

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

^{Pr}HYDROXYUREA

(Capsules d'hydroxyurée, USP)

500 mg

Agent antinéoplasique

Sanis Health Inc.
333 Champlain Street, Suite 102
Dieppe, New Brunswick
EIA IP2

Date de révision :
Le 4 mai 2015

Numéro de contrôle : 183552

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

HYDROXYUREA (hydroxyurée)

Capsules USP à 500 mg

CLASSIFICATION THÉRAPEUTIQUE

Agent antinéoplasique

HYDROXYUREA (HYDROXYURÉE) DOIT ÊTRE ADMINISTRÉ SOUS LA SURVEILLANCE D'UN MÉDECIN EXPÉRIMENTÉ DANS L'ADMINISTRATION D'AGENTS ANTINÉOPLASIQUES.

ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Néoplasies : On ne peut pas décrire pour le moment le mécanisme d'action précis par lequel HYDROXYUREA (hydroxyurée) produit ses effets antinéoplasiques. Toutefois, les rapports de diverses études effectuées sur des cultures de tissus de rats et d'humains appuient l'hypothèse que l'hydroxyurée entraîne l'inhibition immédiate de la synthèse de l'ADN, en agissant comme un inhibiteur de la ribonucléotide-réductase, sans entraver la synthèse des protéines ou de l'acide ribonucléique. L'hydroxyurée ralentit probablement la vitesse de transformation des ribonucléotides et des désoxyribonucléotides. Cet effet est particulièrement évident dans les cellules qui prolifèrent rapidement.

Potentialisation de la radiothérapie : On a proposé trois mécanismes d'action possibles permettant d'expliquer la potentialisation des effets thérapeutiques de la radiothérapie par l'hydroxyurée en présence d'épithélioma spinocellulaire (épidermoïde) de la tête et du cou. Des études menées *in vitro* sur des cellules de hamster chinois laissent supposer que l'hydroxyurée a des effets létaux sur les cellules en phase S normalement radiorésistantes et qu'elle maintient d'autres cellules à la phase G1 ou à la phase de synthèse pré-ADN du cycle, là où elles sont les plus sensibles aux effets des rayons. Le troisième mécanisme a été établi en théorie d'après les études *in vitro*, menées sur des cellules HeLa : en inhibant la synthèse de l'ADN, l'hydroxyurée semble entraver le processus normal de réparation des cellules lésées, mais non détruites par les rayons, diminuant ainsi leur taux de survie. On n'a noté aucune modification de la synthèse de l'ARN et des protéines.

Pharmacocinétique

Absorption : L'hydroxyurée est rapidement absorbée après l'administration par voie orale. Le médicament atteint les concentrations plasmatiques de pointe en l'espace de 1 à 4 heures après l'administration d'une dose orale. Avec l'augmentation de la dose, on observe des concentrations plasmatiques moyennes et une aire sous la courbe concentration plasmatique-temps (ASC) disproportionnellement plus grandes. On ne dispose d'aucune donnée quant à l'effet des aliments sur l'absorption de l'hydroxyurée.

ESSAIS CLINIQUES

Biodisponibilité comparative

Des études randomisées, croisées en 2 séquences et à dose unique ont été menées auprès d'hommes adultes et en santé, à jeun et non à jeun, dans le but de comparer la biodisponibilité des capsules d'hydroxyurée de 500 mg de Sanis Health Inc. et de Squibb. La vitesse et l'étendue de l'absorption d'hydroxyurée après une dose unique de 500 mg de Hydroxyurea et du produit de référence ont été mesurées et comparées. Les données pharmacocinétiques sont présentées dans les deux tableaux présentées ci-après :

**TABLEAU RÉSUMANT LES DONNÉES
DE L'ÉTUDE DE BIODISPONIBILITÉ COMPARATIVE
À JEUN**

HYDROXYUREA (1 x comprimé oral à 500 mg) À partir de données mesurées				
Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (% C.V.)				
Paramètre	Test[†] Hydroxyurea Capsule à 500 mg Lot # 14881	Référence● Hydrea[®] Capsule à 500 mg Lot # MA8315	Rapport des moyennes géométriques (%)	Intervalle de confiance à 90 %
ASC _T (mcg hr/ml)	38,444 39,97 (35,3 %)	37,006 38,54 (33,9 %)	104 %	98,7 % - 109,4 %
ASC _I (mcg hr/ml)	40,599 41,70 (32 %)	40,201 41,78 (33,0 %)	101 %	97,8 % - 104,3 %
C _{max} (mcg/ml)	11,82499 12,2444 (34,7)	10,56621 11,0686 (38,5)	112 %	102,6 % - 122,0 %
*T _{max} (hr)	0,548 (67,2 %)	0,682 (28,1 %)	---	---
*T _{1/2} (hr)	3,130 (12 %)	3,281 (13,5 %)	---	---

[†] Hydroxyurea Capsules, USP 500 mg, fabriqué par Sanis Health Inc.

* Pour T_{max} et T_{1/2} seule moyenne arithmétique (% C.V.) est présentée.

- Capsules Hydrea[®], Squibb Canada, Pays d'achat - Canada

**TABLEAU RÉSUMANT LES DONNÉES
DE L'ÉTUDE DE BIODISPONIBILITÉ COMPARATIVE
NON À JEUN**

HYDROXYUREA (1 x comprimé oral à 500 mg) À partir de données mesurées Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (% C.V.)				
Paramètre	Test [†] Hydroxyurea Capsule à 500 mg Lot # 14881	Référence● Hydrea [®] Capsule à 500 mg Lot # MA8315	Rapport des moyennes géométriques (%)	Intervalle de confiance à 90 %
ASC _T (mcg hr/ml)	42,147 42,76 (17,3 %)	41,928 42,48 (16,5 %)	101 %	97,1 % - 104,1 %
ASC ₁ (mcg hr/ml)	45,477 46,04 (16,1 %)	45,615 46,13 (15,3 %)	100 %	96,8 % - 102,7 %
C _{max} (mcg/ml)	7,79660 7,9126 (17,6 %)	7,72372 7,8174 (15,8 %)	101 %	95,4 % - 106,8 %
*T _{max} (hr)	2,135 (38,1 %)	2,167 (36,1 %)	---	---
*T _{1/2} (hr)	3,403 (16,6 %)	3,348 (16,5 %)	---	---

† Hydroxyurea Capsules, USP 500 mg, fabriqué par Sanis Health Inc.

* Pour T_{max} et T_{1/2} seule moyenne arithmétique (% C.V.) est présentée.

- Capsules Hydrea[®], Squibb Canada, Pays d'achat - Canada

Distribution : La distribution de l'hydroxyurée dans l'organisme est rapide et vaste, le volume de distribution estimé correspondant environ à l'eau corporelle totale. Le rapport plasma/ascite varie de 2/1 à 7,5/1. L'hydroxyurée se concentre dans les leucocytes et les érythrocytes. L'hydroxyurée traverse la barrière hémato-encéphalique.

