

MONOGRAPHIE DE PRODUIT
INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

Pr APO-HYDROXYUREA

Capsules d'hydroxyurée

Capsules à 500 mg, voie orale

USP

Agent antinéoplasique

APOTEX INC
150 Signet Drive
Toronto, Ontario
M9L 1T9

Date d'approbation initiale :
18 septembre 2003

Date de révision :
21 juin 2023

Numéro de contrôle de la présentation : 269490

RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE

1 INDICATIONS	2023-06
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Cancérogenèse et mutagenèse	2023-06
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système hématologique	2023-06
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Santé reproductive :Potentiel des femmes et des hommes	2023-06

TABLE DES MATIÈRES

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

RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE.....	2
TABLE DES MATIÈRES	2
PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....	4
1 INDICATIONS	4
1.1 Enfants.....	4
1.2 Personnes âgées.....	4
2 CONTRE-INDICATIONS	4
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	4
4.1 Considérations posologiques	4
4.2 Dose recommandée et modification posologique.....	4
4.4 Administration.....	6
4.5 Dose oubliée.....	6
5 SURDOSAGE	7
6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE.....	7
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	7
7.1 Populations particulières.....	11
7.1.1 Femmes enceintes.....	11
7.1.2 Allaitement	12
7.1.3 Enfants.....	12
7.1.4 Personnes âgées	12

8	EFFETS INDÉSIRABLES	12
8.1	Aperçu des effets indésirables	12
8.2	Effets indésirables observés dans les essais cliniques	12
8.5	Effets indésirables observés après la mise en marché	12
9	INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	14
9.2	Aperçu des interactions médicamenteuses	14
9.4	Interactions médicament-médicament	14
9.5	Interactions médicament-aliment.....	15
9.6	Interactions médicament-plante médicinale.....	15
9.7	Interactions médicament-tests de laboratoire	15
10	PHARMACOLOGIE CLINIQUE	15
10.1	Mode d'action	15
10.3	Pharmacocinétique	16
11	ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT.....	17
12	INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION	17
13	INFORMATION PHARMACEUTIQUE.....	19
14	ESSAIS CLINIQUES	19
14.3	Études de biodisponibilité comparatives.....	19
15	MICROBIOLOGIE	21
16	TOXICOLOGIE NON CLINIQUE.....	21
17	MONOGRAPHIE DE PRODUIT	23
	RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT À L'ATTENTION DU PATIENT.....	24

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

APO-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 APO-HYDROXYUREA 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

- APO-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 »](#).
- APO-HYDROXYUREA 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.

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.1 Considérations posologiques

- Il faut administrer APO-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 d'APO-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 d'APO-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 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 APO-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 d'APO-HYDROXYUREA.

Traitement concomitant

L'administration concomitante d'APO-HYDROXYUREA avec d'autres agents myélo-dépresseurs peut dicter une adaptation de la posologie.

APO-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 (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 APO-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 d'APO-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 »](#)).

4.4 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.

4.5 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 traiter une surdose présumée, communiquez 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	<p>Méthylcellulose, acide stéarique et talc.</p> <p>Enveloppe de la capsule : Rouge D&C no 28, rouge D&C no 33, bleu FD&C no 1, rouge FD&C no 40, oxyde de fer noir FDA/E172, oxyde de fer jaune FDA/E172, gélatine et dioxyde de titane.</p> <p>L'encre noire comestible contient les ingrédients non médicinaux suivants : ammoniaque concentrée, gomme laque, hydroxyde de potassium, oxyde de fer noir et propylène glycol.</p>

Description

APO-HYDROXYUREA (hydroxyurée) est présenté sous forme de capsules en gélatine dure composées d'un capuchon opaque vert et d'un corps opaque rose portant la mention « APO 500 » à l'encre alimentaire noire. Chaque capsule contient une poudre blanche homogène et contient 500 mg d'hydroxyurée. Fourni en flacons de 100 capsules et plaquettes alvéolées de 30 (3 x 10).

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Généralités

Fièvre d'origine médicamenteuse : Une fièvre élevée (≥ 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. La fièvre s'est manifestée à nouveau dans les 24 heures suivant la reprise du traitement.

Syndrome de lyse tumorale : Des cas de syndrome de lyse tumorale ont été signalés chez des patients traités par l'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 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.

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 l'hydroxyurée pouvaient avoir une influence sur les patients qui doivent conduire une automobile ou faire fonctionner des machines. Toutefois, étant donné qu'APO-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 doivent faire preuve de prudence lorsqu'ils conduisent ou utilisent un véhicule ou une machine potentiellement dangereuses.

