

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

Pr **MYLAN-HYDROXYUREA**

Capsules d'hydroxyurée

Capsules à 500 mg, orale

USP

Agent antinéoplasique

Mylan Pharmaceuticals ULC  
85 Advance Road  
Etobicoke, Ontario  
M8Z 2S6  
Canada

Date d'approbation initiale :  
17 octobre 2000

Date de révision :  
04 avril 2023

Numéro de contrôle de la présentation : 268902

## RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE

1 Indications	04/2023
7 Mises en garde et précautions, Cancérogénèse et mutagenèse	04/2023
7 Mises en garde et précautions, Système hématologique	04/2023
7 Mises en garde et précautions, Santé reproductive : Potentiel des femmes et des hommes	04/2023

## TABLE DES MATIÈRES

Les sections ou sous-sections qui ne sont pas pertinentes au moment de l'autorisation ne sont pas énumérées.

<b>RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE</b> .....	<b>2</b>
<b>TABLE DES MATIÈRES</b> .....	<b>2</b>
<b>PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ</b> .....	<b>4</b>
<b>1 INDICATIONS</b> .....	<b>4</b>
1.1 Enfants .....	4
1.2 Personnes âgées .....	4
<b>2 CONTRE-INDICATIONS</b> .....	<b>4</b>
<b>4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION</b> .....	<b>4</b>
4.1 Considérations posologiques .....	4
4.2 Dose recommandée et modification posologique .....	4
4.3 Administration .....	6
4.4 Dose oubliée .....	6
<b>5 SURDOSAGE</b> .....	<b>6</b>
<b>6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE</b> .....	<b>7</b>
<b>7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS</b> .....	<b>7</b>
7.1 Populations particulières .....	10
7.1.1 Femmes enceintes .....	10
7.1.2 Allaitement.....	10
7.1.3 Enfants .....	10
7.1.4 Personnes âgées.....	10
<b>8 EFFETS INDÉSIRABLES</b> .....	<b>11</b>
8.1 Aperçu des effets indésirables .....	11
8.2 Effets indésirables observés dans les essais cliniques .....	11

8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché .....	11
<b>9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES .....</b>	<b>12</b>
9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses .....	12
9.4 Interactions médicament-médicament.....	13
9.5 Interactions médicament-aliment.....	13
9.6 Interactions médicament-plante médicinale .....	13
9.7 Interactions médicament-tests de laboratoire.....	13
<b>10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE .....</b>	<b>13</b>
10.1 Mode d'action .....	13
10.3 Pharmacocinétique .....	13
<b>11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT .....</b>	<b>15</b>
<b>12 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION .....</b>	<b>15</b>
<b>PARTIE II : INFORMATION SCIENTIFIQUE .....</b>	<b>16</b>
<b>13 INFORMATION PHARMACEUTIQUE .....</b>	<b>16</b>
<b>14 ESSAIS CLINIQUES .....</b>	<b>17</b>
14.3 Études de biodisponibilité comparatives.....	17
<b>15 MICROBIOLOGIE.....</b>	<b>18</b>
<b>16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE.....</b>	<b>18</b>
<b>17 MONOGRAPHIES DE PRODUIT DE SOUTIEN .....</b>	<b>20</b>
<b>RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT À L'ATTENTION DU PATIENT .....</b>	<b>21</b>

## **PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ**

### **1 INDICATIONS**

MYLAN-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 leucémie myéloïde chronique résistante.

#### **1.1 Enfants**

**Enfants (< 18 ans) :** Santé Canada ne dispose d'aucune donnée; par conséquent, l'indication d'utilisation dans la population pédiatrique n'est pas autorisée par Santé Canada.

#### **1.2 Personnes âgées**

**Personnes âgées :** Les données en vertu desquelles l'indication a été approuvée à l'origine ne sont pas disponibles; par conséquent, on ignore si l'utilisation dans la population gériatrique est associée à des différences en matière d'innocuité ou d'efficacité.

### **2 CONTRE-INDICATIONS**

- MYLAN-HYDROXYUREA est contre-indiqué chez les patients qui présentent une hypersensibilité au médicament, à un ingrédient de la formulation, y compris à un ingrédient non médicinal, ou à un composant du contenant. Pour obtenir la liste complète des ingrédients, veuillez consulter la section [6, « FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE »](#).
- MYLAN-HYDROXYUREA est contre-indiqué chez les patients présentant une dépression médullaire osseuse marquée, comme la leucopénie (< 2 500 leucocytes/mm<sup>3</sup>), la thrombocytopénie (< 100 000/mm<sup>3</sup>) ou l'anémie grave.

### **4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**

#### **4.1 Considérations posologiques**

- Il faut administrer MYLAN-HYDROXYUREA sous la supervision d'un professionnel de la santé adéquatement formé.
- Il faut recommander au patient de maintenir un apport hydrique suffisant.

#### **4.2 Dose recommandée et modification posologique**

Épithélioma spinocellulaire (épidermoïde) primaire de la tête et du cou

*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 MYLAN-HYDROXYUREA 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 myéloïde chronique résistante

#### *Traitement continu*

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

Il faut compter six semaines pour évaluer l'efficacité de MYLAN-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 globules blancs chute au-dessous de 2500 cellules/mm<sup>3</sup> ou si le nombre de plaquettes est inférieur à 100 000 cellules/mm<sup>3</sup>. 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 MYLAN-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 MYLAN-HYDROXYUREA.

#### *Traitement concomitant*

L'administration concomitante de MYLAN-HYDROXYUREA avec d'autres agents myélodépresseurs peut dicter une adaptation de la posologie.

