MONOGRAPHIE DE PRODUIT

Pr HYDREA*

(hydroxyurée)

Capsules USP à 500 mg

Agent antinéoplasique

Bristol-Myers Squibb Canada
Montréal, Canada

Date de préparation :
le 23 mars 1979

Date de révision :
le 18 janvier 2008

*MC de Bristol-Myers Squibb Company utilisée sous licence par Bristol-Myers Squibb Canada

N° de contrôle : 118964

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

HYDREA*
(hydroxyurée)
Capsules USP à 500 mg

CLASSIFICATION THÉRAPEUTIQUE

Agent antinéoplasique

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

ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Néoplasies : On ne peut pas décrire pour le moment le mécanisme d'action précis par lequel HYDREA (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 G_1 ou à la phase de synthèse pré-ADN du cycle, là où elles sont les plus sensibles aux effets des rayons. Le troisième mécanisme a été établi en théorie d'après les études *in vitro*, menées sur des cellules HeLa : en inhibant la synthèse de l'ADN, l'hydroxyurée semble entraver le processus normal de réparation des cellules lésées, mais non détruites par les rayons, diminuant ainsi leur taux de survie. On n'a noté aucune modification de la synthèse de l'ARN et des protéines.

Pharmacocinétique

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

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

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

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

INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

HYDREA (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 HYDREA dans les cas de mélanomes et de leucémie myéloïde chronique rebelle.

CONTRE-INDICATIONS

HYDREA (hydroxyurée) est contre-indiqué chez les patients présentant une dépression médullaire osseuse marquée, comme la leucopénie (< 2 500 leucocytes/mm^3), la thrombocytopénie (< 100 000/mm^3) ou l'anémie grave, ou chez les patients qui ont déjà manifesté une hypersensibilité à l'hydroxyurée ou à l'une de ses composantes.

MISES EN GARDE

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

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

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

Anomalies érythrocytaires : On note souvent, au début d'un traitement avec HYDREA, 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 B_{12} ou en folates. La macrocytose peut masquer l'apparition secondaire d'une carence en folates; par conséquent, l'administration prophylactique d'acide folique peut être justifiée. L'hydroxyurée peut aussi ralentir la clearance 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 HYDREA, les patients ayant reçu une radiothérapie par le passé peuvent manifester une exacerbation de l'érythème induit par les rayons.

Personnes âgées

Les personnes âgées peuvent être plus sensibles aux effets d'HYDREA. Il faudrait éventuellement adapter la dose dans leur cas.

Carcinogénécité, mutagénécité, diminution de la fécondité

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.

Grossesse

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

HYDREA 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. Si la patiente reçoit HYDREA pendant la grossesse ou si elle devient enceinte pendant le traitement par cet agent, elle doit être informée des dangers auxquels le fœtus est exposé. Il faut conseiller aux femmes en âge de procréer d'éviter la grossesse pendant la durée du traitement par HYDREA.

HYDREA ne doit pas être administré aux hommes qui envisagent la procréation.

Autres

Des cas de pancréatite, d'issues fatale et non fatale, se sont manifestés chez des patients infectés par le VIH au cours du traitement par l'hydroxyurée et la didanosine, avec ou sans stavudine. Les données recueillies après la commercialisation ont révélé des cas d'hépatotoxicité et d'insuffisance hépatique d'issue fatale chez des patients infectés par le VIH ayant reçu l'hydroxyurée et d'autres agents antirétroviraux. Les épisodes hépatiques d'issue fatale ont été signalés le plus souvent chez les patients traités par l'association hydroxyurée, didanosine et stavudine. Par conséquent, on devrait éviter l'emploi de cette association. La neuropathie périphérique, qui a été grave dans certains cas, a été signalée chez des patients infectés par le VIH ayant reçu un traitement par l'hydroxyurée en association avec d'autres agents antirétroviraux, incluant la didanosine, avec ou sans stavudine. (Voir RÉACTIONS INDÉSIRABLES.)

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

PRÉCAUTIONS

Insuffisance rénale

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

Usage pédiatrique

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

Allaitement

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

Interactions médicamenteuses

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

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

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

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.

Conduite automobile/fonctionnement de machines

On n’a pas encore établi si les effets d’HYDREA pouvaient avoir une influence sur les patients qui doivent conduire une automobile ou faire fonctionner des machines. Toutefois, étant donné que HYDREA peut entraîner la somnolence et d’autres effets neurologiques (voir RÉACTIONS INDÉSIRABLES, Système nerveux), les patients peuvent connaître une perte de vigilance.