Système hématologique

On ne doit pas amorcer le traitement avec APO-HYDROXYUREA en présence de dépression médullaire osseuse (veuillez consulter la [section 2 « CONTRE-INDICATIONS »](#)). L'hydroxyurée

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 fréquemment chez les patients qui ont déjà reçu une radiothérapie ou des agents antinéoplasiques cytotoxiques. Dans de tels cas, APO-HYDROXYUREA doit être administré avec prudence.

Des cas graves d'anémie hémolytique ont été signalés chez des patients traités par l'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 d'APO-HYDROXYUREA doit être cessée.

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

Anomalies érythrocytaires : On note souvent, au début d'un traitement avec l'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 APO-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 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 APO-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 d'APO-HYDROXYUREA et d'un vaccin à virus vivant peut potentialiser la réplication du virus contenu dans le vaccin, car APO-HYDROXYUREA peut inhiber les mécanismes de défense normaux. L'administration d'un vaccin à virus vivant à un patient prenant APO-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

APO-HYDROXYUREA devrait être administrer avec précaution 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 incluait 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 APO-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. APO-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

L'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 APO-HYDROXYUREA est utilisé pendant la grossesse ou si la patiente tombe enceinte pendant le traitement par APO-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 APO-HYDROXYUREA.

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 l'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 approuvée à l'origine ne sont pas disponibles.

8.2 Effets indésirables observés dans les essais cliniques

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

8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché

Systeme hématologique

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

Systeme gastro-intestinal

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

Systeme 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 l'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 alopécie. 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 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 APO-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/mm³ (veuillez consulter la [section 7 « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hépatique/biliaire/pancréatique »](#)).

Association l'hydroxyurée et d'une radiothérapie

Les réactions indésirables observées lors de l'administration concomitante l'hydroxyurée et d'une radiothérapie ont été similaires à celles signalées lors de l'utilisation 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 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. APO-HYDROXYUREA 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 myéloépresseurs 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 APO-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 à la température ambiante de 15°C à 30 °C. Protéger de la chaleur et de l'humidité excessive.

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 APO-HYDROXYUREA ne devraient pas s'y exposer. Pour diminuer le risque d'exposition, il faut porter des gants jetables lorsqu'on manipule APO-HYDROXYUREA ou les flacons renfermant APO-HYDROXYUREA. Toute personne devrait se laver les mains avant de manipuler les capsules et les flacons d'APO-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. APO-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 d'APO-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

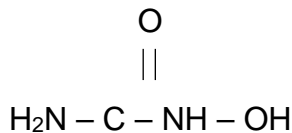
Substance médicamenteuse

Dénomination commune : hydroxyurée

Nom chimique : 1) carbamyl hydroxylamine
 2) hydroxycarbamide

Formule moléculaire et masse moléculaire : CH₄N₂O₂, 76,05 g/mol

Formule développée :



Propriétés physicochimiques : L'hydroxyurée est une poudre blanche à blanc cassé, cristalline, presque insipide, facilement soluble dans l'eau et pratiquement insoluble dans l'alcool.

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 biodisponibilité comparative à l'insu, à répartition aléatoire, croisée, à deux traitements, à deux périodes et à dose orale unique (1 x 500 mg) portant sur APO-HYDROXYUREA en capsules à 500 mg (Apotex Inc.) et sur HYDREA^{MD} en capsules à 500 mg (Squibb Canada Inc.) a été menée chez des hommes adultes en bonne santé et à jeun. Les données de biodisponibilité comparative chez 24 sujets qui étaient inclus dans l'analyse statistique sont présentées dans le tableau suivant :

RÉSUMÉ DES ÉTUDES DE BIODISPONIBILITÉ COMPARATIVE

Hydroxyurée (1 x 500 mg) Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV %)				
Paramètre	Substance à l'étude ¹	Substance de référence ²	Rapport des moyennes géométriques (%)	Intervalle de confiance à 95 %
ASC _T (µg h/mL)	37,1 37,7 (19)	36,4 36,8 (15)	102,0	98,8 – 105,3
ASC _I (µg h/mL)	41,6 42,1 (17)	40,8 41,2 (15)	101,9	99,1 – 104,9
C _{max} (µg/mL)	9,22 9,41 (22)	9,49 9,74 (25)	97,2	88,0 – 107,3
T _{max} ³ (h)	0,74 (36)	0,66 (44)		
T _½ ³ (h)	4,24 (31)	4,44 (33)		

¹ APO-HYDROXYUREA (hydroxyurée) en capsules à 500 mg (Apotex Inc.).

² HYDREA^{MD} (hydroxyurée) en capsules à 500 mg (Squibb Canada Inc.).

³ Valeurs exprimées sous forme de moyenne arithmétique (CV %) seulement.

