le risque de réaction systémique fatale au vaccin est augmenté car les mécanismes de défense immunitaire normaux et la réponse immunitaire par anticorps peuvent être réduits ou supprimés par l'hydroxycarbamide.

L'utilisation concomitante d'hydroxycarbamide avec des vaccins vivants chez les patients immunodéprimés peut entraîner des infections sévères. Il convient d'éviter l'utilisation de vaccins vivants et, si nécessaire, d'obtenir l'avis d'un spécialiste (voir rubriques 5 Contre-indications et Mises en garde et précautions).

### Interférence avec les systèmes de surveillance continue du glucose

L'hydroxycarbamide peut faussement augmenter les résultats de glucose du capteur provenant de certains systèmes de surveillance continue du glucose (SCG), ce qui peut conduire à une hypoglycémie si les résultats de glucose du capteur sont utilisés pour doser l'insuline.

Si des systèmes de SCG doivent être utilisés en même temps qu'un traitement par l'hydroxycarbamide, consulter le prescripteur du SCG pour savoir s'il est nécessaire d'envisager d'autres méthodes de surveillance de la glycémie.

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

Des études chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction. L'hydroxycarbamide traverse la barrière placentaire et s'est avéré être fortement tératogène et embryotoxique dans une grande variété de modèles animaux à la dose thérapeutique humaine ou à une dose inférieure. Les patients sous hydroxycarbamide doivent être informés des risques pour le fœtus.

##### Grossesse

###### Recommandations pour les patients atteints de DC

Les données sur l'utilisation de l'hydroxycarbamide chez les femmes enceintes sont limitées. L'hydroxycarbamide n'est pas recommandé pendant la grossesse chez les patientes atteintes de DC. La patiente doit être informée de la nécessité de contacter immédiatement un médecin en cas de suspicion de grossesse.

Le rapport bénéfice/risque doit être évalué au cas par cas en tenant compte du risque respectif du traitement par l'hydroxycarbamide et du passage à un programme de transfusion sanguine.

###### Recommandations pour les patients atteints de LMC, de PV et de TE

L'utilisation de l'hydroxycarbamide est contre-indiquée chez la femme enceinte (voir rubrique 4.3). Si une grossesse survient malgré tout pendant le traitement, une consultation génétique doit être proposée en raison des risques potentiels pour le fœtus.

##### *Données chez l'animal*

La tératogénicité de l'hydroxycarbamide a été démontrée chez de nombreuses espèces animales, y compris le rat, la souris et le lapin. La tératogénicité a été caractérisée par des défauts neuronaux, une ossification partielle des os du crâne, l'absence d'alvéoles oculaires, une hydrocéphalie, un sternèbre bipartite, des vertèbres lombaires manquantes et des extrémités déformées. L'embryotoxicité a été caractérisée par une faible viabilité fœtale/le décès d'un grand nombre d'embryons, des portées plus petites et un retard de développement.

##### Allaitement

L'hydroxycarbamide passe dans le lait maternel. L'utilisation de l'hydroxycarbamide est donc contre-indiquée pendant l'allaitement en raison des risques potentiels pour le nourrisson (voir rubrique 4.3). Si un traitement par l'hydroxycarbamide est nécessaire, l'allaitement doit être interrompu.

##### Femmes et hommes en âge de procréer

###### Contraception

L'hydroxycarbamide est génotoxique, ce qui peut avoir un effet génétique héréditaire dommageable. Par conséquent, un conseil génétique préalable est également recommandé pour les personnes souhaitant débiter une grossesse après un traitement par l'hydroxycarbamide.

Il doit être conseillé aux femmes en âge de procréer recevant de l'hydroxycarbamide d'éviter de débiter une grossesse et le cas échéant, d'en informer immédiatement le médecin traitant. Les patientes en âge de procréer doivent être informées qu'elles doivent utiliser une méthode de contraception efficace pendant le traitement et pendant au moins 6 mois après le traitement (voir rubrique 4.4).

Les patients de sexe masculin doivent être informés qu'ils doivent utiliser une méthode de contraception efficace pendant le traitement et pendant au moins 3 mois après le traitement (voir rubrique 4.4).

Les patients de sexe masculin et féminin sous hydroxycarbamide, s'ils souhaitent concevoir un enfant, doivent arrêter le traitement pendant 3 ou 6 mois avant la grossesse, respectivement, si possible.

## Infertilité

La fertilité des hommes peut être affectée par le traitement. La survenue d'azoospermie et d'oligospermie, parfois réversibles, a été observée chez l'homme. Par conséquent, en raison du risque d'infertilité irréversible, les patients de sexe masculin doivent être informés de la possibilité de conserver du sperme avant de commencer le traitement. Une altération de la fertilité a été observée chez le rat mâle (voir rubrique 5.3).