MYLAN-HYDROXYUREA devrait être administré avec prudence aux patients qui ont reçu récemment une radiothérapie massive ou une chimiothérapie avec d'autres agents cytotoxiques (veuillez consulter la section [7 « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système hématologique »](#) et [8.5 « Effets indésirables observés après la mise en marché »](#)).

On peut habituellement soulager la douleur ou la gêne causées par l'inflammation des muqueuses sur la surface irradiée (mucosité) 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 MYLAN-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 MYLAN-HYDROXYUREA.

### **Populations particulières**

#### *Insuffisance rénale :*

Il n'existe aucune donnée dictant des recommandations précises quant à l'adaptation posologique chez

les patients souffrant d'insuffisance hépatique. Étant donné que les reins constituent une voie d'élimination, on devrait envisager de réduire la dose chez cette population (veuillez consulter la section [10.3 « Pharmacocinétique »](#)). 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.

#### *Patients pédiatriques (moins de 18 ans) :*

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. Santé Canada n'a pas autorisé d'indication d'utilisation dans la population pédiatrique.

#### *Personnes âgées*

Il faudrait éventuellement réduire le schéma posologique dans le cas des personnes âgées (veuillez consulter la section [7 « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS »](#)).

### **4.3 Administration**

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. 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.

### **4.4 Dose oubliée**

Il faut recommander au patient de consulter le médecin s'il saute une dose.

## **5 SURDOSAGE**

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.

Pour la prise en charge d'un cas présumé de surdosage du médicament, veuillez communiquer avec le centre antipoison de votre région.

## 6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE

Tableau 1 – Formes posologiques, concentrations, composition et emballage

Voie d'administration	Forme posologique / concentration /composition	Ingrédients non médicinaux
Voie orale	capsule à 500 mg	Noir SW-9008/SW-9009, dioxyde de silice colloïdal, D&C rouge no. 28, D&C jaune no. 10, AD&C bleu no. 1, AD&C rouge no. 40, gélatine, stéarate de magnésium, dioxyde de titane.

### Description

MYLAN-HYDROXYUREA est présenté sous forme de capsules de gélatine dure avec un corps opaque rose et une coiffe opaque verte. Le corps a "HU 500" et le capuchon a "G", tous deux imprimés en noir. Fourni en flacons de 100 capsules.

## 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

### Généralités

Fièvre d'origine médicamenteuse : Une fièvre élevée ( $\geq 39$  °C) pouvant mener à une hospitalisation a été signalée, dans certains cas en concomitance avec des symptômes gastro- intestinaux, pulmonaires, musculosquelettiques, hépatobiliaires, dermatologiques ou cardiovasculaires. Ces symptômes se sont habituellement manifestés au cours des six premières semaines suivant le début du traitement et se sont rapidement estompés après l'arrêt du traitement par l'hydroxyurée. Lorsque le traitement était réinstauré, la fièvre réapparaissait dans les 24 heures.

Syndrome de lyse tumorale : Des cas de syndrome de lyse tumorale ont été signalés chez des patients traités par hydroxyurée. Les patients qui présentent un risque de syndrome de lyse tumorale sont ceux dont le volume tumoral est élevé avant le traitement. Surveiller étroitement les patients et prendre les précautions nécessaires.

### Cancérogenèse et mutagenèse

L'hydroxyurée est un agent génotoxique sans équivoque et un agent carcinogène trans- espèces présumé qui laisse prévoir un risque carcinogénique pour l'humain. On a signalé une leucémie secondaire chez les patients atteints de maladies myéloprolifératives — comme la polycythémie vraie et la thrombocytopenie — 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.

Il faut conseiller aux patients de protéger leur peau de l'exposition au soleil, de procéder à une auto-inspection de la peau et de se prêter à un dépistage des tumeurs malignes secondaires lors des visites de suivi de routine.

### Conduite de véhicules et utilisation 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 MYLAN-HYDROXYUREA peut entraîner la somnolence et d'autres effets neurologiques (veuillez consulter la section [8.5 « Effets indésirables observés après la mise sur le marché, Système nerveux »](#)), les patients peuvent connaître une perte de vigilance. Les patients qui doivent conduire une automobile ou faire fonctionner des machines potentiellement dangereuses.

### **Système hématologique**

On ne doit pas amorcer le traitement avec MYLAN-HYDROXYUREA en présence de dépression médullaire osseuse (veuillez consulter la section [2 « 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 hydroxyurée. La dépression médullaire osseuse se manifeste plus fréquemment chez les patients qui ont déjà reçu une radiothérapie ou des agents antinéoplasiques cytotoxiques. Dans de tels cas, MYLAN-HYDROXYUREA doit être administré avec prudence.

Des cas graves d'anémie hémolytique ont été signalés chez des patients traités par hydroxyurée pour des maladies myéloprolifératives (veuillez consulter la section [8.5 « Effets indésirables observés après la mise en marché »](#)). Les patients qui développent une anémie persistante doivent avoir des analyses de laboratoire pour détecter l'hémolyse. En cas de diagnostic confirmé d'anémie hémolytique, l'administration de MYLAN-HYDROXYUREA doit être cessée.

On doit corriger l'anémie grave avant d'amorcer le traitement par MYLAN-HYDROXYUREA.

Anomalies érythrocytaires : On note souvent, au début d'un traitement avec hydroxyurée, 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 MYLAN-HYDROXYUREA, les patients ayant reçu une radiothérapie par le passé peuvent manifester une exacerbation de l'érythème induit par les rayons.