Une étude de biodisponibilité comparative à l'insu, à répartition aléatoire, croisée, à deux traitements, à deux périodes et à dose orale unique (1 x 500 mg) portant sur APO-HYDROXYUREA en capsules à 500 mg (Apotex Inc.) et sur HYDREA^{MD} en capsules à 500 mg (Squibb Canada Inc.) a été menée chez des hommes adultes en bonne santé et nourris. Les données de biodisponibilité comparative chez 23 sujets qui étaient inclus dans l'analyse statistique sont présentées dans le tableau suivant :

RÉSUMÉ DES ÉTUDES DE BIODISPONIBILITÉ COMPARATIVE

Hydroxyurée (1 x 500 mg) Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV %)				
Paramètre	Substance à l'étude ¹	Substance de référence ²	Rapport des moyennes géométriques (%)	Intervalle de confiance à 95 %
ASC _T (µg h/mL)	36,0 36,4 (13)	36,2 36,5 (12)	99,4	95,6 – 103,5

Hydroxyurée (1 x 500 mg) Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV %)				
Paramètre	Substance à l'étude ¹	Substance de référence ²	Rapport des moyennes géométriques (%)	Intervalle de confiance à 95 %
ASC _i (µg h/mL)	39,6 40,1 (12)	39,7 40,0 (11)	99,8	96,1 – 103,6
C _{max} (µg/mL)	7,03 7,14 (16)	6,76 6,88 (18)	103,9	97,4 – 110,8
T _{max} ³ (h)	2,42 (29)	2,19 (34)		
T _½ ³ (h)	3,32 (17)	3,45 (19)		

¹ APO-HYDROXYUREA (hydroxyurée) en capsules à 500 mg (Apotex Inc.).

² HYDREA^{MD} (hydroxyurée) en capsules à 500 mg (Squibb Canada Inc.).

³ Valeurs exprimées sous forme de moyenne arithmétique (CV %) seulement.

15 MICROBIOLOGIE

Aucune information microbiologique n'est requise pour ce médicament.

16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

Toxicologie générale :

Toxicité aiguë

Espèce	Sexe	Préparation	Voie d'administration	DL ₅₀ (g/kg)
Souris	M	10 % dans de l'eau	Voie orale	7,3
Souris	M/F	10 % dans de l'eau	Voie orale	5
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

Espèce	Sexe	Préparation	Voie d'administration	DL ₅₀ (g/kg)
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 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'aspermato-genèse. 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^{MD}; (Capsules, 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 APO-HYDROXYUREA

Capsules d'hydroxyurée

Lisez attentivement ce qui suit avant de commencer à prendre **APO-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 d'**APO-HYDROXYUREA**.

Pour quoi APO-HYDROXYUREA est-il utilisé?

APO-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 APO-HYDROXYUREA agit-il?

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

Quels sont les ingrédients d'APO-HYDROXYUREA?

Ingrédient médicinal : Hydroxyurée.

Ingrédients non médicinaux : Méthylcellulose, acide stéarique et talc.

L'enveloppe de la capsule contient les ingrédients non médicinaux suivants : rouge D&C no 28, rouge D&C no 33, bleu FD&C no 1, rouge FD&C no 40, oxyde de fer noir FDA/E172, oxyde de fer jaune FDA/E172, gélatine et dioxyde de titane.

L'encre noire comestible contient les ingrédients non médicinaux suivants : ammoniacque concentrée, gomme laque, hydroxyde de potassium, oxyde de fer noir et propylèneglycol.

APO-HYDROXYUREA est offert sous les formes posologiques qui suivent :

Capsules : 500 mg d'hydroxyurée

Ne prenez pas APO-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 APO-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. Il pourrait être nécessaire d'ajuster la dose d'APO-HYDROXYUREA.
- avez reçu une radiothérapie. La raison en est que votre risque de développer une rougeur de la peau est plus élevé si APO-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 APO-HYDROXYUREA ne doivent pas recevoir de vaccins vivants.
- recevez un traitement à base d'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 (≥ 39 °C) dans les 6 semaines suivant la prise d'APO-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 : APO-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 APO-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 : APO-HYDROXYUREA peut causer une anémie hémolytique. L'anémie hémolytique est une maladie caractérisée par une destruction des globules rouges plus rapide que leur remplacement. Des analyses de sang permettront d'examiner cette situation si vous développez une anémie persistante.

Maladie pulmonaire interstitielle (MPI) : APO-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 d'APO-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 APO-HYDROXYUREA. Il pourrait nuire à votre enfant à naître. Utilisez des méthodes contraceptives efficaces pendant le traitement par APO-HYDROXYUREA et pendant au moins 6 mois par la suite.
- Si vous tombez enceinte pendant que vous prenez APO-HYDROXYUREA, informez-en immédiatement votre médecin.
- APO-HYDROXYUREA peut passer dans votre lait maternel et nuire à votre bébé. N'allaitiez pas pendant que vous prenez APO-HYDROXYUREA.