Métabolisme : Jusqu'à 50% de la dose orale subit une conversion par des voies métaboliques qui ne sont pas entièrement caractérisées. Par une voie mineure, l'hydroxyurée peut être décomposée en acide acétohydroxamique par l'uréase présente dans les bactéries intestinales.

Élimination : L'élimination de l'hydroxyurée chez les humains est un processus non linéaire qui fait intervenir deux voies : l'une est un métabolisme saturable, probablement hépatique, l'autre est une élimination rénale du premier ordre. Chez les patients atteints d'une tumeur maligne, de 25 à 55 % de la dose est éliminée par voie rénale. Après 24 heures, la concentration sérique est négligeable lorsque la dose habituelle est administrée une fois par jour.

Populations particulières : On ne dispose d'aucune donnée concernant les différences pharmacocinétiques liées à l'âge, au sexe ou à la race.

Insuffisance rénale : Étant donné que les reins constituent une voie d'élimination, on devrait en tenir compte et diminuer la dose à administrer à cette population de patients. Une étude ouverte, multicentrique, sans répartition aléatoire et avec administration d'une dose unique, a été menée chez des adultes souffrant de drépanocytose afin d'évaluer l'influence de la fonction rénale sur la pharmacocinétique de l'hydroxyurée. Les patients participant à cette étude, qui présentent une fonction rénale normale (clairance de la créatinine (Cl_{cr}) > 80 ml/min) ou une insuffisance rénale légère (Cl_{cr} de 50 à 80 ml/min) ou grave (Cl_{cr} < 30 ml/min), ont reçu, par voie orale, une seule dose de 15 mg/kg d'hydroxyurée. Cette dose a été obtenue par l'utilisation d'une combinaison de capsules à 200 mg, à 300 mg ou à 400 mg. Les patients souffrant d'une insuffisance rénale au stade ultime (IRSU) ont reçu deux doses de 15 mg/kg, à sept jours d'intervalle. La première dose a été administrée après une séance d'hémodialyse de quatre heures et la seconde, juste avant l'hémodialyse. Lors de cette étude, l'exposition moyenne (ASC) chez les patients présentant une clairance de la créatinine < 60 ml/min (à savoir une IRSU) a été approximativement de 64 % plus élevée que celle des patients ayant une fonction rénale normale. Les résultats laissent entendre que la dose initiale d'hydroxyurée devrait être réduite lorsqu'on l'administre à des patients souffrant d'insuffisance rénale. (Voir PRÉCAUTIONS et POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.)

Insuffisance hépatique : Il n'existe aucune donnée dictant des recommandations précises quant à l'adaptation posologique chez les patients souffrant d'insuffisance hépatique. (Voir également POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.)

INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

Hydroxyurea (hydroxyurée) est indiqué en association avec la radiothérapie dans le traitement de l'épithélioma spinocellulaire (épidermoïde) primaire de la tête et du cou, à l'exclusion des lèvres.

On a signalé une réponse tumorale à hydroxyurée dans les cas de mélanomes et de leucémie myéloïde chronique rebelle.

CONTRE-INDICATIONS

Hydroxyurea (hydroxyurée) est contre-indiqué chez les patients présentant une dépression médullaire osseuse marquée, comme la leucopénie (< 2 500 leucocytes/mm³), la thrombocytopénie (< 100 000/mm³) ou l'anémie grave, ou chez les patients qui ont déjà manifesté une hypersensibilité à l'hydroxyurée ou à l'une de ses composantes.

MISES EN GARDE

Hydroxyurea (hydroxyurée) doit être administré sous la surveillance d'un médecin expérimenté dans l'administration des agents antinéoplasiques.

On ne doit pas amorcer le traitement avec Hydroxyurea en présence de dépression médullaire osseuse (voir CONTRE-INDICATIONS), car il peut entraîner une aplasie médullaire dont la leucopénie est en général la première manifestation et, aussi, la plus courante. La thrombocytopénie et l'anémie surviennent moins fréquemment et sont rarement notées en l'absence de leucopénie. La moelle osseuse se rétablit rapidement après l'arrêt du traitement par l'hydroxyurée. La dépression médullaire osseuse se manifeste plus vraisemblablement chez les patients qui ont déjà reçu une radiothérapie ou des agents antinéoplasiques cytotoxiques. Dans de tels cas, Hydroxyurea doit être administré avec prudence.

On doit corriger l'anémie grave avant d'amorcer le traitement par Hydroxyurea.

Anomalies érythrocytaires : On note souvent, au début d'un traitement avec HYDROXYUREA, une érythropoïèse mégaloblastique, évoluant spontanément vers la guérison. Les modifications morphologiques s'apparentent à celles qui caractérisent l'anémie pernicieuse, mais ne sont pas reliées à une carence en vitamine B₁₂ ou en folates. La macrocytose peut masquer l'apparition secondaire d'une carence en folates; il est recommandé de mesurer régulièrement la concentration sérique d'acide folique. L'hydroxyurée peut aussi ralentir la clairance du fer plasmatique et réduire la vitesse d'utilisation du fer par les érythrocytes, mais elle ne semble toutefois pas modifier le temps de survie des érythrocytes.

Lors d'un traitement par l'hydroxyurée, les patients ayant reçu une radiothérapie par le passé peuvent manifester une exacerbation de l'érythème induit par les rayons.

Personnes âgées

Les personnes âgées peuvent être plus sensibles aux effets de Hydroxyurea. Il faudrait éventuellement adapter la dose dans leur cas.

Cancérogénèse, mutagenèse, diminution de la fécondité

L'hydroxyurée est un agent génotoxique sans équivoque et un agent carcinogène trans-espèces présumé qui laisse prévoir un risque cancérogène pour l'humain. On a signalé une leucémie secondaire chez les patients atteints de maladies myéloprolifératives, comme la polycythémie vraie et la thrombocytopénie, qui reçoivent un traitement de longue durée par l'hydroxyurée. On ne sait pas si cet effet leucémigène est lié à l'hydroxyurée ou à la maladie sous-jacente des patients. On a également signalé un cancer de la peau chez les patients recevant un traitement prolongé par l'hydroxyurée.

Des cas d'azoospermie et d'oligospermie, parfois réversibles, ont été observés chez certains hommes. Il faut informer les patients de sexe masculin de la possibilité de conserver du sperme avant le début du traitement.