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

L'hydroxycarbamide a un effet mineur sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Les patients doivent être informés de ne pas conduire de véhicules ni d'utiliser de machines en cas de sensations vertigineuses pendant le traitement par Hydroxyurea.

### **4.8 Effets indésirables**

#### **Patients atteints de drépanocytose**

##### Résumé du profil de sécurité

Le profil de sécurité de l'hydroxycarbamide en cas de DC a été établi à partir d'essais cliniques et confirmé par des études de cohorte à long terme incluant jusqu'à 1 903 adultes et enfants de plus de 2 ans.

L'effet indésirable le plus fréquemment rapporté est une myélosuppression, une neutropénie en étant la manifestation la plus fréquente. Une dépression de la moelle osseuse est l'effet toxique limitant la dose de l'hydroxycarbamide. Lorsque la dose maximale tolérée n'est pas atteinte, une myélotoxicité transitoire survient généralement chez moins de 10 % des patients, tandis qu'une myélosuppression réversible peut survenir chez plus de 50 % des patients à la dose maximale tolérée. Ces effets indésirables sont attendus sur la base de la pharmacologie de l'hydroxycarbamide. Une titration progressive de la dose peut contribuer à diminuer ces effets (voir rubrique 4 Schéma posologique et administration).

Les données cliniques rapportées chez les patients atteints de drépanocytose n'ont pas mis en évidence d'effets indésirables de l'hydroxycarbamide sur les fonctions hépatique et rénale.

##### Effets indésirables rapportés à partir des données des essais cliniques et de l'expérience obtenue après commercialisation

Les effets indésirables décrits dans les essais cliniques (Tableau 7-1) sont répertoriés par classe de système d'organes MedDRA. Dans chaque classe de systèmes d'organes, les effets indésirables sont présentés par ordre de fréquence décroissant. Dans chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité. En outre, la catégorie de fréquence correspondante pour chaque effet indésirable est basée sur la convention suivante (CIOMS III) : très fréquents ( $\geq 1/10$ ) ; fréquents ( $\geq 1/100$  à  $< 1/10$ ) ; peu fréquents ( $\geq 1/1\ 000$  à  $< 1/100$ ) ; rares ( $\geq 1/10\ 000$  à  $< 1/1\ 000$ ) ; très rares ( $< 1/10\ 000$ ).

Ce tableau comprend également les effets indésirables issus des signalements spontanés et des cas de la littérature obtenus dans le cadre de la pharmacovigilance avec l'hydroxycarbamide. Ces réactions étant signalées spontanément par une population de taille incertaine, il est impossible d'estimer de manière fiable leur fréquence qui est donc catégorisée comme « inconnue ».

**Tableau 0-1 Effets indésirables identifiés dans le cas de la drépanocytose**

<b>Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incl. kystes et polypes)</b>	
Fréquence indéterminée :	Leucémie, cancers de la peau (chez les patients âgés)
<b>Affections hématologiques et du système lymphatique</b>	
Très fréquents :	Dépression médullaire <sup>1</sup> , y compris neutropénie ( $< 1,5 \times 10^9$ /litre), réticulocytopenie ( $< 80 \times 10^9$ /litre), macrocytose <sup>2</sup>
Fréquent :	Thrombocytopenie ( $< 80 \times 10^9$ /litre), anémie (hémoglobine $< 4,5$ g/dl) <sup>3</sup>
<b>Affections du système nerveux</b>	
Fréquent :	Céphalées

Peu fréquents :	Sensations vertigineuses
<b>Affections vasculaires</b>	
Fréquence indéterminée :	Saignement
<b>Affections gastro-intestinales</b>	
Peu fréquent :	Nausées
Fréquence indéterminée :	Troubles gastro-intestinaux, vomissements, ulcère gastro-intestinal, hypomagnésémie sévère
<b>Affections hépatobiliaires</b>	
Rares :	Élévation des enzymes hépatiques
<b>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</b>	
Fréquent :	Réactions cutanées (par exemple pigmentation orale, unguéale et cutanée) et mucite buccale
Peu fréquent :	Éruption cutanée, mélanonychie, alopecie
Rares :	Ulcères de jambe
Très rares :	Lupus érythémateux systémique et cutané
Fréquence indéterminée :	Sécheresse cutanée
<b>Affections des organes de reproduction et du sein</b>	
Très fréquent :	Azoospermie <sup>4</sup> , oligospermie <sup>4</sup>
Fréquence indéterminée :	Aménorrhée
<b>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</b>	
Fréquence indéterminée :	Fièvre
<b>Investigations</b>	
Fréquence indéterminée :	Prise de poids <sup>5</sup>
<sup>1</sup> La récupération hématologique a généralement lieu dans les deux semaines suivant l'arrêt de l'hydroxycarbamide.	
<sup>2</sup> La macrocytose induite par l'hydroxycarbamide n'est pas dépendante de la vitamine B12 ou de l'acide folique.	
<sup>3</sup> Principalement due à une infection par parvovirus, une séquestration splénique ou hépatique, une insuffisance rénale.	
<sup>4</sup> L'oligospermie et l'azoospermie sont généralement réversibles, mais doivent être prises en compte lors d'un désir de paternité (voir rubrique 13 Données de sécurité non cliniques). Ces troubles sont également associés à la maladie sous-jacente.	
<sup>5</sup> La prise de poids peut être un effet de l'amélioration de l'état général.	