Patients de sexe masculin :

- APO-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 APO-HYDROXYUREA.
- Évitez d'engendrer un enfant pendant le traitement. Utilisez des méthodes de contraception efficaces pendant votre traitement par APO-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 APO-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 APO-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 d'APO-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 APO-HYDROXYUREA :

- Portez **TOUJOURS** des gants jetables lorsque vous manipulez des capsules d'APO-HYDROXYUREA et des flacons contenant des capsules d'APO-HYDROXYUREA.
- **Prenez** APO-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 d'APO-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 d'APO-HYDROXYUREA se déverse, essuyez-la immédiatement avec une serviette humide jetable.

Dose habituelle chez l'adulte :

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

- de ce qu' APO-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 vous occupez avez pris trop d'APO-HYDROXYUREA, contactez immédiatement un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou votre centre antipoison régional, même en l'absence 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 APO-HYDROXYUREA?

Vous pourriez ressentir des effets secondaires autres que ceux qui figurent dans cette liste lorsque vous prenez APO-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	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
COURANTS			
Stomatite : plaies dans la bouche, rougeur et enflure de la muqueuse de la bouche	✓		
Nausées : avoir envie de vomir	✓		

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
Vomissements	✓		
Diarrhée	✓		
Constipation	✓		
Cholestase (diminution de la sécrétion biliaire en provenance du foie) : jaunissement (coloration jaune de la peau ou du blanc des yeux), urine foncée, selles de couleur pâle			✓
Hépatite (inflammation du foie) : douleur abdominale, fatigue, fièvre, démangeaisons, selles de couleur pâle, difficulté à penser clairement, jaunissement de la peau et des yeux			✓
PEU FRÉQUENTS			
Perte d'appétit	✓		
Douleur aux articulations		✓	
Somnolence : sensation anormale de somnolence ou de fatigue pendant la journée	✓		
Maux de tête : douleur et malaise à la tête, au cuir chevelu ou au cou	✓		
Étourdissements : sensation d'évanouissement, tremblements, faiblesse ou manque d'équilibre	✓		
Désorientation : inaptitude à savoir l'heure, l'endroit ou la personne justes		✓	
Convulsions : convulsions, spasmes, tremblements ou crises		✓	
Hallucinations : voir ou entendre des choses qui n'existent pas		✓	
Problèmes aux reins : nausées, vomissements, fièvre, enflure des		✓	

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
extrémités, fatigue, soif, peau sèche, irritabilité, urine foncée, augmentation ou diminution du volume urinaire, 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)			
RARES			
Infiltrats pulmonaires diffus/fibrose (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			✓
Dyspnée (essoufflement)			✓
Syndrome de lyse tumorale (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			✓

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
anormaux) et résultats anormaux aux analyses sanguines en raison d'une dégradation rapide des cellules cancéreuses.			
Vascularite cutanée (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.		✓	
Thrombocytopénie (faible nombre de plaquettes) : ecchymose ou saignement pendant une période plus longue qu'à l'habitude si vous vous blessez, fatigue et faiblesse		✓	
Cancer de la peau (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		✓	
INCONNUS			
Pneumopathie interstitielle (maladie qui enflamme les tissus pulmonaires ou laisse une cicatrice à ces tissus) : essoufflement au repos qui s'aggrave avec l'effort, toux sèche			✓

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
Anémie hémolytique (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		✓	
Lupus systémique (maladie autoimmune 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		✓	
Lupus cutané (une forme de lupus systémique qui n'affecte que la peau) : éruption cutanée squameuse semblable à un anneau (rougeur au centre 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		✓	

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
Fièvre : augmentation temporaire de la température corporelle accompagnée d'une transpiration, de frissons, de tremblements, de maux de tête		✓	
Frissons		✓	
Leucopénie (diminution de globules blancs) : infections, fatigue, fièvre, courbatures, douleurs et symptômes pseudogrippaux		✓	
Anémie (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 :

Entreposer à la température ambiante de 15 °C à 30 °C. Protéger de la chaleur et de l'humidité excessive.

Gardez-le hors de la portée des enfants.

Pour en savoir plus sur APO-HYDROXYUREA :

- Communiquer avec votre professionnel de la santé.
- Lire la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les renseignements sur le médicament pour le patient. Ce document est disponible sur 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 (<http://www.apotex.com/ca/fr/products>), ou peut être obtenu en téléphonant au 1-800-667-4708.

Le présent dépliant a été rédigé par : Apotex Inc., Toronto, Ontario, M9L 1T9

Dernière révision : 21 juin 2023