Comme l'hydroxyurée est un agent génotoxique, on doit recommander aux hommes qui reçoivent cet agent d'utiliser une méthode contraceptive sûre durant le traitement et pendant au moins un an après la fin du traitement

Grossesse

L'hydroxyurée s'est avérée un agent tératogène puissant dans une vaste gamme de modèles animaux, incluant les souris, les rats, les hamsters, les lapins, les chats, les porcs miniatures, les chiens et les singes. Les effets de l'exposition prénatale à l'hydroxyurée incluent le décès du fœtus ou de l'embryon, les malformations fœtales multiples des viscères et du squelette, le retard de croissance intra-utérin et les déficits fonctionnels.

L'hydroxyurée peut causer des lésions au fœtus lorsqu'elle est administrée à des femmes enceintes. On n'a mené aucune étude appropriée et bien contrôlée chez les femmes enceintes. Si la patiente reçoit de l'hydroxyurée pendant la grossesse ou si elle devient enceinte pendant le traitement par cet agent, elle doit être informée des dangers auxquels le fœtus est exposé. Il faut conseiller aux femmes en âge de procréer d'éviter la grossesse pendant la durée du traitement par l'hydroxyurée.

Hydroxyurea ne doit pas être administrée aux hommes qui envisagent la procréation.

Vaccins

L'administration concomitante de Hydroxyurea et d'un vaccin à virus vivant peut potentialiser la réplication du virus contenu dans le vaccin, car Hydroxyurea peut inhiber les mécanismes de défense normaux. L'administration d'un vaccin à virus vivant à un patient prenant Hydroxyurea risque d'entraîner une infection grave. La réponse des anticorps du patient aux vaccins, y compris aux vaccins à virus inactivé, pourrait être sous-optimale. On doit éviter l'administration de vaccins à virus vivant et demander l'avis d'un spécialiste (voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

Fièvre

Une élévation de la température corporelle supérieure à 40°C nécessitant une hospitalisation a été signalée chez certains patients, parfois en concomitance avec des effets indésirables hépatobiliaires. Dans la plupart des cas, la fièvre s'est manifestée de trois à six semaines après le début du traitement par l'hydroxyurée. La fièvre a disparu rapidement après l'arrêt du traitement. Chez les patients ayant été traités de nouveau, la fièvre a réapparu dans les 6 à 24 heures suivant l'administration du médicament.

Fonction hépatique

Des cas d'hépatite et de cholestase ont été signalés fréquemment chez les patients traités par l'hydroxyurée; une hospitalisation a été nécessaire dans bon nombre de ces cas. L'apparition d'une hépatite ou d'une cholestase commande l'abandon du traitement par Hydroxyurea (voir RÉACTIONS INDÉSIRABLES).

Les données recueillies après la commercialisation ont révélé des cas d'hépatotoxicité et d'insuffisance hépatique d'issue fatale chez des patients infectés par le VIH ayant reçu l'hydroxyurée et d'autres agents antirétroviraux. Les épisodes hépatiques d'issue fatale ont été signalés le plus souvent chez les patients traités par l'association hydroxyurée, didanosine et stavudine. Par conséquent, on devrait éviter l'emploi de cette association.

Autres

Des cas de pancréatite, d'issues fatale et non fatale, se sont manifestés chez des patients infectés par le VIH au cours du traitement par l'hydroxyurée et la didanosine, avec ou sans stavudine. On devrait éviter l'emploi de cette association. La neuropathie périphérique, qui a été grave dans certains cas, a été signalée chez des patients infectés par le VIH ayant reçu un traitement par l'hydroxyurée en association avec d'autres agents antirétroviraux, incluant la didanosine, avec ou sans stavudine. (Voir RÉACTIONS INDÉSIRABLES.)

Des toxicités reliées à une vascularite cutanée, incluant des ulcérations des vaisseaux et la gangrène, sont survenues chez des patients atteints de syndromes myéloprolifératifs et sous traitement par l'hydroxyurée. Ces toxicités reliées à une vascularite cutanée ont été signalées le plus souvent chez les patients ayant déjà reçu ou recevant un traitement par l'interféron. En raison de la gravité potentielle des complications ulcéreuses de la vascularite cutanée chez les patients souffrant d'un syndrome myéloprolifératif, il faut interrompre le traitement par l'hydroxyurée dès l'apparition des ulcères et amorcer un traitement de rechange par d'autres agents cytoréducteurs selon les indications. (Voir RÉACTIONS INDÉSIRABLES : Peau, phanères, muqueuses.)

PRÉCAUTIONS

Insuffisance rénale

On devrait administrer avec précaution Hydroxyurea (hydroxyurée) aux patients atteints d'un dysfonctionnement rénal. (Voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.)

Usage pédiatrique

On n'a pas établi l'innocuité et l'efficacité de cet agent chez les enfants.

Allaitement

L'hydroxyurée est sécrétée dans le lait maternel. En raison du risque de réactions indésirables graves chez les nourrissons allaités au sein, l'allaitement doit être arrêté pendant un traitement avec l'hydroxyurée.

Interactions médicamenteuses

On n'a pas mené d'études prospectives sur le risque d'interaction de l'hydroxyurée avec d'autres médicaments.

L'administration concomitante de l'hydroxyurée et d'autres agents myélodépresseurs ou d'une radiothérapie peut accroître le risque de dépression médullaire ou d'autres réactions indésirables (voir MISES EN GARDE et RÉACTIONS INDÉSIRABLES).

Puisque l'hydroxyurée peut élever les taux sériques d'acide urique, il peut être nécessaire d'adapter la dose du médicament uricosurique.

Dans une étude ayant été publiée, on a observé des élévations des taux d'urée, d'acide urique (5-9 %) et d'acide lactique (6-11 %) selon les dosages enzymatiques *in vitro* réalisés en laboratoire, en présence d'hydroxyurée (0, 1-1 mM), ce qui indique une interférence analytique. La pertinence clinique de ces résultats est inconnue.

Lors d'études *in vitro*, on a noté une augmentation marquée de l'activité cytotoxique de la cytarabine dans les cellules traitées par l'hydroxyurée. On n'a pas établi si cette interaction peut mener à une toxicité synergique en milieu clinique ou si elle nécessite l'adaptation des doses de cytarabine.

L'administration concomitante de vaccins à virus vivant entraîne un risque accru d'infections graves et d'issue fatale. Les vaccins à virus vivant ne sont pas recommandés chez les patients traités par Hydroxyurea (voir MISES EN GARDE – Vaccins).

Conduite automobile/fonctionnement de machines

On n'a pas encore établi si les effets d'hydroxyurée pourraient avoir une influence sur les patients qui doivent conduire une automobile ou faire fonctionner des machines. Toutefois, étant donné que Hydroxyurea peut entraîner la somnolence et d'autres effets neurologiques (voir

RÉACTIONS INDÉSIRABLES, Système nerveux), les patients peuvent connaître une perte de vigilance.

RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS

Il faut recommander au patient de maintenir un apport hydrique suffisant et de consulter le médecin s'il saute une dose.

