

*Espace réservé au cachet
indiquant que le texte a été
approuvé*

Hydroxycarbamide Devatis

Composition

Principes actifs

Hydroxycarbamide, [ou hydroxyurée].

Excipients

Lactose monohydraté (42,2 mg), acide citrique, phosphate disodique (correspondant à 11,66 mg de sodium), stéarate de magnésium, gélatine, dioxyde de titane (E171), érythrosine (E127), indigotine (E132), jaune de quinoléine (E104).

Forme pharmaceutique et quantité de principe actif par unité

Gélules de 500 mg.

Indications/Possibilités d'emploi

Leucémies myéloïdes chroniques et autres syndromes myéloprolifératifs, comme la thrombocytémie essentielle, la myélofibrose et la polycythémie vraie avec une thrombocytose importante.

Posologie/Mode d'emploi

Le traitement doit être administré sous le contrôle d'un hématologue ou d'un oncologue expérimenté. Le traitement par Hydroxycarbamide Devatis exige une surveillance rigoureuse du patient. Un bilan sanguin complet, englobant aussi un examen de la moelle osseuse, ainsi qu'un test des fonctions rénales et hépatiques devront être faits avant et pendant le traitement. Le taux d'hémoglobine, le nombre total de leucocytes et le nombre de thrombocytes doivent être déterminés au moins une fois par semaine au début, puis toutes les 2 à 4 semaines pendant le traitement de régénération.

Si le nombre de leucocytes tombe en dessous de $2,5 \times 10^9/l$ ou le nombre de thrombocytes en dessous de $100 \times 10^9/l$, le traitement devra être interrompu.

Ajustement de la posologie/titration

La dose optimale doit être définie en fonction du poids actuel ou du poids idéal du patient, en se basant sur la plus faible de ces deux valeurs.

Instauration du traitement

Dose initiale: 40 à 50 mg/kg de poids corporel par jour.

Traitement d'entretien

Dose d'entretien: 10 à 20 mg/kg de poids corporel par jour. La dose est administrée en prise unique.

Durée du traitement

La durée appropriée pour juger de l'efficacité d'Hydroxycarbamide Devatis est de 6 semaines. Chez des patients souffrant d'un syndrome myéloprolifératif qui ne répondent pas à un traitement à l'interféron et chez lesquels une greffe de moelle osseuse est impossible, le traitement, s'il est efficace, devra être poursuivi de manière continue avec des contrôles réguliers.

Instructions posologiques particulières

Patients présentant des troubles de la fonction hépatique

On ne dispose pas de données sur la pharmacocinétique de l'hydroxycarbamide en cas de troubles de la fonction hépatique. Chez ces patients, le dosage doit donc avoir lieu avec beaucoup de prudence et s'accompagner de contrôles fréquents de l'hémogramme. Le traitement ne doit être engagé qu'après une estimation du rapport bénéfices/risques.

Patients présentant des troubles de la fonction rénale

Étant donné que 30 à 60% d'hydroxycarbamide sont éliminés par les reins sous forme inchangée, une réduction de la dose d'Hydroxycarbamide Devatis doit être envisagée chez les patients insuffisants rénaux. Le dosage doit avoir lieu avec beaucoup de prudence et s'accompagner de contrôles fréquents de l'hémogramme.

Patients âgés

Les patients âgés peuvent réagir avec une plus grande sensibilité à l'Hydroxycarbamide Devatis. Il faudra donc éventuellement réduire la dose.

Enfants et adolescents

On ne dispose d'aucune étude contrôlée chez l'enfant ou l'adolescent.

Mode d'administration

Hydroxycarbamide Devatis peut être pris avant, pendant ou après un repas. Il faut veiller à un apport suffisant de liquides pendant le traitement.

Les gélules doivent être avalées en entier avec de l'eau, sans être mâchées ni sucées. Elles ne doivent pas être ouvertes. Pour la manipulation des gélules, il est vivement recommandé de porter des gants jetables et de se laver tout de suite les mains en cas de contact direct avec les gélules. Il faut veiller à ne pas inspirer la poudre contenue dans les gélules (par exemple si une gélule est endommagée) et d'éviter tout contact de la poudre avec la peau et les muqueuses. Si un contact avec la peau s'est néanmoins produit, la zone en question devra être lavée à l'eau et au savon. En

cas de contact avec les yeux, rincer à l'eau claire. Les gélules endommagées ne doivent pas être administrées, mais détruites correctement selon les directives applicables. Si de la poudre s'est échappée de la capsule, il faudra la recueillir en l'essuyant avec un chiffon jetable humide que l'on évacuera correctement dans un contenant fermé.