Renseignements destinés aux patients

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

RÉACTIONS INDÉSIRABLES

Système hématopoïétique

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

Appareil gastro-intestinal

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

Peau, phanères, muqueuses

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

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

Système nerveux

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

Fonction rénale

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

Autres

Fièvre, frissons, malaises, asthénie et élévation des concentrations d'enzymes hépatiques; 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 et d'hépatotoxicité, 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^3. (Voir MISES EN GARDE.)

Association d'HYDREA et d'une radiothérapie

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

SYMPTÔMES ET TRAITEMENT DU 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.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

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

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

Tumeurs solides

Traitement intermittent : 80 mg/kg administrés par voie orale en dose ***unique***, tous les ***trois*** jours.
Ce schéma posologique intermittent peut présenter, par rapport au traitement quotidien, l'avantage de réduire la toxicité (par exemple, la dépression médullaire).

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

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

Leucémie myogène chronique rebelle

Traitement continu

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

Il faut compter six semaines pour évaluer l'efficacité d'HYDREA. Lorsqu'on note une régression de la taille de la tumeur ou un arrêt de sa croissance, il faut maintenir le traitement pendant une période indéfinie. Il faut interrompre le traitement si le nombre de leucocytes chute au-dessous de 2 500 cellules/mm^3 ou si le nombre de plaquettes est inférieur à 100 000 cellules/mm^3. 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 HYDREA 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'HYDREA.

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

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

ADAPTATION POSOLOGIQUE

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

Insuffisance rénale : Aucune donnée n'appuie la mise en place de lignes directrices spécifiques concernant l'adaptation posologique chez les insuffisants rénaux. Étant donné que les reins

constituent une voie d'élimination, on devrait envisager de réduire la dose chez cette population. On recommande une surveillance étroite des paramètres hématologiques.

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

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

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

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

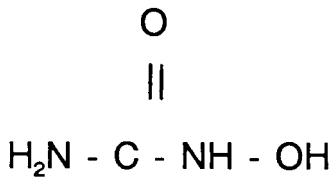
On devrait suivre les procédés de manipulation et de mise au rebut des médicaments antinéoplasiques. Plusieurs directives à ce sujet ont déjà été publiées. Tous les procédés recommandés ne sont pas considérés unanimement comme étant nécessaires ou appropriés.

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

I. Ingrédients actifs

Dénomination commune : Hydroxyurée

Formule développée :



Formule empirique : $CH_4N_2O_2$

Poids moléculaire : 76,05

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

II. Composition

Une capsule renferme 500 mg d'hydroxyurée, du phosphate dibasique de sodium, de l'acide citrique, du stéarate de magnésium et du lactose.

III. Stabilité et recommandations d'entreposage

Conserver HYDREA (hydroxyurée) à la température ambiante (entre 15 et 30 ^{o}C). Garder le produit à l'abri de la chaleur excessive et de l'humidité.

PRÉSENTATION

HYDREA (hydroxyurée) est présenté sous forme de capsules composées d'une cape opaque verte et d'un corps opaque rose. La cape et le corps portent l'inscription « BMS 303 » à l'encre noire. Flacons de 100.

PHARMACOLOGIE

Chez l'animal

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

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

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

TOXICOLOGIE

Toxicité aiguë

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

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

Chez les rats, la toxicité s'est manifestée par l'excitation suivie de sédation, les tremblements, l'ataxie, les convulsions, la perte de poids, la rigidité, l'apnée.
Les signes de toxicité chez les chiens ont été les suivants : halètements, ataxie, défécation, vomissements, démarche instable, mydriase, faiblesse des membres postérieurs, hypothermie, bradycardie, diminution de la sensibilité à la douleur, abolition du réflexe de grattage et, par la suite, anesthésie de phase 3.

Toxicité subaiguë et chronique

Lors d'études de toxicité subaiguë et chronique, menées chez le rat, les résultats pathologiques les plus constants ont été une hypoplasie médullaire légère à modérée, reliée à la dose, de même que la congestion pulmonaire et des tachetures sur les poumons. Aux doses les plus élevées (1 260 mg/kg/jour pendant 37 jours, puis 2 520 mg/kg/jour pendant 40 jours), on a observé une atrophie des testicules sans spermatogenèse. On a aussi noté, chez plusieurs animaux, des lésions des cellules hépatiques, accompagnées d'une stéatose hépatique. On a par ailleurs observé une atrophie du thymus, une perte de poids et une prédisposition aux infections bronchopulmonaires. Chez la souris, les pertes de poids ont été plus prononcées lors de l'administration de doses quotidiennes que lors d'un traitement intermittent. On a noté chez le chien une dépression de la moelle osseuse légère à marquée sauf lorsqu'on a administré de faibles doses. De plus, aux doses plus élevées (de 140 à 420 ou de 140 à 1 260 mg/kg/semaine, administrés pendant 3 ou 7 jours par semaine, pendant 12 semaines), on