RÉACTIONS INDÉSIRABLES

Système hématopoïétique

Dépression médullaire (leucopénie, anémie et, parfois, thrombocytopénie). (Voir MISES EN GARDE.)

Appareil gastro-intestinal

Stomatite, anorexie, nausées, vomissements, diarrhée et constipation.

Peau, phanères, muqueuses

Rash maculopapulaire, érythème facial, érythème périphérique, ulcérations cutanées et changements cutanés s'apparentant à la dermatomyosite; rares cas d'alopécie. Après plusieurs années de traitement d'entretien quotidien par l'hydroxyurée, on a observé chez certains patients une hyperpigmentation, l'érythème, l'atrophie de la peau et des ongles, la desquamation, des papules violettes et l'alopécie. On a également signalé, dans de rares cas, un cancer de la peau.

Des toxicités reliées à une vascularite cutanée, incluant des ulcérations des vaisseaux et la gangrène, sont survenues chez des patients atteints de syndromes myéloprolifératifs et sous traitement par l'hydroxyurée. Ces toxicités reliées à une vascularite cutanée ont été signalées le plus souvent chez les patients ayant déjà reçu ou recevant un traitement par l'interféron. (Voir MISES EN GARDE.)

Système nerveux

Somnolence; dans de rares cas, céphalées, étourdissements, désorientation, hallucinations et convulsions. Leur lien avec l'administration de l'hydroxyurée est discutable puisqu'on n'a pas exclu la possibilité de l'existence de métastases au cerveau.

Fonction rénale

Élévation des taux sériques d'acide urique, d'urée et de créatinine; rares cas de dysurie. On a signalé une rétention anormale de la bromsulfaléine.

Fonction hépatique

Des cas d'hépatite et de cholestase ont été signalés fréquemment chez les patients traités par l'hydroxyurée; une hospitalisation a été nécessaire dans bon nombre de ces cas. L'apparition d'une hépatite ou d'une cholestase commande l'abandon du traitement par Hydroxyurea. Une élévation des concentrations d'enzymes hépatiques a été signalée.

Chez des patients infectés par le VIH ayant reçu un traitement par l'hydroxyurée en association avec des agents antirétroviraux, en particulier la didanosine plus la stavudine, on a signalé des cas d'hépatotoxicité, d'issues fatale et non fatale.

Autres

Fièvre, frissons, malaises, asthénie, azoospermie, oligospermie et dans de rares cas, réactions pulmonaires aiguës (infiltrats pulmonaires diffus, fibrose et dyspnée). Chez des patients infectés par le VIH ayant reçu un traitement par l'hydroxyurée en association avec d'autres agents antirétroviraux, en particulier la didanosine plus stavudine, on a signalé des cas de pancréatite, d'issues fatale et non fatale, et de neuropathie périphérique grave. Lors de l'étude ACTG 5025, chez les patients traités par l'hydroxyurée en association avec la didanosine, la stavudine et l'indinavir, on a noté une chute médiane du nombre de cellules CD4 d'environ 100/mm³. (Voir MISES EN GARDE.)

Association de l'hydroxyurée et d'une radiothérapie

Les réactions indésirables observées lors de l'administration concomitante de l'hydroxyurée et d'une radiothérapie ont été similaires à celles signalées lors de l'utilisation de l'hydroxyurée en monothérapie; elles incluent surtout la dépression médullaire osseuse (leucopénie et anémie) et l'irritation gastrique. Presque tous les patients recevant une cure appropriée de l'hydroxyurée et de radiothérapie manifesteront une leucopénie. La diminution du nombre de plaquettes (< 100 000 cellules/mm³), rarement signalée, s'est manifestée habituellement en présence d'une leucopénie marquée. L'hydroxyurée peut potentialiser certaines réactions indésirables entraînées habituellement par la radiothérapie seule, telles les douleurs gastriques et l'inflammation des muqueuses (mucosite).

SYMPTÔMES ET TRAITEMENT DU SURDOSAGE

Pour la prise en charge d'un surdosage soupçonné de médicament, communiquer avec son Centre antipoison régional.

On a signalé une toxicité cutanéomuqueuse aiguë chez les patients recevant des doses d'hydroxyurée plusieurs fois plus élevées que la dose thérapeutique. On a également observé les effets suivants : douleurs diffuses, érythème violet, œdème de la paume des mains et de la plante des pieds, suivi de la desquamation de la peau des mains et des pieds, hyperpigmentation cutanée grave généralisée de la peau et stomatite.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

En raison de la rareté des cancers de la tête et du cou chez les enfants, aucun schéma posologique n'a été établi dans leur cas.

Les schémas posologiques pour le traitement des néoplasies doivent être établis selon le poids réel ou idéal du patient, en choisissant le poids le plus faible.

Tumeurs solides

Traitement intermittent : 80 mg/kg administrés par voie orale en dose **unique**, tous les **trois** jours.

Ce schéma posologique intermittent peut présenter, par rapport au traitement quotidien, l'avantage de réduire la toxicité (par exemple, la dépression médullaire).

Traitement concomitant avec une radiothérapie (cancer de la tête et du cou) : 80 mg/kg administrés par voie orale en dose **unique**, tous les **trois** jours.

Il faut amorcer l'administration de Hydroxyurea (hydroxyurée) au moins sept jours avant le début de la radiothérapie et la maintenir tout au long de ce traitement, et indéfiniment, par la suite, si le patient fait l'objet d'une surveillance appropriée et ne manifeste aucune toxicité inhabituelle ou grave.

Leucémie myogène chronique rebelle

Traitement continu

De 20 à 30 mg/kg administrés par voie orale en dose unquotidienne.

Il faut compter six semaines pour évaluer l'efficacité de Hydroxyurea. Lorsqu'on note une régression de la taille de la tumeur ou un arrêt de sa croissance, il faut maintenir le traitement pendant une période indéfinie. Il faut interrompre le traitement si le nombre de leucocytes chute au-dessous de $2\ 500$ cellules/mm³ ou si le nombre de plaquettes est inférieur à $100\ 000$ cellules/mm³. Dans ces cas, il faut effectuer une nouvelle numération trois jours plus tard. Le traitement peut être repris lorsque les valeurs redeviennent acceptables. Le rétablissement hématopoïétique est habituellement rapide. Si le rétablissement ne se fait pas rapidement lorsque de Hydroxyurea a été administré en même temps qu'une radiothérapie, on peut aussi interrompre cette dernière. L'anémie, même si elle est grave, peut être traitée sans arrêter l'administration de Hydroxyurea.

Hydroxyurea devrait être administré avec prudence aux patients qui ont reçu récemment une radiothérapie massive ou une chimiothérapie avec d'autres agents cytotoxiques (voir MISES EN GARDE et RÉACTIONS INDÉSIRABLES).