Contre-indications

Hypersensibilité au principe actif ou à l'un des excipients.

Grossesse/allaitement.

Hydroxycarbamide Devatis ne doit pas être utilisé en cas de dépression médullaire sévère, de leucopénie ($<2,5 \times 10^9$ leucocytes/l), de thrombocytopénie ($<100 \times 10^9$ thrombocytes/l) ou d'anémie sévère.

Les patients traités avec Hydroxycarbamide Devatis et en état d'immunodépression ne doivent pas être vaccinés avec des vaccins vivants (voir «Interactions»).

Mises en garde et précautions

Dans le traitement d'une leucémie myéloïde chronique, l'utilisation d'hydroxycarbamide doit être limitée à la phase de prétraitement ou la phase palliative de cette maladie.

L'hydroxycarbamide peut entraîner une dépression de la moelle osseuse; la leucopénie est en général la première et la plus fréquente des manifestations de cette dépression. La thrombocytopénie et l'anémie sont moins fréquentes et apparaissent rarement sans leucopénie préalable. Une dépression de la moelle osseuse est plus probable pour les patients ayant subi une radiothérapie ou une chimiothérapie cytostatique préalable. Pour ces patients, Hydroxycarbamide Devatis doit être employé avec précaution. La myélosuppression réapparaît lorsque le traitement est interrompu. Des cas d'anémie hémolytique ont été rapportés chez des patients qui étaient traités par Hydroxycarbamide Devatis en raison d'affections myéloprolifératives. Les patients présentant une anémie persistante doivent faire l'objet d'investigations par des analyses de laboratoire à la recherche d'une hémolyse. En cas de mise en évidence d'une anémie hémolytique, Hydroxycarbamide Devatis doit être arrêté.

Une anémie sévère préexistante doit être corrigée avant le début du traitement par Hydroxycarbamide Devatis (voir «Contre-indications»).

Anomalies des érythrocytes: une érythropoïèse mégaloblastique, auto-limitée, est souvent observée au début du traitement par Hydroxycarbamide Devatis. La modification morphologique ressemble à l'anémie pernicieuse, mais n'est pas causée par une carence en vitamine B₁₂ ou en acide folique. La macrocytose peut masquer le développement occasionnel d'une carence en acide folique; il est donc recommandé de procéder régulièrement à la détermination du niveau d'acide folique dans le sérum. L'hydroxycarbamide peut réduire la clairance plasmatique ainsi que l'assimilation du fer par les érythrocytes. Cependant, elle ne semble pas modifier la durée de survie des globules rouges.

Les patients ayant suivi une radiothérapie dans le passé peuvent subir une exacerbation d'un érythème post-radiothérapie si l'Hydroxycarbamide Devatis est administré.

Des cas de pancréatites (fatales ou non-fatales) ont été signalés chez des patients infectés par le VIH lors d'un traitement par hydroxycarbamide et didanosine, associé ou non à de la stavudine. Lors de la phase suivant la mise sur le marché, des cas d'hépatotoxicité et d'insuffisance hépatique fatales ont été signalés chez des patients atteints par le VIH ayant reçu de l'hydroxycarbamide ainsi qu'un traitement antirétroviral; la plupart des décès ont été observés chez des patients ayant reçu le traitement associant l'hydroxycarbamide/la didanosine/la stavudine. C'est pourquoi cette association doit être évitée. Des neuropathies périphériques (graves dans certains cas) ont été signalées chez des patients infectés par le VIH simultanément traités par hydroxycarbamide ainsi que par des médicaments antirétroviraux tels que la didanosine, associée ou non à de la stavudine (voir «Effets indésirables»).

Des cas de pneumopathie interstitielle, y compris fibrose pulmonaire, infiltration pulmonaire, pneumopathie inflammatoire et alvéolite/alvéolite allergique ont été rapportés chez des patients traités pour des néoplasies myéloprolifératives et peuvent avoir une issue fatale. Les patients chez lesquels apparaissent pyrexie, toux, dyspnée ou d'autres symptômes des voies respiratoires doivent être étroitement surveillés, examinés et traités. Un arrêt immédiat de l'hydroxycarbamide ainsi qu'un traitement par corticostéroïdes semblent s'accompagner d'une diminution des événements concernant les poumons (voir «Effets indésirables»).

Des cas de leucémie secondaire ont été signalés chez des patients ayant suivi un traitement prolongé par hydroxycarbamide en raison de maladies myéloprolifératives telles que la polycythémie vraie ou la thrombocytémie essentielle. On ne sait pas si cet effet leucémogène doit être attribué secondairement à l'hydroxycarbamide ou à la maladie principale des patients.