### Population pédiatrique (de plus de 2 ans)

La fréquence, le type et la sévérité des effets indésirables chez les enfants sont généralement similaires à ceux des adultes.

Les données post-commercialisation d'une étude observationnelle portant sur l'hydroxycarbamide (Escort HU) chez un grand nombre de patients (n = 1 906) atteints de DC ont montré que les patients âgés de 2 à 10 ans présentaient un risque plus élevé de neutropénie et un risque plus faible de sécheresse cutanée, d'alopecie, de céphalées et d'anémie. Les patients âgés de 10 à 18 ans présentaient un risque plus faible de sécheresse cutanée, d'ulcère cutané, d'alopecie, de prise de poids et d'anémie que les adultes.

### **Patients atteints de LMC, de TE et de PV**

#### Résumé du profil de sécurité

La dépression de la moelle osseuse est la toxicité limitant la dose de l'hydroxycarbamide. Les effets indésirables gastro-intestinaux sont fréquents, mais nécessitent rarement une réduction de la dose ou un arrêt du traitement.

#### Effets indésirables rapportés à partir des données des essais cliniques et de l'expérience obtenue après commercialisation

Les effets indésirables décrits dans les essais cliniques (Tableau 7-2) sont répertoriés par classe de système d'organes MedDRA. Dans chaque classe de systèmes d'organes, les effets indésirables sont présentés par ordre de fréquence décroissant. Dans chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité. En outre, la catégorie de fréquence correspondante pour chaque effet indésirable est basée sur la convention suivante (CIOMS III) : très fréquents ( $\geq 1/10$ ) ;

fréquents ( $\geq 1/100$  à  $< 1/10$ ) ; peu fréquents ( $\geq 1/1\ 000$  à  $< 1/100$ ) ; rares ( $\geq 1/10\ 000$  à  $< 1/1\ 000$ ) ; très rares ( $< 1/10\ 000$ ).

Ce tableau comprend également les effets indésirables issus des signalements spontanés et des cas de la littérature obtenus dans le cadre de la pharmacovigilance avec l'hydroxycarbamide. Ces réactions étant signalées spontanément par une population de taille incertaine, il est impossible d'estimer de manière fiable leur fréquence qui est donc catégorisée comme « inconnue ».

**Tableau 0-2 Effets indésirables identifiés chez les patients atteints de LMC, de TE et de PV**

<b>Infections et infestations</b>	
Rares :	Gangrène
<b>Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incl. kystes et polypes)</b>	
Fréquents :	Cancer de la peau
<b>Affections hématologiques et du système lymphatique</b>	
Très fréquents :	Dépression de la moelle osseuse, leucopénie, thrombocytopénie, mégalo blastose, diminution des lymphocytes CD4, anémie
Fréquence indéterminée :	Anémie hémolytique
<b>Affections du système immunitaire</b>	
Très rares :	Lupus érythémateux systémique et cutané
<b>Troubles du métabolisme et de la nutrition</b>	
Rares :	Syndrome de lyse tumorale
<b>Affections psychiatriques</b>	
Fréquents :	Hallucination, désorientation
<b>Affections du système nerveux</b>	
Fréquents :	Troubles neurologiques (par ex. maux de tête, vertiges, convulsions et crises épileptiques), neuropathie périphérique <sup>1</sup> . Des doses élevées peuvent provoquer une somnolence modérée
<b>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales</b>	
Fréquents :	Réactions pulmonaires aiguës consistant en des infiltrats pulmonaires diffus et une dyspnée, une fibrose, une alvéolite allergique
Fréquence indéterminée :	Pneumopathie interstitielle diffuse
<b>Affections gastro-intestinales</b>	
Très fréquents :	Diarrhée, constipation, pancréatite <sup>1</sup> , mucite, stomatite, dyspepsie, stress gastrique sévère (nausées, vomissements, anorexie) <sup>2</sup>
<b>Affections hépatobiliaires</b>	
Fréquents :	Augmentation des enzymes hépatiques et de la bilirubine, hépatotoxicité <sup>1</sup> , cholestase, hépatite
<b>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</b>	
Très fréquents :	Éruption maculopapuleuse <sup>3</sup> , érythème facial, érythème acral, alopecie, vascularite cutanée <sup>4</sup> , modifications cutanées de type dermatomyosite, hyperpigmentation ou atrophie de la peau et des ongles, ulcères de la partie inférieure de la jambe, prurit, kératose actinique, papules violettes, desquamation, exfoliation cutanée, tumeur cutanée
Fréquence indéterminée :	Pigmentation des ongles
<b>Affections du rein et des voies urinaires</b>	
Très fréquents :	Dysurie, insuffisance rénale, altération transitoire de la fonction tubulaire rénale accompagnée d'une élévation de l'acide urique sérique, de l'urée et de la créatinine
<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 fréquents :	Fièvre d'origine médicamenteuse <sup>5</sup> , frissons, malaise, réactions d'hypersensibilité, asthénie