On peut habituellement soulager la douleur ou la gêne causées par l'inflammation des muqueuses sur la surface irradiée (mucosite) par l'application d'anesthésiques topiques ou l'administration d'analgésiques par voie orale. Si la réaction est grave, il faut interrompre temporairement le traitement par Hydroxyurea; si la réaction est très grave, on peut, en plus, interrompre temporairement la radiothérapie.

On peut habituellement maîtriser les troubles gastriques graves comme les nausées, les vomissements et l'anorexie, induits par le traitement d'association, en arrêtant l'administration de Hydroxyurea.

ADAPTATION POSOLOGIQUE

L'administration concomitante de Hydroxyurea (hydroxyurée) avec d'autres agents myéloblastocytocides peut dicter une adaptation de la posologie.

Insuffisance rénale : Aucune donnée n'appuie la mise en place de lignes directrices spécifiques concernant l'adaptation posologique chez les insuffisants rénaux. Étant donné que les reins constituent une voie d'élimination, on devrait envisager de réduire la dose chez cette population. On recommande une surveillance étroite des paramètres hématologiques.

Insuffisance hépatique : Aucune donnée n'appuie la mise en place des lignes directrices spécifiques concernant l'adaptation posologique chez les insuffisants hépatiques. On recommande une surveillance étroite des paramètres hématologiques.

INSTRUCTIONS CONCERNANT L'UTILISATION, LA MANIPULATION ET LA MISE AU REBUT

Si le patient ne peut pas avaler les capsules ou s'il préfère ne pas le faire, on peut vider leur contenu dans un verre d'eau et lui faire boire immédiatement le mélange (voir PRÉCAUTIONS, Renseignements destinés aux patients). Il est possible que certains ingrédients inertes, utilisés comme excipients dans la capsule, ne se dissolvent pas et flottent à la surface de l'eau.

Le patient qui prend le médicament en vidant le contenu de la capsule dans l'eau devrait être prévenu que cet agent est puissant et qu'il doit être manipulé avec soin. On doit expliquer au patient que la poudre ne doit pas entrer en contact avec la peau et les muqueuses et qu'il doit éviter d'inhaler la poudre lorsqu'il ouvre les capsules. Les personnes qui ne prennent pas Hydroxyurea ne devraient pas s'y exposer. Pour diminuer le risque d'exposition, il faut porter des gants jetables lorsqu'on manipule Hydroxyurea ou les flacons renfermant Hydroxyurea. Toute personne devrait se laver les mains avant de manipuler les capsules et les flacons de Hydroxyurea de même qu'après.

En cas d'éclaboussures, on devrait immédiatement les essuyer avec une serviette humide jetable qu'on doit jeter en même temps que les capsules vides dans un contenant fermé, tel qu'un sac de plastique. Hydroxyurea devrait être gardé hors de la portée des enfants et des animaux de compagnie.

Pour minimiser le risque d'exposition cutanée, il faut toujours porter des gants imperméables lorsqu'on manipule les flacons renfermant les capsules de Hydroxyurea, que ce soit dans les cliniques, les pharmacies, les entrepôts ou à domicile, ou lorsqu'on déballe le produit et l'inspecte, lorsqu'on le transporte dans un même lieu, et lorsqu'on le prépare et l'administre.

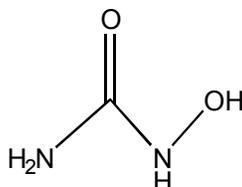
On devrait suivre les procédés de manipulation et de mise au rebut des médicaments antinéoplasiques. Plusieurs directives à ce sujet ont déjà été publiées. Tous les procédés recommandés ne sont pas considérés unanimement comme étant nécessaires ou appropriés.

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

I. Ingrédients actifs

Dénomination commune : Hydroxyurée

Formule développée :



Formule empirique : CH₄N₂O₂

Poids moléculaire : 76,05 g/mol

Description : L'hydroxyurée est une poudre blanche, cristalline, presque insipide, facilement soluble dans l'eau et dans l'alcool chaud.

II. Composition

Une capsule renferme 500 mg d'hydroxyurée, dioxyde de silice colloïdal, stéarate de magnésium, D & C rouge no. 28, AD & C bleu no. 1, AD & C rouge no. 40, D & C jaune no. 10, dioxyde de titane, gélatine, noir SW-9008/SW-9009.

III. Stabilité et recommandations d'entreposage

Conserver Hydroxyurea (hydroxyurée) à la température ambiante (entre 15 et 30°C). Garder le produit à l'abri de la chaleur excessive et de l'humidité.

PRÉSENTATION

Chaque capsule Hydroxyurea (hydroxyurée) a un capuchon opaque vert portant l'inscription « G » en encre noire sur un corps de capsule rose portant l'inscription « HU500 » en encre noire et renferme 500 mg d'hydroxyurée. Les capsules HYDROXYUREA sont disponibles en flacons de 100 capsules.

PHARMACOLOGIE

Chez l'animal

Les études menées chez les animaux confirment que l'hydroxyurée est rapidement et complètement absorbée depuis le tractus gastro-intestinal. Les études portant sur l'hydroxyurée radioactive administrée par voie orale ou intrapéritonéale à des souris et des rats ont révélé qu'après 24 heures, une fraction de 75 % de la radioactivité se retrouve dans l'urine, et des quantités infimes, dans les fèces. Une fraction de 55 % de la dose administrée par voie intrapéritonéale à des souris est métabolisée en urée et en bioxyde de carbone et une fraction de 45 % est excrétée à l'état inchangé.

L'administration intraveineuse chez les rats montre que l'hydroxyurée se répartit rapidement dans tous les liquides de l'organisme et qu'elle est rapidement excrétée dans l'urine. Lors de cette étude, on a noté une décroissance exponentielle des concentrations plasmatiques. La fraction de la dose qui a été retrouvée dans l'urine a été proportionnelle à la dose administrée.

L'administration intraveineuse d'une dose unique de 100 mg/kg à un chien a entraîné des concentrations sériques de 130, de 110, de 80 et de 80 $\mu\text{g/mL}$ après 15, 30, 60 et 120 minutes, respectivement. Les concentrations relevées dans le liquide céphalorachidien ont été de 10, 20 et 30 $\mu\text{g/mL}$ après 30, 60 et 120 minutes, respectivement.