Des cas de cancers de la peau ont été signalés chez des patients sous traitement de longue durée. Les patients doivent donc être informés qu'ils ne doivent pas exposer leur peau au soleil et qu'ils doivent rechercher activement toute altération. Les consultations médicales de routine doivent être l'occasion d'un dépistage des tumeurs malignes secondaires.

Le taux d'acide urique peut augmenter lors d'un traitement par Hydroxycarbamide Devatis. Dans ce cas, on instaurera un traitement uricosurique.

De très rares cas de gangrène et d'ulcérations vasculaires ont été observés pendant le traitement par hydroxycarbamide de patients souffrant d'une maladie myéloproliférative. Ces pathologies touchaient surtout des patients subissant ou ayant subi un traitement à l'interféron. En raison de l'issue clinique parfois grave des ulcérations vasculaires, le traitement par l'hydroxycarbamide doit être interrompu lorsque des effets indésirables de ce type se manifestent.

Hydroxycarbamide Devatis doit être employé avec précaution chez les patients présentant une insuffisance rénale (voir «Posologie/Mode d'emploi, Posologies spéciales, Insuffisance rénale»).

Quelques cas de forte fièvre (>39°C) avec apparition simultanée de symptômes au niveau du tractus gastro-intestinal, du système cardiovasculaire, des voies respiratoires, de l'appareil locomoteur, du foie ou des voies biliaires, ainsi que de la peau, qui ont nécessité une hospitalisation, ont été signalés. Ces symptômes sont apparus généralement dans les 6 semaines suivant le début du traitement et ont disparu immédiatement après l'arrêt du traitement par hydroxycarbamide. Après reprise du traitement, la fièvre est réapparue dans les 24 heures (voir «Effets indésirables», Fièvre médicamenteuse).

L'hydroxycarbamide peut fausser les valeurs mesurées par les capteurs de certains systèmes de mesure du glucose en contenu (CGM). L'utilisation de ces valeurs pour le dosage d'insuline pourrait donc entraîner une hypoglycémie.

Si un patient utilisateur d'un système CGM doit prendre de l'hydroxycarbamide sur prescription, le professionnel de santé qui a prescrit le système CGM doit être consulté quant à l'utilisation de méthodes alternatives de mesure du glucose.

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 devraient pas prendre ce médicament.

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par gélule, c.-à-d. qu'il est essentiellement « sans sodium ».

Interactions

On ne dispose pas de données cliniques sur des interactions pharmacocinétiques/pharmacodynamiques.

Lors de l'utilisation simultanée d'Hydroxycarbamide Devatis et de vaccins vivants, il existe un risque élevé de maladie vaccinale systémique mortelle. La réaction par anticorps au vaccin du patient peut être diminuée grâce à l'Hydroxycarbamide Devatis. Les vaccins vivants ne sont pas recommandés pour les patients immunodéprimés. L'utilisation de vaccins vivants est à éviter et conseil doit être pris auprès d'un spécialiste.

Lors de l'utilisation simultanée d'hydroxycarbamide et d'autres médicaments myélosupresseurs ou une radiothérapie, il existe un risque élevé de dépression de la moelle osseuse ou d'autre effet indésirable.

Grossesse, Allaitement

Grossesse

Des études animales ont montré des effets indésirables sur le fœtus (tératogénicité) et il n'existe pas d'études humaines contrôlées. Les études animales permettent de fournir des indications claires sur les risques encourus par le fœtus humain. L'administration du produit est contre-indiquée chez la femme enceinte.

Les femmes chez lesquelles une grossesse pourrait survenir doivent appliquer une méthode contraceptive fiable pendant et au moins 6 mois après le traitement par Hydroxycarbamide Devatis. Étant donné que l'hydroxycarbamide pourrait être potentiellement mutagène, dans le cadre d'un traitement par cette substance, les hommes en âge de procréer doivent également appliquer des méthodes contraceptives sûres, et ce pendant au moins un an après la thérapie.

Allaitement

L'hydroxycarbamide passe dans le lait maternel. L'allaitement est donc exclu pendant un traitement par Hydroxycarbamide Devatis.

Fertilité

Des cas d'azoospermie ou d'oligospermie partiellement réversibles ont été observés chez les hommes. Les patients masculins doivent être informés des possibilités de conservation des gamètes avant le début du traitement.

Effet sur l'aptitude à la conduite et l'utilisation de machines

Aucune étude correspondante n'a été effectuée.

Étant donné que l'Hydroxycarbamide Devatis peut provoquer une somnolence et d'autres effets neurologiques, une réduction de la capacité de réaction ne peut pas être exclue.