<sup>1</sup>Une pancréatite et une hépatotoxicité fatales et non fatales, ainsi qu'une neuropathie périphérique sévère, ont été rapportées chez des patients infectés par le VIH ayant reçu de l'hydroxycarbamide en association avec des médicaments antirétroviraux, en particulier la didanosine et la stavudine.

---

<sup>2</sup>Ces effets secondaires gastro-intestinaux, qui peuvent être provoqués par une association d'hydroxycarbamide et de radiothérapie, peuvent généralement être contrôlés par l'arrêt temporaire de l'administration d'hydroxycarbamide.

<sup>3</sup>Un érythème, une atrophie de la peau et des ongles, une desquamation, des papules violettes, une alopécie, des lésions de type dermatomyosite, une kératose actinique, un cancer de la peau, des ulcères de la partie inférieure de la jambe, un prurit et une hyperpigmentation de la peau et des ongles ont été observés après des années de traitement d'entretien quotidien à long terme par l'hydroxycarbamide.

<sup>4</sup>Chez les patients présentant des troubles myéloprolifératifs, tels que la polycythémie vraie et la thrombocythémie, l'hydroxycarbamide a provoqué des ulcérations vasculitiques et une gangrène, en particulier en cas de traitement antérieur ou simultané par l'interféron (voir rubrique 6 Mises en garde et précautions).

<sup>5</sup>Certains cas de fièvre élevée (> 39 °C) avec apparition simultanée de manifestations gastro-intestinales, pulmonaires, musculo-squelettiques, hépatobiliaires, dermatologiques ou cardiovasculaires nécessitant une hospitalisation ont été rapportés. Ces symptômes sont généralement apparus dans les 6 semaines suivant l'instauration du traitement et ont disparu immédiatement après l'arrêt du traitement par l'hydroxycarbamide. Après reprise du traitement, la fièvre a récidivé dans les 24 heures.

---

### 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.

## **4.9 Surdosage**

Une toxicité mucocutanée aiguë a été rapportée chez des patients ayant reçu de l'hydroxycarbamide à une dose plusieurs fois supérieure à celle recommandée. Une douleur, un érythème violet, un œdème de la paume et de la plante des pieds suivi d'une desquamation des mains et des pieds, une hyperpigmentation sévère généralisée de la peau et une stomatite aiguë sévère ont été observés.

Le traitement immédiat consiste en un lavage gastrique suivi d'un traitement symptomatique et d'une surveillance de la fonction médullaire.

Chez les patients atteints de DC, une dépression médullaire sévère a été rapportée dans des cas isolés de surdosage en hydroxycarbamide entre 2 et 10 fois la dose prescrite (jusqu'à 8,57 fois la dose maximale recommandée de 35 mg/kg p.c./jour). Il est recommandé de surveiller la numération sanguine pendant plusieurs semaines après un surdosage, car la récupération peut être retardée.

## **5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES**

### **5.1 Propriétés pharmacodynamiques**

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

#### Mécanisme d'action

Tous les mécanismes d'action de l'hydroxycarbamide ne sont pas entièrement compris.

L'un de ces mécanismes est l'augmentation des concentrations d'hémoglobine fœtale (HbF) chez les patients atteints de DC. L'HbF interfère dans la polymérisation de l'hémoglobine falciforme (HbS) et empêche ainsi la falciformation des globules rouges, réduisant ainsi les occlusions vasculaires et l'hémolyse. Dans toutes les études cliniques, on a observé une augmentation significative de l'HbF par rapport à l'inclusion après l'utilisation d'hydroxycarbamide. L'augmentation de l'HbF augmente également la survie des globules rouges et le taux d'hémoglobine totale, et réduit ainsi l'anémie chez ces patients.