TOXICOLOGIE

Toxicité aiguë

Espèces	Sexe	Préparation	Voie d'administration	DL ₅₀ (g/kg)
Souris	M	10 % dans de l'eau	voie orale	73
Souris	M/F	10 % dans de l'eau	voie orale	50
Souris	M	10 % dans de l'eau	voie intrapéritonéale	73
Souris	M/F	de 10 à 12 % dans de l'eau	voie intraveineuse	> 15
Rats	M	10 ou 30 % dans de l'eau	voie orale	58
Rats	M	10 % dans un soluté	voie intraveineuse	47
Chiens	M	capsules	voie orale	non létale à une dose de 2,0 g/kg
Chiens	M/F	10 % dans un soluté	voie intraveineuse	non létale à des doses de 0,1 à 4,0 g/kg

Les signes de toxicité notés chez les souris ont été les suivants : excitation suivie de sédation, ataxie, tremblements, convulsions.

Chez les rats, la toxicité s'est manifestée par l'excitation suivie de sédation, les tremblements, l'ataxie, les convulsions, la perte de poids, la rigidité, l'apnée.

Les signes de toxicité chez les chiens ont été les suivants : halètements, ataxie, défécation, vomissements, démarche instable, mydriase, faiblesse des membres postérieurs, hypothermie, bradycardie, diminution de la sensibilité à la douleur, abolition du réflexe de grattage et, par la suite, anesthésie de phase 3.

Toxicité subaiguë et chronique

Lors d'études de toxicité subaiguë et chronique, menées chez le rat, les résultats pathologiques les plus constants ont été une hypoplasie médullaire légère à modérée, reliée à la dose, de même que la congestion pulmonaire et des taches sur les poumons. Aux doses les plus élevées (1 260 mg/kg/jour pendant 37 jours, puis 2 520 mg/kg/jour pendant 40 jours), on a observé une atrophie des testicules sans spermatogenèse. On a aussi noté, chez plusieurs animaux, des lésions des cellules hépatiques, accompagnées d'une stéatose hépatique. On a par ailleurs observé une atrophie du thymus, une perte de poids et une prédisposition aux infections bronchopulmonaires. Chez la souris, les pertes de poids ont été plus prononcées lors de l'administration de doses quotidiennes que lors d'un traitement intermittent. On a noté chez le chien une dépression de la moelle osseuse légère à marquée sauf lorsqu'on a administré de faibles doses. De plus, aux doses plus élevées (de 140 à 420 ou de 140 à 1 260 mg/kg/semaine, administrés pendant 3 ou 7 jours par semaine, pendant 12 semaines), on a observé un retard de la croissance, une légère augmentation de la glycémie et une hémosidérose du foie ou de la rate; on a aussi noté un blocage spermatogène réversible. Chez le singe, on a signalé la dépression médullaire, l'atrophie lymphoïde de la rate et des modifications dégénératives de l'épithélium de l'intestin grêle et du gros intestin. Aux doses plus élevées, souvent létales (allant de 400 à 800 mg/kg/jour pendant 7 à 15 jours), on a signalé la présence d'hémorragie et de congestion dans les poumons, le cerveau et les voies urinaires. On a observé, chez certaines espèces d'animaux de laboratoire recevant des doses supérieures à celles administrées en clinique, des modifications de la fréquence cardiaque et de la tension artérielle, une hypotension orthostatique, des changements électrocardiographiques et une hémolyse légère ou une méthémoglobinémie.

Effet sur la reproduction et mutagenèse

Des études portant sur les rats qui ont reçu des solutions aqueuses d'hydroxyurée par voie orale ont révélé une diminution passagère de la fertilité chez les mâles de la génération F_0 en raison de l'aspermatozoogénèse. Chez les rates de la génération F_0 , on n'a noté aucun effet indésirable induit par le médicament sur l'implantation du nombre de fœtus vivants, sur leur viabilité ou sur la lactation. L'administration d'hydroxyurée n'a pas entraîné de réactions mutagènes.

BIBLIOGRAPHIE

1. Beckloff, G.L., Lerner, H.J., Frost, D. *et al.*, Hydroxyurea (NSC-32065) in biologic fluids: dose-concentration relationship, *Cancer Chemother Rep*, 1965, vol. 48, p. 57 à 58.
2. Belt, R.J., Haas, C.D., Kennedy, J. *et al.*, Studies of hydroxyurea administered by continuous infusion. Toxicity, Pharmacokinetics, and Cell Synchronization, *Cancer*, 1980, vol. 46, p. 455 à 462.
3. Bolin, R.W., Robinson, W.A., Sutherland, J. *et al.*, Busulfan versus hydroxyurea in long-term therapy of chronic myelogenous leukemia *Cancer*, 1^{er} novembre 1982, vol. 50 (n° 9), p. 1683 à 1686.
4. Bolton, B.H., Woods, L.A., Kaung, D.T. *et al.*, A simple method of colorimetric analysis for hydroxyurea (NSC-32065), *Cancer Chemother Rep*, 1965, vol. 46, p. 1 à 5.
5. Charache, S., Dover, G.J., Moore, R.D. *et al.*, Hydroxyurea: effects on hemoglobin F production in patients with sickle cell anemia, *Blood*, 1992, vol. 79 (n° 10), p. 2555 à 2565.
6. Davidson, J.D., Winter, T.S., A method of analyzing for hydroxyurea in biological fluids, *Cancer Chemother Rep*, 1963, vol. 27, p. 97 à 110.
7. DeWys, W.D., Current concepts of chemotherapy combined with modalities for head and neck cancer, *Can J Otolaryngology*, 1975, vol. 4 (n° 2), p. 195 à 204.
8. Dover, G.J., Humphries, R.K., Moore, G.J. *et al.*, Hydroxyurea induction of hemoglobin F production in sickle cell disease: relationship between cytotoxicity and F cell production, *Blood*, 1986, vol. 67 (n° 3), p. 735 à 738.
9. Fishbein, W.N., Carbone, P.P., Hydroxyurea: mechanism of action, *Science*, 1963, vol. 142, p. 1069 à 1070.
10. Fishbein, W., Excretion and hematologic effects of single intravenous hydroxyurea infusions in patients with chronic myeloid leukemia, *Johns Hopkins Med J*, 1967, vol. 121, p. 1 à 8.
11. Goldsmith, M.A., Carter, S.K., The integration of chemotherapy into a combined modality approach to cancer therapy, *Cancer Treatment Reviews*, 1975, vol. 2, p. 137 à 158.