### **Hépatique/biliaire/pancréatique**

Des cas d'hépatite et de cholestase ont été signalés fréquemment chez les patients traités par 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 MYLAN-HYDROXYUREA (veuillez consulter la section [8 « EFFETS 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 virus de l'immunodéficience humaine (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. On devrait éviter l'emploi de cette association.

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.

### **Immunitaire**

L'administration concomitante de MYLAN-HYDROXYUREA et d'un vaccin à virus vivant peut potentialiser la réplication du virus contenu dans le vaccin, car MYLAN-HYDROXYUREA peut inhiber les mécanismes de défense normaux. L'administration d'un vaccin à virus vivant à un patient prenant MYLAN-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 (veuillez consulter la section [9.2 « Aperçu des interactions médicamenteuses »](#)).

### **Système nerveux**

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 (veuillez consulter la section [8.5 « Effets indésirables observés après la mise en marché, Système nerveux »](#)).

### **Système rénal**

On devrait administrer avec précaution MYLAN-HYDROXYUREA aux patients atteints d'un dysfonctionnement rénal (veuillez consulter la section [4.2 « Dose recommandée et modification posologique »](#) et [10.3 « Pharmacocinétique »](#)).

### **Santé reproductive : Potentiel des femmes et des hommes**

- **Fertilité**

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.

Il faut conseiller aux patientes (femmes) en âge de procréer d'utiliser une méthode contraceptive efficace pendant le traitement et pendant au moins 6 mois après le traitement.

- **Risque tératogène**

Les études menées chez les animaux ont montré que les effets de l'exposition prénatale à l'hydroxyurée incluaient 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 (veuillez consulter la section [16 « TOXICOLOGIE NON CLINIQUE »](#)). Il faut conseiller aux femmes en âge de procréer d'éviter la grossesse pendant la durée du traitement par MYLAN-HYDROXYUREA.

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. MYLAN-HYDROXYUREA ne doit pas être utilisé chez les hommes envisageant de concevoir un enfant.

## **Système respiratoire**

Des cas de maladie pulmonaire interstitielle, y compris de fibrose pulmonaire, d'infiltration pulmonaire, de pneumonite et d'alvéolite/alvéolite allergique (dont certains ont été mortels), ont été signalés chez des patients traités par l'hydroxyurée pour une néoplasie myéloproliférative. Les patients qui présentent une pyrexie, de la toux, une dyspnée ou d'autres symptômes respiratoires doivent être suivis, examinés et traités rigoureusement. Arrêter sans tarder l'hydroxyurée et traiter les événements pulmonaires à l'aide de corticostéroïdes (veuillez consulter la section [8.5 « Effets indésirables observés après la mise en marché, Système respiratoire »](#)).

## **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. 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 (veuillez consulter la section [8.5 « Effets indésirables après la mise en marché, Système dermatologique »](#)).

## **7.1 Populations particulières**

### **7.1.1 Femmes enceintes**

Hydroxyurée peut causer des lésions au fœtus lorsqu'il est administré à des femmes enceintes. On n'a mené aucune étude appropriée et bien contrôlée chez les femmes enceintes. Les études menées chez les animaux ont montré que les effets de l'exposition prénatale à l'hydroxyurée est associée à des anomalies du développement (veuillez consulter la section [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE](#)). Si MYLAN-HYDROXYUREA est utilisé pendant la grossesse ou si la patiente tombe enceinte pendant le traitement par MYLAN-HYDROXYUREA, la patiente doit être informée du danger potentiel pour le fœtus.

### **7.1.2 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 hydroxyurée.

### **7.1.3 Enfants**

**Enfants (< 18 ans) :** On n'a pas établi l'innocuité et l'efficacité de cet agent chez les enfants. Santé Canada ne dispose d'aucune donnée; par conséquent, l'indication d'utilisation dans la population pédiatrique n'est pas autorisée par Santé Canada.

### **7.1.4 Personnes âgées**

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

## **8 EFFETS INDÉSIRABLES**

### **8.1 Aperçu des effets indésirables**

Les données en vertu desquelles l'indication a été initialement approuvée ne sont pas disponibles.

### **8.2 Effets indésirables observés dans les essais cliniques**

Les données en vertu desquelles l'indication a été initialement approuvée ne sont pas disponibles.

### **8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché**

#### Système hématologique

Dépression médullaire (leucopénie, anémie et, parfois, thrombocytopénie), anémie hémolytique (veuillez consulter la section [7 « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système hématologique »](#)).

#### Système gastro-intestinal

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

#### Système dermatologique

Éruption cutanée maculopapulaire, érythème facial, érythème périphérique, ulcérations cutanées, lupus érythémateux cutané et changements cutanés s'apparentant à la dermatomyosite. Des cas de pigmentation des ongles (mélanonychie) ont été observés chez certains patients. Après plusieurs années de traitement d'entretien quotidien par hydroxyurée, on a observé chez certains patients une hyperpigmentation, un érythème, une atrophie de la peau et des ongles, une desquamation, des papules violettes et une alopecie. De rares cas de cancer de la peau ont été signalés.

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 un interféron (veuillez consulter la section [7 « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Peau »](#)).

#### 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.

#### Système rénal

Élévation des taux sériques d'acide urique, d'azote uréique sanguin (AUS) et de créatinine; rares cas de dysurie. On a signalé une rétention anormale du test de la bromsulfaléine.

#### Système hépatique

Des cas d'hépatite et de cholestase ont été signalés fréquemment chez les patients traités par MYLAN-HYDROXYUREA; 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 MYLAN-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.

#### Troubles musculosquelettiques et du tissu conjonctif

Lupus érythémateux systémique.