L'hydroxycarbamide s'est avéré associé à la génération de monoxyde d'azote, ce qui suggère que le monoxyde d'azote stimule la production de guanosine monophosphatase cyclique (cGMP), qui active alors une protéine kinase et augmente la production d'HbF. D'autres effets pharmacologiques connus de l'hydroxycarbamide, qui peuvent contribuer à ses effets bénéfiques dans la DC, comprennent la diminution du nombre de neutrophiles, l'augmentation de la teneur en eau des globules rouges, l'augmentation de la déformabilité des cellules falciformes et l'altération de l'adhésion des globules rouges à l'endothélium.

De plus, l'hydroxycarbamide provoque une inhibition immédiate de la synthèse de l'ADN en agissant comme inhibiteur de la ribonucléotide réductase, sans interférer dans la synthèse de l'acide ribonucléique ou des protéines.

#### Effets pharmacodynamiques

À côté de la corrélation inconstante entre la réduction de la fréquence des crises et l'augmentation de l'HbF, l'effet cytoréducteur de l'hydroxycarbamide, en particulier la diminution du nombre de neutrophiles, a été le facteur ayant la plus forte corrélation avec la réduction de la fréquence des crises.

#### Efficacité et sécurité cliniques

##### Drépanocytose

Dans toutes les études cliniques menées sur la drépanocytose, l'hydroxycarbamide a réduit la fréquence des épisodes vaso-occlusifs de 40 % à 80 %, chez l'enfant et chez l'adulte. La même diminution a été observée pour le nombre d'hospitalisations et le nombre de jours d'hospitalisation dans les groupes traités. La fréquence annuelle du syndrome thoracique aigu (STA) a également été réduite de 25 à 68 % sous hydroxycarbamide dans plusieurs études. Le syndrome thoracique aigu est une complication fréquente de la drépanocytose qui met en jeu le pronostic vital, et il se caractérise par des douleurs thoraciques, de la fièvre ou une dyspnée avec infiltrat récent à la radiographie thoracique.

Un bénéfice clinique durable a été démontré chez les patients continuant le traitement par hydroxycarbamide pendant plus de 8 ans.

Chez 1 906 patients inclus dans l'étude de cohorte ESCORT HU, après douze et vingt-quatre mois de traitement par l'hydroxycarbamide et comparativement à l'inclusion, on a observé une augmentation significative du taux d'Hb (+1,4 g/dl et 1,5 g/dl) et du pourcentage d'HbF (+14,65 % et 15 %). Parallèlement, après un an de traitement, on a observé une diminution significative du nombre de crises douloureuses durant plus de 48 h (-40 % chez l'enfant et -50 % chez l'adulte), des épisodes de STA (-68 % chez l'enfant et -57 % chez l'adulte), des hospitalisations (-44 % chez l'enfant et -45 % chez l'adulte), et le pourcentage de patients nécessitant une transfusion sanguine a diminué de 50 %. Le profil de sécurité de l'hydroxycarbamide chez l'adulte et l'enfant observé dans l'étude ESCORT HU était cohérent avec les données publiées précédemment, sans nouveau risque.

##### Population pédiatrique

Dans l'essai NOHARM, des enfants d'âge moyen de 2,2 ans (de 1 à 3,99 ans) ont été randomisés pour recevoir soit de l'hydroxycarbamide (n = 104), soit un placebo (n = 104). Le traitement a été administré une fois par jour à  $20 \pm 2,5$  mg/kg pendant 12 mois. Un résultat clinique composite lié à la DC (crise douloureuse vaso-occlusive, dactylite, syndrome thoracique aigu, séquestration splénique ou transfusion sanguine) a été moins fréquent avec l'hydroxycarbamide (45 %) qu'avec le placebo (69 %,  $p = 0,001$ ). En ce qui concerne le risque d'augmentation des infections chez les enfants présentant une neutropénie d'origine médicamenteuse, il a été faible dans l'étude NOHARM et n'a pas différé sous hydroxycarbamide versus placebo.