Effets indésirables

La toxicité limitant la dose est l'hématotoxicité.

On appliquera les définitions de fréquence suivantes:

«Très fréquents» ($\geq 1/10$); «fréquents» ($\geq 1/100$ à $< 1/10$); «occasionnels» ($\geq 1/1'000$ à $< 1/100$); «rares» ($> 1/10'000$ à $< 1/1'000$); «très rares» ($< 1/10'000$) et «inconnus» (ne peuvent pas être évalués à l'aide des données post-commercialisation disponibles).

Infections et infestations

Rares: Gangrène.

Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incluant kystes et polypes)

Fréquents: Cancer de la peau lors d'un traitement de longue durée.

Fréquence inconnue: Leucémie secondaire.

Affections hématologiques et du système lymphatique

Très fréquents: Leucopénie (36%), thrombocytopénie (17%), anémie (22%).

Fréquents: Insuffisance médullaire.

Rares: Réduction du nombre de lymphocytes CD4.

Fréquence non connue: anémie hémolytique. *Troubles du métabolisme et de la nutrition*

Très fréquents: Anorexie (33%).

Rares: Syndrome de lyse tumorale.

Affections psychiatriques

Fréquents: Hallucinations, confusion.

Affections du système nerveux

Fréquents: Convulsions, vertiges, neuropathies périphériques, somnolences, céphalées.

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales

Fréquents: Fibrose pulmonaire, infiltration pulmonaire, dyspnée.

Fréquence inconnue: Pneumopathie interstitielle, pneumopathie inflammatoire, alvéolite, alvéolite allergique, toux.

Affections gastro-intestinales

Très fréquents: Stomatites (23%), nausées (32%), vomissements (36%), diarrhées (22%), constipations (16%), maux d'estomac (24%), mucosites (49%), dyspepsies (25%).

Fréquents: Pancréatite¹.

Affections hépatobiliaires

Fréquents: Hépatotoxicité¹, concentrations accrues des enzymes hépatiques, cholestase, hépatite.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané

Très fréquents: Alopécie (23%) et hyperpigmentation (12%).

Fréquents: Eruption maculo-papuleuse, ulcères cutanés, érythème et affection des ongles.

Rares: Inflammation des vaisseaux cutanés, dermatomyosite, éruption papuleuse, décollement de la peau, atrophie de la peau et des ongles.

Très rares: Pigmentation des ongles.

Fréquence inconnue: Lupus érythémateux cutané.

Affections musculo-squelettiques et systémiques

Fréquence inconnue: Lupus érythémateux systémique.

Affections du rein et des voies urinaires

Très fréquents: Augmentation des taux sanguins de créatinine (13%) et d'acide urique (34%).

Fréquents: Augmentation des taux sanguins d'urée.

Rares: Dysurie.

Troubles généraux

Très fréquents: Fièvre (19%), frissons (10%), malaises (30%), asthénies (37%).

Très rares: Fièvre médicamenteuse.

Affections des organes de reproduction et du sein

Très fréquents: Oligospermie (12%).

Fréquents: Azoospermie.

¹ Signalements de pancréatite et d'hépatotoxicité chez des patients infectés par le VIH ayant reçu de l'hydroxycarbamide associée à des médicaments antirétroviraux, notamment didanosine et stavudine.

L'annonce d'effets secondaires présumés après l'autorisation est d'une grande importance. Elle permet un suivi continu du rapport bénéfice-risque du médicament. Les professionnels de santé sont

tenus de déclarer toute suspicion d'effet secondaire nouveau ou grave via le portail d'annonce en ligne EIViS (Electronic Vigilance System). Vous trouverez des informations à ce sujet sur www.swissmedic.ch.

Surdosage

Signes et symptômes

Des effets toxiques aigus sur les muqueuses ont été rapportés chez les patients ayant absorbé sept fois la dose recommandée. Des lésions tissulaires, un érythème violacé, un œdème de la paume des mains et de la plante des pieds avec desquamation consécutive, une importante hyperpigmentation généralisée de la peau ainsi qu'une stomatite aiguë sévère ont été observés.

Traitement

Le traitement est symptomatique.

Propriétés/Effets

Code ATC

L01XX05

Mécanisme d'action

L'hydroxycarbamide est un inhibiteur spécifique de la sous-unité R2 de la ribonucléotide réductase et inhibe en phase S du cycle cellulaire la synthèse d'ADN et les mécanismes de réparation.

L'hydroxycarbamide montre une prise d'effet rapide.