#### Système respiratoire

Maladie pulmonaire interstitielle, pneumonite, alvéolite, alvéolite allergique, toux.

#### Autres

Fièvre, frissons, malaises, asthénie, azoospermie, oligospermie syndrome de lyse tumorale 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/mm<sup>3</sup> (veuillez consulter la section [7 « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hépatique/biliaire/pancréatique »](#)).

#### Association d'hydroxyurée et d'une radiothérapie

Les réactions indésirables observées lors de l'administration concomitante d'hydroxyurée et d'une radiothérapie ont été similaires à celles signalées lors de l'utilisation d'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 d'hydroxyurée et de radiothérapie manifesteront une leucopénie. La diminution du nombre de plaquettes (< 100 000 cellules/mm<sup>3</sup>), rarement signalée, s'est manifestée habituellement en présence d'une leucopénie marquée. Hydroxyurée peut potentialiser certaines réactions indésirables entraînées habituellement par la radiothérapie administrée en monothérapie, telles les douleurs gastriques et l'inflammation des muqueuses (mucosite).

## **9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**

### **9.2 Aperçu des 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 (veuillez consulter la section [7 « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, système hématologique »](#) et [8.5 « Effets indésirables observés après la mise en marché, Système hématologique »](#)).

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 MYLAN-

HYDROXYUREA (veuillez consulter la section [7 « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Immunitaire »](#)).

#### 9.4 Interactions médicament-médicament

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

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.

#### 9.5 Interactions médicament-aliment

Aucune interaction avec les aliments n'a été établie.

#### 9.6 Interactions médicament-plante médicinale

Aucune interaction avec des produits à base de plantes médicinales n'a été établie.

#### 9.7 Interactions médicament-tests de laboratoire

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.

## 10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

### 10.1 Mode d'action

Néoplasies : On ne peut pas décrire pour le moment le mécanisme d'action précis par lequel l'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.

### 10.3 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 (ASC) disproportionnellement plus grandes. On ne dispose d'aucune donnée quant à l'effet des aliments sur l'absorption de l'hydroxyurée.

## 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 et états pathologiques particuliers

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

- **Insuffisance hépatique**

Aucune donnée n'appuie la mise en place des lignes directrices spécifiques concernant l'adaptation posologique chez les insuffisants hépatiques.

- **Insuffisance rénale**

Étant donné que les reins constituent une voie d'élimination, on devrait envisager de réduire la dose chez cette population. 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 [Clcr] > 80 mL/min) ou une insuffisance rénale légère (Clcr de 50 à 80 mL/min) ou grave (Clcr < 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 (veuillez consulter la section [7 « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système rénal »](#) et [4 « POSOLOGIE ET ADMINISTRATION »](#)).

## **11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT**

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

## **12 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION**

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 MYLAN-HYDROXYUREA ne devraient pas s'y exposer. Pour diminuer le risque d'exposition, il faut porter des gants jetables lorsqu'on manipule MYLAN-HYDROXYUREA ou les flacons renfermant MYLAN-HYDROXYUREA. Toute personne devrait se laver les mains avant de manipuler les capsules et les flacons de MYLAN-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. MYLAN-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 MYLAN-HYDROXYUREA, que ce soit dans les cliniques, les pharmacies, les entrepôts ou à domicile, ou lorsqu'on déballe le médicament 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 traitement 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.

## PARTIE II : INFORMATION SCIENTIFIQUE

### 13 INFORMATION PHARMACEUTIQUE

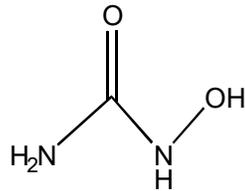
#### Substance médicamenteuse

Nom propre : Hydroxyurée

Nom chimique : N-hydroxyurée

Formule empirique et poids moléculaire :  $\text{CH}_4\text{N}_2\text{O}_2$  76,05 g/mol

Formule développée :



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

## 14 ESSAIS CLINIQUES

Les données en vertu desquelles l'indication a été approuvée à l'origine ne sont pas disponibles.

### 14.3 Études de biodisponibilité comparatives

Une étude de type croisé, à dose unique (1 x 500 mg) par voie orale et à répartition aléatoire, comportant deux traitements et deux périodes, a été menée en insu auprès de sujets adultes de sexe masculin, en santé et à jeun, dans le but de comparer la biodisponibilité des capsules MYLAN-HYDROXYUREA à 500 mg (Mylan Pharmaceuticals ULC) à celle des capsules HYDREA® à 500 mg (Squibb Canada Inc.). Les données de biodisponibilité comparative, provenant des 22 sujets inclus dans l'analyse statistique, sont présentées dans le tableau suivant :

**TABLEAU RÉSUMANT DE L'ÉTUDE DE BIODISPONIBILITÉ COMPARATIVE**

Hydroxyurée (1 x 500 mg) Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (% CV)				
Paramètre	Test <sup>1</sup>	Référence <sup>2</sup>	% Rapport des moyennes géométriques	Intervalle de confiance à 90 %
ASC <sub>T</sub> (mcg.h/mL)	38,44 39,97 (35,5)	37,01 38,54 (33,9)	104	98,7 - 109,4
ASC <sub>I</sub> (mcg.h/mL)	40,60 41,70 (32,0)	40,20 41,78 (33,0)	101	97,8 - 104,3
C <sub>max</sub> (mcg/ml)	11,82 12,24 (34,7)	10,57 11,07 (38,5)	112	90,2 - 107,7
T <sub>max</sub> <sup>3</sup> (h)	0,55 (67,2)	0,62 (28,1)		
T <sub>1/2</sub> <sup>3</sup> (h)	3,13 (12,0)	3,28 (13,5)		

<sup>1</sup> MYLAN-HYDROXYUREA (hydroxyurée) capsules, 500 mg (Mylan Pharmaceuticals ULC)

<sup>2</sup> HYDREA® (hydroxyurée) capsules, 500 mg (Squibb Canada Inc.)