À la fin de l'essai NOHARM, les enfants ont été inclus dans l'essai d'extension NOHARM (John 2020) et randomisés selon un rapport 1:1 soit pour recevoir de l'hydroxycarbamide à une dose standard fixe (moyenne [ $\pm$ ET],  $20 \pm 5$  mg par kilogramme par jour), soit pour augmenter progressivement l'hydroxycarbamide jusqu'à la dose maximale tolérée. 187 enfants ont été randomisés : 94 (âge  $4,6 \pm 1,0$ ) dans le groupe à dose fixe ( $19,2 \pm 1,8$  mg/kg/j) et 93 (âge  $4,8 \pm 0,9$ ) dans le groupe à dose progressive ( $29,5 \pm 3,6$  mg/kg/j). Après 18 mois, une augmentation du taux d'Hb (+0,3 g/dl) et du % d'HbF (+8 %) a été observée dans le groupe d'augmentation progressive. Les événements indésirables cliniques de tout grade étaient plus fréquents dans le groupe à dose fixe, y compris tous les événements liés à la drépanocytose (245 vs 105) et les événements spécifiques : crise de douleur vaso-occlusive (200 vs 86) et syndrome thoracique aigu, ou pneumonie (30 vs 8). Le nombre d'interventions médicales clés était également moins élevé dans le groupe d'augmentation progressive de la dose que dans le groupe à dose fixe, tant pour les transfusions (34 contre 116) que pour les hospitalisations (19 contre 90).

Chez les nourrissons atteints de SS/Sb0 âgés de 9 à 23 mois, une diminution des épisodes de douleur (-52 %, 177 événements vs 375), de dactylite (-80 %, 24 vs 123), de syndrome thoracique aigu (8 vs 27) et d'hospitalisations (-28 %, 232 vs 324) a été rapportée avec l'hydroxycarbamide (n = 96) par rapport

au placebo (n = 97) respectivement, dans l'essai contrôlé randomisé Baby Hug. Chez 25 patients traités pendant 1 an dans l'étude non contrôlée ESCORT HU sur 1 an, contre 1 an avant l'inclusion (n=25), réduction des crises vaso-occlusives : -42 % et des hospitalisations : -55 %. Le rapport bénéfice/risque et la sécurité à long terme restent à établir dans cette population.

Dans la cohorte non contrôlée ESCORT HU, un sous-ensemble de 27 patients pédiatriques atteints d'anémie chronique sévère, traités par l'hydroxycarbamide pendant 12 mois, ont présenté des taux d'hémoglobine inférieurs à 7 g/dl à l'inclusion. Parmi ces patients, seuls 6 (22 %) présentaient des taux inférieurs à 7 g/dl au Mois 12. Bien qu'une majorité de patients (56 %) ait présenté une variation par rapport à l'inclusion égale ou supérieure à 1 g/dl, en raison de la grande proportion de données manquantes, du potentiel de régression à la moyenne et du fait qu'un effet des transfusions n'a pu être exclu, aucune conclusion d'efficacité robuste ne peut être tirée de cette étude non contrôlée.

## 5.2 Propriétés pharmacocinétiques

### Patients atteints de LMC, de TE et de PV

Les données pharmacocinétiques sont limitées. L'hydroxycarbamide est bien absorbé et la biodisponibilité orale est complète. Après administration orale, les concentrations plasmatiques maximales sont atteintes en 0,5 à 2 heures environ. L'hydroxycarbamide est partiellement éliminé par voie rénale. La contribution de cette voie d'élimination à l'élimination totale de l'hydroxycarbamide n'est pas claire puisque les fractions de la dose administrée retrouvées dans les urines allaient de 9 à 95 %. Le métabolisme de l'hydroxycarbamide n'a pas fait l'objet d'études approfondies chez l'homme.

L'hydroxycarbamide traverse la barrière hémato-encéphalique.

### Patients atteints de drépanocytose

#### Absorption

Après administration orale de 20 mg/kg d'hydroxycarbamide, une absorption rapide est observée avec des pics plasmatiques d'environ 30 mg/l, survenant après 0,75 et 1,2 h chez les enfants et les adultes atteints de drépanocytose, respectivement. L'exposition totale jusqu'à 24 h après l'administration est de 124 mg.h/l chez l'enfant et l'adolescent et de 135 mg.h/l chez l'adulte. La biodisponibilité orale de l'hydroxycarbamide est presque complète, telle qu'évaluée dans les indications autres que la drépanocytose.

#### Distribution

L'hydroxycarbamide se distribue rapidement dans tout le corps humain, pénètre dans le liquide céphalo-rachidien, apparaît dans le liquide péritonéal et l'ascite, et se concentre dans les leucocytes et les érythrocytes. Le volume de distribution estimé de l'hydroxycarbamide correspond approximativement à la quantité totale d'eau corporelle. Le volume de distribution à l'état d'équilibre ajusté pour la biodisponibilité est de 0,57 l/kg chez les patients atteints de drépanocytose (soit environ 72 litres chez les enfants et 90 litres chez les adultes). L'ampleur de la liaison protéique de l'hydroxycarbamide n'est pas connue.