a observé un retard de la croissance, une légère augmentation de la glycémie et une hémosidérose du foie ou de la rate; on a aussi noté un blocage spermatogène réversible. Chez le singe, on a signalé la dépression médullaire, l'atrophie lymphoïde de la rate et des modifications dégénératives de l'épithélium de l'intestin grêle et du gros intestin. Aux doses plus élevées, souvent létales (allant de 400 à 800 mg/kg/jour pendant 7 à 15 jours), on a signalé la présence d'hémorragie et de congestion dans les poumons, le cerveau et les voies urinaires. On a observé, chez certaines espèces d'animaux de laboratoire recevant des doses supérieures à celles administrées en clinique, des modifications de la fréquence cardiaque et de la tension artérielle, une hypotension orthostatique, des changements électrocardiographiques et une hémolyse légère ou une méthémoglobinémie.

Effet sur la reproduction et mutagenèse

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

BIBLIOGRAPHIE

1. Beckloff, G.L., Lerner, H.J., Frost, D. *et al.*,
Hydroxyurea (NSC-32065) in biologic fluids: dose-concentration relationship,
Cancer Chemother Rep, 1965, vol. 48, p. 57 à 58.

2. Belt, R.J., Haas, C.D., Kennedy, J. *et al.*,
Studies of hydroxyurea administered by continuous infusion. Toxicity, Pharmacokinetics, and Cell Synchronization,
Cancer, 1980, vol. 46, p. 455 à 462.

3. Bolin, R.W., Robinson, W.A., Sutherland, J. *et al.*,
Busulfan versus hydroxyurea in long-term therapy of chronic myelogenous leukemia
Cancer, 1er novembre 1982, vol. 50 (n° 9), p. 1683 à 1686.

4. Bolton, B.H., Woods, L.A., Kaung, D.T. *et al.*,
A simple method of colorimetric analysis for hydroxyurea (NSC-32065),
Cancer Chemother Rep, 1965, vol. 46, p. 1 à 5.

5. Charache, S., Dover, G.J., Moore, R.D. *et al.*,
Hydroxyurea: effects on hemoglobin F production in patients with sickle cell anemia,
Blood, 1992, vol. 79 (n° 10), p. 2555 à 2565.

6. Davidson, J.D., Winter, T.S.,
A method of analyzing for hydroxyurea in biological fluids,
Cancer Chemother Rep, 1963, vol. 27, p. 97 à 110.

7. DeWys, W.D.,
Current concepts of chemotherapy combined with modalities for head and neck cancer,
Can J Otolaryngology, 1975, vol. 4 (n° 2), p. 195 à 204.

8. Dover, G.J., Humphries, R.K., Moore, G.J. *et al.*,
Hydroxyurea induction of hemoglobin F production in sickle cell disease: relationship between cytotoxicity and F cell production,
Blood, 1986, vol. 67 (n° 3), p. 735 à 738.

9. Fishbein, W.N., Carbone, P.P.,
Hydroxyurea: mechanism of action,
Science, 1963, vol. 142, p. 1069 à 1070.

10. Fishbein, W.,
Excretion and hematologic effects of single intravenous hydroxyurea infusions in patients with chronic myeloid leukemia,
Johns Hopkins Med J, 1967, vol. 121, p. 1 à 8.

11. Goldsmith, M.A., Carter, S.K.,
The integration of chemotherapy into a combined modality approach to cancer therapy,
Cancer Treatment Reviews, 1975, vol. 2, p. 137 à 158.

12. Haraf, D.J., Vokes, E.E., Panje, W.R. *et al.*,
Survival and analysis of failure following hydroxyurea, 5-fluorouracil and concomitant

radiation therapy in poor prognosis head and neck cancer,
Am J Clin Oncol, octobre 1991, vol. 14 (n° 5), p. 419 à 426.

13. Hehlmann, R., Kister, P., Willer, A. *et al*.,
Therapeutic progress and comparative aspects in chronic myelogenous leukemia (CML): interferon alpha vs. hydroxyurea vs. busulfan and expression of MMTV-related endogenous retroviral sequences in CML, German CML Study Group,
Leukemia, avril 1994, vol. 8 (suppl. 1), p. S127 à S132.