<sup>3</sup> Exprimé comme moyenne arithmétique (% CV) uniquement

Une étude de type croisé, à dose unique (1 x 500 mg) par voie orale et à répartition aléatoire, comportant deux traitements et deux périodes, a été menée en insu auprès de sujets adultes de sexe masculin, en santé et non à jeun, dans le but de comparer la biodisponibilité des capsules MYLAN-HYDROXYUREA à 500 mg (Mylan Pharmaceuticals ULC) à celle des capsules HYDREA® à 500 mg (Squibb Canada Inc.). Les données de biodisponibilité comparative, provenant des 32 sujets inclus dans l'analyse statistique, sont présentées dans le tableau suivant :

**TABLEAU RÉSUMANT DE L'ÉTUDE DE BIODISPONIBILITÉ COMPARATIVE**

Hydroxyurée (1 x 500 mg) Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (% CV)				
Paramètre	Test <sup>1</sup>	Référence <sup>2</sup>	% Rapport des moyennes géométriques	Intervalle de confiance à 90 %
ASC <sub>T</sub> (mcg.h/mL)	42,15 42,76 (17,3)	41,93 42,48 (16,5)	101	97,1 - 104,1
ASC <sub>i</sub> (mcg.h/mL)	45,48 46,04 (16,1)	45,62 46,13 (15,3)	100	96,8 - 102,7
C <sub>max</sub> (mcg/ml)	7,80 7,91 (17,6)	7,72 7,82 (15,8)	101	95,4 - 106,8
T <sub>max</sub> <sup>3</sup> (h)	2,14 (38,1)	2,17 (36,1)		
T <sub>1/2</sub> <sup>3</sup> (h)	3,40 (16,6)	3,35 (16,5)		

<sup>1</sup> MYLAN-HYDROXYUREA (hydroxyurée) capsules, 500 mg (Mylan Pharmaceuticals ULC)

<sup>2</sup> HYDREA® (hydroxyurée) capsules, 500 mg (Squibb Canada Inc.)

<sup>3</sup> Exprimé comme moyenne arithmétique (% CV) uniquement

**15 MICROBIOLOGIE**

Aucune information microbiologique n'est requise pour ce médicament.

**16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE**

**Toxicologie générale :**

Toxicité aiguë

Espèces	Sexe	Préparation	Voie d'administration	DL <sub>50</sub> (g/kg)
Souris	M	10 % dans de l'eau	voie orale	7,3
Souris	M/F	10 % dans de l'eau	voie orale	50
Souris	M	10 % dans de l'eau	voie intrapéritonéale	7,3
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	5,8
Rats	M	10 % dans un soluté	voie intraveineuse	4,7
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 spermatogénèse. 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 hémossidérose 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.

### **Toxicologie pour la reproduction et le développement :**

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 Fo en raison de l'aspermatozoogénèse. Chez les rates de la génération Fo, 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.

L'hydroxyurée s'est avérée un agent tératogène 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 études menées chez les animaux ont montré que les effets de l'exposition prénatale à l'hydroxyurée incluaient 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.

## **17 MONOGRAPHIES DE PRODUIT DE SOUTIEN**

1. HYDREA® (capsule, 500 mg), Numéro de contrôle de la présentation 268319, Monographie de Produit, CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH. (04 novembre 2022)

## RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT À L'ATTENTION DU PATIENT

### LISEZ CECI POUR UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT

#### Pr **MYLAN-HYDROXYUREA**

#### **Capsules d'hydroxyurée**

Lisez attentivement ce qui suit avant de commencer à prendre **MYLAN-HYDROXYUREA** et lors de chaque renouvellement de prescription. Ce feuillet est un résumé et ne couvre pas tout ce qui a trait à ce médicament. Discutez de votre problème de santé et de votre traitement avec votre professionnel de la santé et demandez-lui s'il possède de nouveaux renseignements au sujet de **MYLAN-HYDROXYUREA**.

#### **Pour quoi MYLAN-HYDROXYUREA est-il utilisé?**

MYLAN-HYDROXYUREA est utilisé en association avec la radiation pour traiter le cancer de la tête et du cou, excluant les lèvres. Il est également utilisé pour traiter un type de cancer du sang qui ne répond plus aux traitements antérieurs. Ce type de cancer est appelé leucémie myélocytaire chronique résistante.

#### **Comment MYLAN-HYDROXYUREA agit-il?**

MYLAN-HYDROXYUREA semble interférer avec la croissance des cellules cancéreuses en les empêchant de se diviser.

#### **Quels sont les ingrédients de MYLAN-HYDROXYUREA?**

Ingrédient médicinal : Hydroxyurée.

Ingrédients non médicinaux : Noir SW-9008/SW-9009, dioxyde de silice colloïdal, D&C rouge no. 28, D&C jaune no. 10, AD&C bleu no. 1, AD&C rouge no. 40, gélatine, stéarate de magnésium, dioxyde de titane.

#### **MYLAN-HYDROXYUREA est offert sous les formes posologiques qui suivent :**

Capsules de 500 mg d'hydroxyurée

#### **Ne prenez pas MYLAN-HYDROXYUREA si :**

- vous avez des problèmes avec votre moelle osseuse (faible numération globulaire, anémie grave).
- vous êtes allergique à l'hydroxyurée ou à tout autre composant de ce médicament.