12. Haraf, D.J., Vokes, E.E., Panje, W.R. *et al.*, Survival and analysis of failure following hydroxyurea, 5-fluorouracil and concomitant radiation therapy in poor prognosis head and neck cancer, *Am J Clin Oncol*, octobre 1991, vol. 14 (n° 5), p. 419 à 426.
13. Hehlmann, R., Kister, P., Willer, A. *et al.*, Therapeutic progress and comparative aspects in chronic myelogenous leukemia (CML): interferon alpha vs. hydroxyurea vs. busulfan and expression of MMTV-related endogenous retroviral sequences in CML, German CML Study Group, *Leukemia*, avril 1994, vol. 8 (suppl. 1), p. S127 à S132.
14. Kennedy, B.J., Yarbro, J.W., Metabolic and therapeutic effects of hydroxyurea in chronic myeloid leukemia, *JAMA*, 1966, vol. 195 (n° 12), p. 162 à 167.
15. Kintzel, P.E., Dorr, Anticancer drug renal toxicity and elimination: dosing guidelines for altered renal function, *Cancer Treat Rev*, 1995, vol. 21, p. 33 à 64.
16. Lerner, H.J., Beckloff, G.L., Combined chemotherapy and radiotherapy. Preliminary results of clinical trial of hydroxyurea and X-irradiation in the treatment of epidermoid cancers of the head and neck, *Am Surg*, mars 1967, vol. 33 (n° 3).
17. Lerner, H.J., Beckloff, G.L., Godwin, M.C., Concomitant hydroxyurea and radiotherapy in the management of 60 patients with head and neck cancer, *Am Surg*, juillet 1969, vol. 35 (n° 7).
18. Levin, V.A., The place of hydroxyurea in the treatment of primary brain tumors, *Sem Oncology*, 1992, vol. 19 (n° 3, suppl. 9), p. 34 à 39.
19. Lipshutz, H., Lerner, H.J., Six year survival in the combined treatment of far advanced head and neck cancer under a combined therapy program, *Am J Surg*, octobre 1973, vol. 126.
20. Restituto P, Mugueta C, Alegre E, Monreal JI, Varo N. Analytical interference of hydroxyurea in the determination of urea, uric acid, and lactic acid. *Analytical Biochemistry*. 357 (2006): 147-149.
21. Richards, G.J., Chambers, R.G., Hydroxyurea: a radiosensitizer in the treatment of neoplasms of the head and neck, *Am J Roentgen Rad Ther Nucl Med*, mars 1969, vol. 105 (n° 3).
22. Richards, G.J., Chambers, R.G., Hydroxyurea in the treatment of neoplasms of the head and neck, *Am J Surg*, octobre 1973, vol. 126.

23. Richards, G.J., Chambers, R.G., Combined therapy in the treatment of carcinomas of the head and neck. Compte rendu d'un symposium international, Montreux, Suisse, du 2 au 4 avril 1975, *Excerpta Medica International Congress Series*, n° 365.
24. Rodriguez, G.I., Kuhn, J.G., Weiss, G.R. *et al.*, A bioavailability and pharmacokinetic study of oral and intravenous hydroxyurea, *Blood*, 1998, vol. 91 (n° 5), p. 1533 à 1541.
25. Rominger, C.J., Hydroxyurea and radiation therapy in advanced neoplasms of the head and neck, *Am J Roentgen Rad Ther Nucl Med*, janvier 1971, vol. 111 (n° 1).
26. Rosner, F., Rubin, H., Parise, F., Studies on the absorption, distribution, and excretion of hydroxyurea (NSC-32065), *Cancer Chemother Rep*, 1971, vol. 55 (n° 2), p. 167 à 173.
27. Rushing, D., Goldman, A., Gibbs, G. *et al.*, Hydroxyurea versus busulfan in the treatment of chronic myelogenous leukemia, *Am J Clin Oncol*, juin 1982, vol. 5 (n° 3), p. 307 à 313.
28. Tracewell, W.G., Trump, D.L., Vaughan, W.P. *et al.*, Population pharmacokinetics of hydroxyurea in cancer patients, *Cancer Chemother Pharmacol*, 1995, vol. 35, p. 417 à 422.
29. Vokes, E.E., Panje, W.R., Schilsky, R.L. *et al.*, Hydroxyurea, fluorouracil, and concomitant radiotherapy in poor-prognosis head and neck cancer: a phase I-II study, *J Clin Oncol*, juin 1989, vol. 7 (n° 6), p. 761 à 768.
30. ONS Clinical Practice Committee. Cancer Chemotherapy Guidelines and Recommendations for Practice. Pittsburgh, Pa; Oncology Nursing Society: 1999:32-41.
31. Westerman D.A., Schwarzer A., Grigg A., Hydroxyurea Induced Fever and Hepatitis. *Australia-New Zealand Journal of Medicine* 1998;28
32. Monographie de Produit Hydrea® capsules USP à 500 mg, Bristol-Myers Squibb Canada, No de contrôle : 175300. Date de révision : Le 15 septembre 2014.

RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS

^{Pr}HYDROXYUREA (hydroxyurée) capsules, USP

Le présent dépliant constitue un résumé qui ne donne pas tous les renseignements pertinents sur Hydroxyurea. Pour toute question au sujet de ce médicament, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

DONNÉES DE BASE SUR CE MÉDICAMENT

Raisons de prendre ce médicament :

Hydroxyurea (hydroxyurée) est utilisé dans le traitement du cancer de la tête et du cou (à l'exclusion des lèvres) en association avec la radiothérapie, ainsi que dans le traitement du cancer de la peau et d'un type de cancer du sang (leucémie myéloïde chronique résistante).

Effets de ce médicament :

Hydroxyurea semble entraver la croissance des cellules cancéreuses en empêchant leur division.

Circonstances où il est déconseillé d'utiliser ce médicament :

Ne prenez pas Hydroxyurea si :

- vous avez des problèmes au niveau de votre moelle osseuse (faible numération globulaire signifiant par exemple une anémie grave);
- vous êtes hypersensible ou allergique à l'hydroxyurée ou à l'un des ingrédients de ce médicament (voir <<Ingrédients non médicinaux>> ci-dessous). Si vous pensez que vous avez eu une réaction allergique à l'un ou l'autre de ces ingrédients, informez-en votre médecin.

Ingrédient médicinal :

Hydroxyurée.

Principaux ingrédients non médicinaux :

Dioxyde de silice colloïdal, stéarate de magnésium, D & C rouge no. 28, AD & C bleu no. 1, AD & C rouge no. 40, D & C jaune no. 10, dioxyde de titane, gélatine, noir SW-9008/SW-9009.

Présentations :

Hydroxyurea est présenté sous forme de capsules renfermant 500 mg d'hydroxyurée.