L'hydroxycarbamide peut retarder la clairance plasmatique du fer et réduire l'utilisation du fer dans les érythrocytes sans modifier leur durée de survie.

Pharmacodynamique

Aucune donnée disponible.

Efficacité clinique

Aucune donnée disponible.

Pharmacocinétique

Absorption

Après administration d'une dose orale, l'hydroxycarbamide est rapidement absorbée depuis le tractus gastro-intestinal avec une t_{\max} de 1 à 2 h. La biodisponibilité, bien qu'elle ne soit pas déterminée avec précision, semble élevée: les taux sanguins relevés dans des groupes de patients comparables sont identiques, que l'administration ait eu lieu par voie orale ou par voie intraveineuse.

Les concentrations sériques maximales C_{\max} mesurées après administration orale de 40 à 80 mg/kg sont de 0,5 à 2,0 mmol/l.

Aucune étude n'est disponible sur l'influence de repas sur l'absorption d'hydroxycarbamide.

Distribution

L'hydroxycarbamide se distribue dans les liquides biologiques, franchit la barrière hémato-encéphalique à des taux sanguins élevés (on relève les concentrations maximales dans le liquide céphalo-rachidien 3 heures après l'administration orale) et est retrouvée dans l'ascite, les épanchements pleuraux et le lait maternel. On ne dispose d'aucune indication sur la liaison aux protéines plasmatiques. On ne sait pas si l'hydroxycarbamide franchit la barrière placentaire chez la femme, mais son passage dans le fœtus a été observé chez l'animal (avec un effet tératogène correspondant).

Métabolisme

L'hydroxycarbamide est partiellement métabolisée dans le foie. Elle est décomposée en oxyde d'azote (à radical libre) dont on suppose qu'il représente le principe actif. On ne sait pas si elle est aussi décomposée chez l'homme en urée et en dioxyde de carbone ou en hydroxylamine.

Élimination

La demi-vie sérique de l'hydroxycarbamide est de 3,5 à 5 h. L'élimination s'effectue essentiellement par voie rénale, avec élimination de 30 à 60% d'hydroxycarbamide inchangée.

Aucune accumulation n'est observée lors d'une administration journalière répétée.

Cinétique pour certains groupes de patients

On ne dispose de données pharmacocinétiques ni chez les patients âgés, les insuffisants rénaux ou hépatiques ni en pédiatrie.

Données précliniques

Dans le cadre d'études animales, on a observé comme effets toxiques des lésions de la moelle osseuse, une atrophie lymphoïde de la rate et des modifications dégénératives de l'épithélium intestinal (intestin grêle et côlon). Il faut tenir compte d'effets similaires chez l'homme.

Mutagénicité

Dans des systèmes de test usuels, l'hydroxycarbamide a présenté des propriétés génotoxiques.

Carcinogénicité

Les informations précliniques sur le potentiel cancérigène de l'hydroxycarbamide sont peu nombreuses. Une étude de 12 mois sur le développement de tumeurs pulmonaires chez la souris a montré que l'hydroxycarbamide ne présentait pas de potentiel cancérigène.

Toxicité sur la reproduction

La tératogénicité de l'hydroxycarbamide a été démontrée chez de nombreuses espèces animales, dont le rat, la souris et le lapin. Parmi les multiples effets tératogènes, on a relevé la mort d'un grand nombre d'embryons, des malformations des extrémités, des lésions neurales et des troubles du comportement. En outre, l'administration répétée de doses d'hydroxycarbamide a influencé la spermatogenèse et la motilité des spermatozoïdes chez la souris.

Remarques particulières

Influence sur les méthodes de diagnostic

Des études ont montré qu'il existe une interférence analytique entre l'hydroxycarbamide et des enzymes (uréase, uricase et lactate déshydrogénase) dans la détermination du taux d'urée, d'acide urique et d'acide lactique, entraînant des taux faussement élevés chez des patients sous traitement par hydroxycarbamide.

Stabilité

Le médicament ne doit pas être utilisé au-delà de la date figurant après la mention «EXP» sur le récipient.

Remarques particulières concernant le stockage

Conserver à 15-30°C.

Conserver hors de portée des enfants.

Remarques concernant la manipulation

Comme pour tous les cytostatiques, la manipulation et l'élimination d'Hydroxycarbamide Devatis doivent répondre aux prescriptions usuelles concernant les agents cytostatiques (voir également «Posologie/Mode d'emploi»).

Numéro d'autorisation

67491 (Swissmedic).

Présentation

Gélules à 500 mg: 100 [A]

Titulaire de l'autorisation

Devatis AG, 6330 Cham.

Mise à jour de l'information

Avril 2024.