#### Biotransformation

Les voies de biotransformation ainsi que les métabolites ne sont pas entièrement caractérisés. L'urée est un métabolite de l'hydroxycarbamide.

L'hydroxycarbamide à 30, 100 et 300 µM n'est pas métabolisé *in vitro* par les cytochromes P450 des microsomes hépatiques humains. À des concentrations comprises entre 10 et 300 µM, l'hydroxycarbamide ne stimule pas l'activité ATPase *in vitro* de la glycoprotéine P (PGP), humaine recombinante, ce qui indique que l'hydroxycarbamide n'est pas un substrat de la PGP. Par conséquent, aucune interaction n'est à prévoir en cas d'administration concomitante avec des substances qui sont des substrats des cytochromes P450 ou de la glycoprotéine P.

#### Élimination

Dans une étude à doses répétées chez des patients adultes atteints de drépanocytose, environ 60 % de la dose d'hydroxycarbamide a été détectée dans les urines à l'état d'équilibre. Chez l'adulte, la clairance

totale ajustée en fonction de la biodisponibilité a été de 9,89 l/h (0,16 l/h/kg), dont 5,64 et 4,25 l/h par clairance rénale et non rénale, respectivement. La valeur respective de la clairance totale chez l'enfant a été de 7,25 l/h (0,20 l/h/kg) dont 2,91 et 4,34 l/h par les voies rénale et non rénale.

Chez les adultes atteints de drépanocytose, l'excrétion urinaire cumulée moyenne d'hydroxycarbamide a été de 62 % de la dose administrée à 8 heures, et donc plus élevée que chez les patients cancéreux (35–40 %). Chez les patients atteints de drépanocytose, l'hydroxycarbamide a été éliminé avec une demi-vie d'environ six à sept heures, ce qui est plus long que ce qui a été rapporté pour d'autres indications.

### Populations particulières

#### Patients gériatriques (âgés de 65 ans et plus), sexe, race

Aucune information n'est disponible concernant les différences pharmacocinétiques dues à l'âge (à l'exception des patients pédiatriques), au sexe ou à la race.

#### Patients pédiatriques (âgés de moins de 2 ans)

Chez les patients pédiatriques et adultes atteints de DC, l'exposition systémique à l'hydroxycarbamide à l'état d'équilibre a été similaire en termes d'aire sous la courbe. Les concentrations plasmatiques maximales et le volume apparent de distribution lié au poids corporel ont été bien comparables entre les groupes d'âge. Le temps nécessaire pour atteindre la concentration plasmatique maximale et le pourcentage de la dose excrétée dans les urines ont été plus élevés chez les enfants que chez les adultes. Chez les patients pédiatriques, la demi-vie a été légèrement plus longue et la clairance totale liée au poids corporel légèrement plus élevée que chez les patients adultes (voir rubrique 4.2).

#### Insuffisance rénale

L'excrétion rénale étant une voie d'élimination, une réduction de la dose d'hydroxycarbamide doit être envisagée chez les patients atteints d'insuffisance rénale. Dans une étude en ouvert, à dose unique chez des patients adultes atteints de DC, l'influence de la fonction rénale sur la pharmacocinétique de l'hydroxycarbamide a été évaluée. Les patients présentant une fonction rénale normale (clairance de la créatinine ClCr > 80 ml/min), une insuffisance rénale légère (ClCr 60 à 80 ml/min), modérée (ClCr 30 à 60 ml/min) ou sévère (< 30 ml/min) ont reçu de l'hydroxycarbamide en dose unique de 15 mg/kg p.c. en utilisant des gélules de 200 mg, 300 mg ou 400 mg. Chez les patients dont la ClCr était inférieure à 60 ml/min ou chez les patients atteints d'insuffisance rénale terminale, l'exposition moyenne à l'hydroxycarbamide a été environ 64 % supérieure à celle des patients ayant une fonction rénale normale. Comme évalué dans une autre étude, chez les patients avec une ClCr < 60 ml/min, l'aire sous la courbe a été environ 51 % plus élevée que chez les patients avec une ClCr ≥ 60 ml/min, ce qui suggère qu'une réduction de la dose d'hydroxycarbamide de 50 % peut être appropriée chez les patients avec une ClCr < 60 ml/min. L'hémodialyse a réduit l'exposition à l'hydroxycarbamide de 33 % (voir rubriques 4.2 et 4.4). Une surveillance étroite des paramètres sanguins est recommandée chez ces patients.

#### Insuffisance hépatique

Il n'existe pas de données étayant des recommandations spécifiques d'ajustement de la dose chez les patients atteints d'insuffisance hépatique, mais, pour des raisons de sécurité, l'hydroxycarbamide est contre-indiqué chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère (voir rubrique 4.3). Une surveillance étroite des paramètres sanguins est recommandée chez les patients atteints d'une insuffisance hépatique.