**Afin de réduire la possibilité d'effets secondaires et pour assurer la bonne utilisation du médicament, consultez votre professionnel de la santé avant de prendre MYLAN-HYDROXYUREA. Discutez de votre état de santé ou de tout problème de santé que vous pourriez avoir, y compris si vous :**

- avez des problèmes aux reins. La raison en est que la dose de MYLAN-HYDROXYUREA pourrait devoir être ajustée.
- avez reçu une radiothérapie. La raison en est que votre risque de développer une rougeur de la peau est plus élevé si MYLAN-HYDROXYUREA est utilisé en association avec une radiothérapie.
- êtes infecté par le VIH/SIDA et recevez un traitement. Cela peut augmenter vos chances de développer :
  - une pancréatite (inflammation du pancréas) et des problèmes hépatiques, ou
  - une neuropathie périphérique (picotements dans vos mains et vos pieds).

- avez récemment reçu ou prévoyez recevoir un vaccin. Les patients prenant MYLAN-HYDROXYUREA ne doivent pas recevoir de vaccins vivants.
- recevez un traitement à l'interféron. Une inflammation des vaisseaux sanguins de la peau causant parfois des ulcères ou la mort des vaisseaux sanguins a été signalée. Cela est plus fréquent chez les patients qui ont reçu ou reçoivent également un traitement à l'interféron.

#### **Autres mises en garde que vous devez connaître :**

**Fièvre élevée :** Prévenez immédiatement votre médecin si vous faites une forte fièvre ( $\geq 39$  °C) dans les 6 semaines suivant la prise de MYLAN-HYDROXYUREA. La fièvre élevée peut parfois être accompagnée de problèmes d'estomac, de poumons, de muscles, de foie, de peau ou de cœur.

**Résultats anormaux aux analyses :** MYLAN-HYDROXYUREA peut causer des résultats anormaux aux analyses sanguines. Votre médecin décidera quand effectuer des analyses de sang. Votre médecin interprétera les résultats.

**Syndrome de lyse tumorale (SLT) :** Cet effet secondaire peut être causé par MYLAN-HYDROXYUREA. Il s'agit d'une complication de la dégradation des cellules cancéreuses. Elle est grave et peut entraîner la mort. Votre médecin vous surveillera pour déceler tout signe de SLT.

**Anémie hémolytique :** Des cas liés à un faible nombre de globules rouges en raison de leur destruction plus rapide par rapport à leur remplacement ont été signalés chez des patients traités par MYLAN-HYDROXYUREA. Des analyses de sang permettront d'examiner cette situation si vous développez une anémie persistante.

**Maladie pulmonaire interstitielle (MPI) :** MYLAN-HYDROXYUREA peut entraîner un groupe de troubles qui provoquent une inflammation ou une cicatrisation du tissu pulmonaire. C'est ce qu'on appelle une maladie pulmonaire interstitielle (MPI). Votre médecin vous surveillera pour déceler tout signe de MPI. Ces symptômes comprennent :

- la fièvre,
- la toux,
- l'essoufflement,
- d'autres symptômes respiratoires.

**Cancer :** L'hydroxyurée, l'ingrédient actif de MYLAN-HYDROXYUREA, peut causer le cancer et endommager le matériel génétique des cellules (ADN). Protégez votre peau de l'exposition au soleil et examinez régulièrement votre peau pour déceler des taches ou des grains de beauté inhabituels.

#### **Grossesse, contraception et allaitement :**

##### **Patientes (femmes) :**

- Si vous êtes enceinte ou prévoyez le devenir, il y a des risques particuliers dont vous devez discuter avec votre médecin.
- Évitez de tomber enceinte pendant que vous prenez MYLAN-HYDROXYUREA. Il pourrait nuire à votre enfant à naître.
- Utilisez des méthodes contraceptives efficaces pendant le traitement par MYLAN-HYDROXYUREA et pendant au moins 6 mois par la suite.

- Si vous tombez enceinte pendant que vous prenez MYLAN-HYDROXYUREA, informez-en immédiatement votre médecin.
- MYLAN-HYDROXYUREA peut passer dans votre lait maternel et nuire à votre bébé. N'allaitez pas pendant que vous prenez MYLAN-HYDROXYUREA.

**Patients de sexe masculin :**

- MYLAN-HYDROXYUREA peut affecter votre fertilité en causant une absence ou un faible nombre de spermatozoïdes dans votre sperme. Ces effets pourraient ou non revenir à la normale. Des dommages au matériel génétique (ADN) de votre sperme sont également possibles.
- Si vous souhaitez avoir un enfant, discutez avec votre médecin de la conservation d'un peu de sperme avant votre traitement par MYLAN-HYDROXYUREA.
- Évitez d'engendrer un enfant pendant le traitement. Utiliser des méthodes de contraception efficaces pendant votre traitement par MYLAN-HYDROXYUREA et pendant au moins un an après votre dernière dose.

**Conduite automobile et utilisation de machinerie lourde :** Jusqu'à ce que vous sachiez comment vous réagissez à MYLAN-HYDROXYUREA, n'effectuez pas des tâches qui peuvent exiger une attention particulière. Ne conduisez pas et n'utilisez pas d'outils ou de machines si vous vous sentez :

- somnolent,
- étourdi,
- faible,
- fatigué.