14. Kennedy, B.J., Yarbro, J.W.,
Metabolic and therapeutic effects of hydroxyurea in chronic myeloid leukemia,
JAMA, 1966, vol. 195 (n° 12), p. 162 à 167.

15. Kintzel, P.E., Dorr,
Anticancer drug renal toxicity and elimination: dosing guidelines for altered renal function,
Cancer Treat Rev, 1995, vol. 21, p. 33 à 64.

16. Lerner, H.J., Beckloff, G.L.,
Combined chemotherapy and radiotherapy. Preliminary results of clinical trial of hydroxyurea and X-irradiation in the treatment of epidermoid cancers of the head and neck,
Am Surg, mars 1967, vol. 33 (n° 3).

17. Lerner, H.J., Beckloff, G.L., Godwin, M.C.,
Concomitant hydroxyurea and radiotherapy in the management of 60 patients with head and neck cancer,
Am Surg, juillet 1969, vol. 35 (n° 7).

18. Levin, V.A.,
The place of hydroxyurea in the treatment of primary brain tumors,
Sem Oncology, 1992, vol. 19 (n° 3, suppl. 9), p. 34 à 39.

19. Lipshutz, H., Lerner, H.J.,
Six year survival in the combined treatment of far advanced head and neck cancer under a combined therapy program,
Am J Surg, octobre 1973, vol. 126.

20. Richards, G.J., Chambers, R.G.,
Hydroxyurea: a radiosensitizer in the treatment of neoplasms of the head and neck,
Am J Roentgen Rad Ther Nucl Med, mars 1969, vol. 105 (n° 3).

21. Richards, G.J., Chambers, R.G.,
Hydroxyurea in the treatment of neoplasms of the head and neck,
Am J Surg, octobre 1973, vol. 126.

22. Richards, G.J., Chambers, R.G.,
Combined therapy in the treatment of carcinomas of the head and neck.
Compte rendu d'un symposium international, Montreux, Suisse, du 2 au 4 avril 1975,
Excerpta Medica International Congress Series, n° 365.

23. Rodriguez, G.I., Kuhn, J.G., Weiss, G.R. *et al.*,
A bioavailability and pharmacokinetic study of oral and intravenous hydroxyurea,

Blood, 1998, vol. 91 (n° 5), p. 1533 à 1541.

24. Rominger, C.J.,
Hydroxyurea and radiation therapy in advanced neoplasms of the head and neck,
Am J Roentgen Rad Ther Nucl Med, janvier 1971, vol. 111 (n° 1).

25. Rosner, F., Rubin, H., Parise, F.,
Studies on the absorption, distribution, and excretion of hydroxyurea (NSC-32065),
Cancer Chemother Rep, 1971, vol. 55 (n° 2), p. 167 à 173.

26. Rushing, D., Goldman, A., Gibbs, G. *et al.,*
Hydroxyurea versus busulfan in the treatment of chronic myelogenous leukemia,
Am J Clin Oncol , juin 1982, vol. 5 (n° 3), p. 307 à 313.

27. Tracewell, W.G., Trump, D.L., Vaughan, W.P. *et al.*,
Population pharmacokinetics of hydroxyurea in cancer patients,
Cancer Chemother Pharmacol, 1995, vol. 35, p. 417 à 422.

28. Vokes, E.E., Panje, W.R., Schilsky, R.L. *et al*.,
Hydroxyurea, fluorouracil, and concomitant radiotherapy in poor-prognosis head and neck cancer: a phase I-II study,
J Clin Oncol, juin 1989, vol. 7 (n° 6), p. 761 à 768.

29. ONS Clinical Practice Committee. Cancer Chemotherapy Guidelines and Recommendations for Practice. Pittsburgh, Pa; Oncology Nursing Society: 1999:32-41.

RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS

HYDREA*
(hydroxyurée) capsules, USP

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

DONNÉES DE BASE SUR CE MÉDICAMENT

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

Effets de ce médicament :
HYDREA semble entraver la croissance des cellules cancéreuses en empêchant leur division.

Circonstances où il est déconseillé d'utiliser ce médicament :
Ne prenez pas HYDREA si :
- vous avez des problèmes au niveau de votre moelle osseuse (faible numération globulaire signifiant par exemple une anémie grave);
- vous êtes hypersensible ou allergique à l'hydroxyurée ou à l'un des ingrédients de ce médicament (voir «Ingrédients non médicinaux» ci-dessous). Si vous pensez que vous avez eu une réaction allergique à l'un ou l'autre de ces ingrédients, informez-en votre médecin.

Ingrédient médicinal :
Hydroxyurée.