### **5.3 Données de sécurité préclinique**

Dans les études de toxicité préclinique, les effets les plus fréquemment observés ont inclus dépression de la moelle osseuse, atrophie lymphoïde et modifications dégénératives de l'épithélium de l'intestin grêle et du côlon.

Des effets cardiovasculaires et des modifications hématologiques ont été observés chez certaines espèces.

L'hydroxycarbamide est clairement génotoxique dans un large éventail de systèmes d'essai.

Aucune étude classique à long terme visant à évaluer le potentiel carcinogène de l'hydroxycarbamide n'a été réalisée. Toutefois, l'hydroxycarbamide est supposé être cancérigène pour différentes espèces.

#### Toxicité sur la reproduction

Voir rubrique 4.6 Fertilité, grossesse et allaitement.

L'administration d'hydroxycarbamide à des rats mâles à la dose de 60 mg/kg p.c./jour (environ deux fois la dose maximale recommandée chez l'homme) a entraîné une atrophie testiculaire, une diminution de la spermatogenèse et une diminution significative de leur capacité à féconder les femelles. En outre, l'hydroxycarbamide a affecté la spermatogenèse et la motilité des spermatozoïdes chez la souris lorsqu'il était administré de manière répétée, tandis que chez le chien, un arrêt réversible de la spermatogenèse a été observé.

## **6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1 Liste des excipients**

#### Hydroxyurea 100 mg et 1 000 mg comprimés pelliculés

Cellulose microcristalline silicifiée

Sucralose

Arôme orange 769467 (contient une préparation aromatisante, de la maltodextrine, du succinate octénylique d'amidon sodique [E 1450], du glucose)

Fumarate de stéaryle sodique

Opadry II 85F18422 (contient du poly(alcool vinylique) partiellement hydrolysé [PE], du dioxyde de titane [E 171] [PE], du macrogol/PEG PM 3350 [PE] et du talc [PE]).

#### Hydroxyurea 500 mg gélules

##### Contenu des gélules :

Acide citrique anhydre

Hydrogénophosphate disodique anhydre

Stéarate de magnésium

##### Enveloppe des gélules :

Gélatine

Dioxyde de titane (E171)

Oxyde ferrique, jaune (E172)

### **6.2 Incompatibilités**

Sans objet.

### **6.3 Durée de conservation**

2 ans

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

Ne pas conserver à une température supérieure à 30 °C.

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

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

#### Hydroxyurea 100 mg comprimés pelliculés

Flacon en polyéthylène haute densité (PEHD) avec bouchon à vis en polypropylène avec sécurité enfant contenant un dessiccant.

Présentations de 30, 60, 90, 100, 200, 300 et 400 comprimés.

#### Hydroxyurea 1 000 mg comprimés pelliculés

Flacon en polyéthylène haute densité (PEHD) avec bouchon à vis en polypropylène avec sécurité enfant contenant un dessiccant.

Présentation de 30 comprimés.

#### Hydroxyurea 500 mg gélules

Plaquettes thermoformées en PVC/PVDC/Aluminium contenant 20, 25, 50, 100 et 120 gélules.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

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

L'hydroxycarbamide est un médicament qui doit être manipulé avec précaution.

Les personnes qui ne prennent pas d'hydroxycarbamide et en particulier les femmes enceintes doivent éviter d'être en contact avec l'hydroxycarbamide. Toute personne manipulant de l'hydroxycarbamide doit se laver les mains avant et après le contact avec le produit. Afin de réduire le risque d'exposition lors de la prise/manipulation du produit, des gants jetables doivent être portés.

Pour les comprimés pelliculés, si la dose prescrite nécessite de casser le comprimé en moitiés ou en quartiers, cela ne doit pas être fait à proximité des aliments. La poudre éventuellement libérée du comprimé cassé doit être essuyée avec une serviette jetable humide, qui doit être éliminée. Si la poudre à l'intérieur de la gélule s'échappe, récupérez-la immédiatement, ainsi que l'enveloppe vide de la gélule, à l'aide d'une serviette jetable humide et jetez-la dans un sac en plastique.

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

Novartis Pharma AG  
Lichtstrasse 35  
4056 Bâle  
Suisse

#### **Fabricant**

Haupt Pharma Amareg GmbH  
Strasse Donaustauer 378  
93055 Regensburg  
Allemagne

#### **Site de diffusion**

Salutas Pharma GmbH  
Otto-von-Guericke-Allee 1  
39179 Barleben  
Allemagne

## **8. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE**

Septembre 2024