**Informez votre professionnel de la santé de tous les médicaments que vous prenez, y compris les drogues, vitamines, minéraux, suppléments naturels ou produits de médecine douce.**

**Les produits qui suivent peuvent interagir avec MYLAN-HYDROXYUREA :**

- La cytarabine, un médicament de chimiothérapie utilisé pour traiter certains cancers.
- Les médicaments utilisés pour traiter la goutte.
- Les médicaments qui peuvent affecter votre sang. La raison en est que l'utilisation de MYLAN-HYDROXYUREA en même temps que ces médicaments augmentera votre risque d'effets secondaires, y compris une faible numération globulaire.
- Les vaccins vivants.
- La radiothérapie.

**Comment prendre MYLAN-HYDROXYUREA :**

- Portez **TOUJOURS** des gants jetables lorsque vous manipulez des capsules de MYLAN-HYDROXYUREA et des flacons contenant des capsules de MYLAN-HYDROXYUREA.
- Prenez MYLAN-HYDROXYUREA exactement comme indiqué par votre médecin.
- Avalez les capsules en entier.
- Votre médecin pourrait vous demander de boire plus de liquides pour vous urinez davantage. Cela aidera à prévenir les problèmes rénaux et à assurer le bon fonctionnement de vos reins.
- Si vous ne pouvez pas avaler les capsules de MYLAN-HYDROXYUREA en entier, videz le contenu

des capsules dans un verre d'eau. Buvez-le immédiatement. Une partie du contenu de la capsule pourrait ne pas se dissoudre et flotter à la surface.

- Si une partie du contenu des capsules de MYLAN-HYDROXYUREA se déverse, essuyez-la immédiatement avec une serviette humide jetable.

Dose habituelle chez l'adulte :

La dose habituelle de MYLAN-HYDROXYUREA sera différente pour chaque personne. Votre médecin décidera de la dose appropriée qui vous convient. Votre dose dépendra :

- de ce qu'MYLAN-HYDROXYUREA doit traiter,
- de votre poids,
- du fait que vous prenez d'autres médicaments ou non.

Votre médecin pourrait interrompre, modifier votre dose ou arrêter votre traitement. Cela dépendra de votre maladie, de la façon dont vous vous sentez et du type d'effets secondaires que vous éprouvez.

### **Surdosage :**

Certains des signes d'un surdosage pourraient être les suivants :

- infections de la peau et des muqueuses (à l'intérieur de la bouche, des organes génitaux, des plis cutanés)
- douleur, rougeur, enflure et desquamation de la peau sur la paume des mains et la plante des pieds
- changements de la couleur de la peau
- plaies dans la bouche

Si vous pensez que vous ou une personne dont vous prenez soin avez pris trop de MYLAN-HYDROXYUREA, communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou un centre antipoison régional, même si vous ne présentez pas de symptômes.

### **Dose oubliée :**

Si vous oubliez de prendre une dose de ce médicament, consultez votre médecin.

### **Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à MYLAN-HYDROXYUREA?**

Vous pourriez ressentir des effets secondaires autres que ceux qui figurent dans cette liste lorsque vous prenez MYLAN-HYDROXYUREA. Si vous présentez des effets secondaires qui ne sont pas énumérés ici, informez-en votre professionnel de la santé.

Voici certains des effets secondaires :

- Éruption cutanée, rougeur et ulcération du visage, de la peau ou des extrémités.
- Changements au niveau de la peau ou des ongles.
- Douleurs musculaires et sensation générale de malaise.
- Fatigue

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme/effet	Parlez à votre professionnel de la santé		Arrêter de prendre le médicament et obtenir immédiatement des soins médicaux
	Seulement si grave	Dans tous les cas	
<b>COURANTS</b>			
<b>Stomatite</b> : plaies dans la bouche, rougeur et enflure de la muqueuse de la bouche	√		
<b>Nausées</b> : avoir envie de vomir	√		
<b>Vomissements</b>	√		
<b>Diarrhée</b>	√		
<b>Constipation</b>	√		
<b>Cholestase</b> (diminution de l'écoulement de la bile du foie) : jaunissement (coloration jaune de la peau ou du blanc des yeux), urine foncée, selles de couleur pâle			√
<b>Hépatite</b> (inflammation du foie) : douleur abdominale, fatigue, fièvre, démangeaisons, selles de couleur pâle, difficulté à penser clairement, jaunissement de la peau et des yeux			√
<b>PEU FRÉQUENTS</b>			
<b>Perte d'appétit</b>	√		
<b>Douleur aux articulations</b>		√	
<b>Somnolence</b> : sensation anormale de somnolence ou de fatigue pendant la journée	√		
<b>Maux de tête</b> : douleur et malaise à la tête, au cuir chevelu ou au cou	√		
<b>Étourdissements</b> : sensation d'évanouissement, tremblements, faiblesse ou manque d'équilibre	√		
<b>Désorientation</b> : inaptitude à savoir l'heure, l'endroit ou la personne justes		√	
<b>Convulsions</b> : convulsions, spasmes, tremblements ou crises		√	
<b>Hallucinations</b> : voir ou entendre des choses qui n'existent pas		√	
<b>Problèmes aux reins</b> : nausées, vomissements, fièvre, enflure des extrémités, fatigue, soif, peau sèche, irritabilité, urine foncée, augmentation ou diminution du volume urinaire,		√	