Principaux ingrédients non médicinaux :
Acide citrique, phosphate dibasique de sodium, stéarate de magnésium et lactose.

Présentations :
HYDREA est présenté sous forme de capsules renfermant 500 mg d'hydroxyurée.

MISE EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Consultez votre médecin ou votre pharmacien AVANT de prendre HYDREA si :
- **vous souffrez d'une atteinte rénale**, car le médecin pourrait devoir adapter la dose d'HYDREA.
- **vous allaitez**. HYDREA peut être éliminé dans le lait maternel et être nocif pour votre bébé. Si vous prenez HYDREA, vous ne devez pas allaiter votre enfant au sein.
- **vous présentez une faible numération globulaire ou souffrez d'anémie.**
- **vous avez déjà suivi une radiothérapie,** car vous êtes exposé à un risque plus élevé de rougeur de la peau si on vous administre HYDREA en association avec la radiothérapie .
- **vous êtes enceinte ou vous prévoyez le devenir**. HYDREA administré à une femme enceinte peut être nocif pour le fœtus. Les femmes devraient éviter de tomber enceinte lorsqu'elles reçoivent un traitement par HYDREA.
- **vous êtes un homme et vous envisagez avoir un enfant avec votre partenaire.**
- **vous êtes séropositif ou atteint du sida et vous suivez déjà un traitement**, car cela peut augmenter votre risque de manifester une pancréatite (inflammation du pancréas) et des troubles hépatiques (foie).
- vous présentez une intolérance au lactose
- vous recevez un traitement par l'interféron. L'inflammation des vaisseaux sanguins de la peau, qui entraîne parfois la formation d'ulcères ou même la mort des vaisseaux sanguins atteints, a été signalée principalement chez les patients ayant déjà reçu ou recevant un traitement par l'interféron.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

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

On ne possède aucune donnée tirée d'études cliniques portant sur le risque d'interaction d'HYDREA avec d'autres médicaments.

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

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

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

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

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

Surdose :
Si vous pensez avoir pris une plus grande quantité d'HYDREA que vous ne le devriez, informez-en votre médecin immédiatement ou contactez le Service des urgences de l'hôpital le plus près.

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

EFFETS SECONDAIRES ET MESURES À PRENDRE

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

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

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

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

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE

Symptôme/effet		Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médica-ment et téléphonez à votre médecin ou à votre pharmacien
		Seulement pour les effets secondaires graves	Dans tous les cas	
Fréquent	Ulcères ou aphtes buccaux (inflammation à l'intérieur ou autour de la bouche)	X		
	Nausées et vomissements	X		
	Diarrhée et constipation	X		

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE

Symptôme/effet		Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médica-ment et téléphonez à votre médecin ou à votre pharmacien
		Seulement pour les effets secondaires graves	Dans tous les cas	
Peu fréquent	Perte d'appétit	X		
	Somnolence, maux de tête et étourdissements	X		
	Désorientation, hallucinations et convulsions		X	
Rare	Rougeur de la peau, ulcérations et/ou aphtes si vous avez déjà reçu ou recevez un traitement par l'interféron.		X	

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

CONSERVATION

Conservez HYDREA à la température ambiante (de 15 à 30˚ C). Protégez de la chaleur et de l'humidité.

POUR SIGNALER DES EFFETS INDÉSIRABLES POSSIBLES

Pour surveiller l'innocuité des médicaments, Santé Canada recueille des renseignements sur les effets graves et inattendus des médicaments. Si vous croyez avoir manifesté une réaction grave ou inattendue à ce médicament, vous pouvez en informer Santé Canada :

par téléphone (numéro sans frais) : 866-234-2345
par télécopieur (numéro sans frais) : 866-678-6789
par courriel : cadrmp@hc-sc.gc.ca

par la poste :
Centre national des EI
Division de l'information sur l'innocuité
et l'efficacité des produits de santé commercialisés
Direction des produits de santé commercialisés
Pré Tunney, IA : 0701C
Ottawa (Ontario) K1A 0K9

REMARQUE : Avant de communiquer avec Santé Canada, vous devriez consulter votre médecin ou votre pharmacien.

POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

Vous pouvez obtenir ce document ainsi que la monographie intégrale du produit, destinée aux professionnels de la santé, en vous adressant au fabricant Bristol-Myers Squibb Canada, au 1 866-463-6267.

Ce dépliant a été préparé par Bristol-Myers Squibb Canada.

Dernière révision : le 18 janvier 2008

* HYDREA est une MC de Bristol-Myers Squibb Company utilisée sous licence par Bristol-Myers Squibb Canada