MISE EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Consultez votre médecin ou votre pharmacien AVANT de prendre Hydroxyurea si :

- **vous souffrez d'une atteinte rénale**, car le médecin pourrait devoir adapter la dose Hydroxyurea.
- **vous allaitez**. Hydroxyurea peut être éliminé dans le lait maternel et être nocif pour votre bébé. Si vous prenez Hydroxyurea, vous ne devez pas allaiter votre enfant au sein.
- **vous présentez une faible numération globulaire ou souffrez d'anémie**.
- **vous avez déjà suivi une radiothérapie**, car vous êtes exposé à un risque plus élevé de rougeur de la peau si on vous administre Hydroxyurea en association avec la radiothérapie.
- **vous êtes enceinte ou vous prévoyez le devenir**. Hydroxyurea administré à une femme enceinte peut être nocif pour le fœtus. Les femmes devraient éviter de tomber enceinte lorsqu'elles reçoivent un traitement par Hydroxyurea.
- **vous êtes un homme et vous envisagez avoir un enfant avec votre partenaire**. Hydroxyurea peut entraîner une absence de spermatozoïdes dans le sperme ou une diminution de la quantité de spermatozoïdes dans le sperme (ces effets sont parfois réversibles) et endommager l'ADN des spermatozoïdes. Par conséquent, vous devez vous renseigner sur la possibilité de conserver votre sperme avant le traitement par Hydroxyurea et utiliser une méthode de contraception sûre durant le traitement et pendant au moins un an après la fin du traitement.
- **vous êtes séropositif ou atteint du sida et vous suivez déjà un traitement**, car cela peut augmenter votre risque de manifester une pancréatite (inflammation du pancréas) et des troubles hépatiques (foie).
- vous avez reçu récemment un vaccin ou vous devez en recevoir un. Les patients qui prennent Hydroxyurea ne doivent pas recevoir de vaccins à virus vivant.
- vous recevez un traitement par l'interféron. L'inflammation des vaisseaux sanguins de la peau, qui entraîne parfois la formation d'ulcères ou même la mort des vaisseaux sanguins atteints, a été signalée principalement chez les patients ayant déjà reçu ou recevant un traitement par l'interféron.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Vous devez informer votre médecin de tous les problèmes de santé que vous avez (maladies ou autre atteintes) et lui indiquer tous les médicaments que vous prenez, notamment les médicaments vendus sur ordonnance, les médicaments en vente libre et les suppléments à base d'herbes médicinales et/ou les produits naturels.

L'utilisation concomitante de l'hydroxyurée et d'autres agents myélobédresseurs ou de la radiothérapie peut augmenter le risque de dépression médullaire ou d'autres réactions indésirables.

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

Pendant que vous prenez ce médicament, le médecin pourrait vous recommander de boire beaucoup de liquides pour que vous produisiez une plus grande quantité d'urine, ce qui favorisera la prévention de problèmes rénaux et le bon fonctionnement de vos reins.

Posologie habituelle :

La dose Hydroxyurea sera différente selon les patients. La dose qui est utilisée peut dépendre d'un certain nombre de facteurs, incluant le médicament qui est utilisé, votre poids et la prise ou non d'autres médicaments. Il est important que vous respectiez les consignes que votre médecin vous a données.

Selon votre état, on pourrait vous administrer la dose habituelle de 80 mg/kg ou de 20 à 30 mg/kg, par voie orale. La dose et la fréquence varieront selon l'évolution de votre maladie. Veuillez suivre les consignes fournies par votre médecin.

Surdose :

En case de surdosage, communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé, l'urgence d'un centre hospitalier ou le centre antipoison de votre région, même en l'absence de symptômes.

Dose oubliée :

Si vous avez oublié de prendre une dose de ce médicament, veuillez en informer votre médecin.

EFFETS SECONDAIRES ET MESURES À PRENDRE

En plus des effets souhaités, les médicaments tels que l'hydroxyurée peuvent parfois entraîner des effets indésirables comme des maladies touchant le sang et d'autres effets indésirables.

Les renseignements ci-dessous décrivent les effets secondaires les plus importants que vous devriez connaître. Il ne s'agit pas ici d'une liste exhaustive de tous les effets secondaires du médicament. Signalez à votre médecin tout symptôme inhabituel.

Contactez votre médecin si l'un ou l'autre des effets secondaires suivants se manifeste :

- inflammation à l'intérieur ou autour de la bouche;
- perte d'appétit;
- nausées et vomissements;
- diarrhée et constipation;
- inflammation des vaisseaux sanguins de la peau, entraînant parfois la formation d'ulcères ou la mort des vaisseaux sanguins, qui a été signalée principalement chez les patients ayant déjà reçu ou recevant un traitement par l'interféron;
- rash, rougeur et ulcération au niveau du visage, de la peau ou des membres. Tout changement de la peau ou des ongles.

Arrêtez de prendre le médicament et consultez votre médecin si l'un ou l'autre des effets secondaires suivants se manifeste :

- démangeaisons, jaunissement de la peau et des yeux;
- urine foncée.

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE

Symptôme / effet	Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et sollicitez immédiatement des soins médicaux d'urgence
	Seulement pour les effets secondaires graves	Dans tous les cas	
Fréquent	Ulcères ou aphtes buccaux (inflammation à l'intérieur ou autour de la bouche)	X	
	Nausées et vomissements	X	
	Diarrhée et constipation	X	
	Urine foncée		X
	Démangeaisons, jaunissement de la peau et des yeux;		X
Peu fréquent	Perte d'appétit	X	
	Somnolence, maux de tête et étourdissements	X	
	Désorientation, hallucinations et convulsions		X
Rare	Rougeur de la peau, ulcérations et/ou aphtes si vous avez déjà reçu ou recevez un traitement par l'interféron.		X

Cette liste d'effets secondaires n'est pas exhaustive. Pour tout effet inattendu ressenti lors de la prise Hydroxyurea, veuillez communiquer avec votre médecin ou votre pharmacien.

CONSERVATION

Conservez Hydroxyurea à la température ambiante (de 15°C - 30°C). Protégez de la chaleur et de l'humidité.

SIGNALEMENT DES EFFETS SECONDAIRES

Vous pouvez contribuer à l'amélioration de l'utilisation sécuritaire des produits de santé pour les Canadiens en signalant tout effet secondaire grave ou imprévu à Santé Canada. Votre déclaration peut nous permettre d'identifier des nouveaux effets secondaires et de changer les renseignements liés à l'innocuité des produits.

3 façons de signaler :

- Faire une déclaration en ligne au MedEffet (<http://hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/index-fra.php>);
- Téléphoner au numéro sans frais 1-866-234-2345; ou
- Envoyer un formulaire de déclaration des effets secondaires du consommateur par télécopieur ou par la poste :
 - Numéro de télécopieur sans frais 1-866-678-6789
 - Adresse postale :
Programme Canada Vigilance
Santé Canada
Indice de l'adresse : 0701E
Ottawa (Ontario)
K1A 0K9

Des étiquettes d'adresse prépayées et le formulaire sont disponibles au MedEffet (<http://hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/index-fra.php>).

REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

On peut obtenir la monographie de produit, rédigée pour les professionnels de la santé, en communiquant avec le promoteur, Sanis Health Inc., at: 1-866-236-4076, ou par courriel, à quality@sanis.com.

Ce dépliant a été préparé par Sanis Health Inc., Dieppe, New Brunswick, EIA IP2.

Date de révision: Le 4 mai 2015