<b>Effets secondaires graves et mesures à prendre</b>			
<b>Symptôme/effet</b>	<b>Parlez à votre professionnel de la santé</b>		<b>Arrêter de prendre le médicament et obtenir immédiatement des soins médicaux</b>
	<b>Seulement si grave</b>	<b>Dans tous les cas</b>	
sang dans l'urine, éruption cutanée, gain de poids (en raison de la rétention liquidienne), perte d'appétit, résultats anormaux aux analyses sanguines, modifications de l'état mental (sommolence, confusion, coma)			
<b>RARES</b>			
<b>Infiltrats pulmonaires diffus/fibrose</b> (lorsque des substances plus épaisses que l'air, comme le pus, le sang ou les protéines, demeurent dans les poumons) : toux sèche douloureuse, fièvre, difficulté à respirer, respiration rapide et superficielle			√
<b>Dyspnée</b> (essoufflement)			√
<b>Syndrome de lyse tumorale</b> (mort soudaine et rapide des cellules cancéreuses en raison du traitement) : nausées, essoufflement, battements cardiaques irréguliers, perturbations du rythme cardiaque, absence d'urine, opacification de l'urine, spasmes ou contractions musculaires, fatigue et/ou douleur articulaire, faiblesse musculaire grave et convulsions. Troubles métaboliques (insuffisance rénale, battements de cœur anormaux) et résultats anormaux aux analyses sanguines en raison d'une dégradation rapide des cellules cancéreuses.			√
<b>Vascularite cutanée</b> (inflammation des vaisseaux sanguins de la peau) : rougeur cutanée/coloration violette, minuscules taches colorées, plaies et/ou ulcères, parfois accompagnés de douleurs articulaires et/ou de fièvre, décès, si vous avez été ou êtes actuellement traité par interféron.		√	
<b>Thrombocytopénie</b> (faible nombre de plaquettes) : ecchymose ou saignement		√	

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme/effet	Parlez à votre professionnel de la santé		Arrêter de prendre le médicament et obtenir immédiatement des soins médicaux
	Seulement si grave	Dans tous les cas	
pendant une période plus longue qu'à l'habitude si vous vous blessez, fatigue et faiblesse			
<b>Cancer de la peau</b> (lorsque les cellules de la peau deviennent cancéreuses) : nodosités cutanées (p. ex. nodules blancs, nacrés), plaques ou plaies ouvertes qui ne guérissent pas dans les semaines qui suivent		√	
<b>INCONNUS</b>			
<b>Maladie pulmonaire interstitielle</b> (maladies qui enflamment ou cicatrisent le tissu pulmonaire) : essoufflement au repos, qui s'aggrave à l'effort, toux sèche			√
<b>Anémie hémolytique</b> (faible nombre de globules rouges en raison de leur destruction plus rapide par rapport à leur remplacement) : peau pâle, sensation de fatigue ou de faiblesse, étourdissement, évanouissement, soif, respiration rapide		√	
<b>Lupus systémique</b> (maladie auto-immune qui survient lorsque le système immunitaire de votre corps attaque vos propres tissus et organes, y compris vos articulations, votre peau, vos reins, vos cellules sanguines, votre cœur et vos poumons) : fatigue, fièvre, douleur articulaire, raideur et enflure, éruption sur le visage qui recouvre les joues et l'arête du nez ou des éruptions partout ailleurs sur le corps, lésions cutanées, essoufflement, douleur à la poitrine, yeux secs, maux de tête, confusion et perte de mémoire		√	
<b>Lupus cutané</b> (une forme de lupus systémique qui n'affecte que la peau) : éruption cutanée squameuse semblable à un anneau (rougeur au centre		√	

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme/effet	Parlez à votre professionnel de la santé		Arrêter de prendre le médicament et obtenir immédiatement des soins médicaux
	Seulement si grave	Dans tous les cas	
clair), plaques rouges sur la peau, sensibilité à la lumière du soleil, éruption cutanée sur le visage, habituellement sur les joues et l'arête du nez, ulcères dans la bouche			
<b>Fièvre</b> : augmentation temporaire de la température corporelle accompagnée d'une transpiration, de frissons, de tremblements, de maux de tête		✓	
<b>Frissons</b>		✓	
<b>Leucopénie</b> (diminution de globules blancs) : infections, fatigue, fièvre, courbatures, douleurs et symptômes pseudogrippaux		✓	
<b>Anémie</b> (diminution du nombre de globules rouges) : fatigue, perte d'énergie, pâleur, essoufflement, faiblesse		✓	

Si vous présentez un symptôme ou un effet secondaire gênant qui ne figure pas dans la liste ci-dessus ou qui s'aggrave pour vous empêcher de vaquer à vos activités quotidiennes, informez- en votre professionnel de la santé.

#### Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez signaler tout effet secondaire soupçonné associé à l'utilisation de produits de santé à Santé Canada en :

- visitant la page Web de Déclaration des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour obtenir des renseignements sur la façon de faire une déclaration en ligne, par courrier ou par télécopieur; ou
- en composant le numéro sans frais 1-866-234-2345.

*REMARQUE : Communiquez avec votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur la façon de gérer vos effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne fournit pas de conseils médicaux.*

#### Conservation :

Conserver MYLAN-HYDROXYUREA entre 15 et 30 °C. Protéger de la chaleur et de l'humidité. Gardez hors de la portée et de la vue des enfants.

#### Pour en savoir plus sur MYLAN-HYDROXYUREA :

- Parlez à votre professionnel de la santé
- Lisez la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé et qui renferme les renseignements pour le patient sur le médicament en visitant le site Web de Santé Canada :  
<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>; le site Web du fabricant : [www.mylan.ca](http://www.mylan.ca) ou en téléphonant au 1-844-596-9526.

Ce dépliant a été préparé par Mylan Pharmaceuticals ULC  
Etobicoke, Ontario M8Z 2S6

Date de révision : 04 avril 2023



Mylan Pharmaceuticals ULC  
Etobicoke, ON M8Z 2S6  
1-844 596-9526  
[www.mylan.ca](http://www.mylan.ca)