Rx This drug should be used only under prescription

HYTINON Hard capsule

Hydroxyurea 500 mg

Keep out of reach of children
Read Dosage & Administration carefully before using.
For any more information, please consult your doctor.

COMPOSITION
Each hard capsule contains:
Hydroxyurea ..... 500 mg
Excipients: Dibasic sodium phosphate, anhydrous citric acid, silicon dioxide, sodium lauryl sulfate, magnesium stearate.

PHARMACEUTICAL FORM
Hard capsule.
Each hard capsule, with pink-colored cap and green-colored body, imprinted with "UT" and "HD500" is filled with white to off-white powder.

INDICATIONS
The treatment of chronic myeloid leukaemia.
The treatment of cancer of the cervix in conjunction with radiotherapy.

DOSAGE AND ADMINISTRATION
Dosage
Adults
Treatment regimens can be continuous or intermittent. The continuous regimen is particularly suitable for chronic myeloid leukaemia, while the intermittent regimen, with its diminished effect on the bone marrow, is more satisfactory for the management of cancer of the cervix.
Hydroxyurea should be started 7 days before concurrent irradiation therapy. If hydroxyurea is used concomitantly with radiotherapy, adjustment of radiation dosage is not usually necessary.
An adequate trial period for determining the antineoplastic effect of hydroxyurea is six weeks. Where there is a significant clinical response therapy may be continued indefinitely, provided that the patient is kept under adequate observation and shows no unusual or severe reactions. Therapy should be interrupted if the white cell count drops below 2.5 x 10^9/L or the platelet count below 100 x 10^9/L.
In these cases, the counts should be reevaluated after three days and therapy resumed when the counts return to acceptable levels. Hematopoietic rebound is usually rapid. If rapid rebound has not occurred during combined hydroxyurea and irradiation therapy, irradiation may also be interrupted. Anemia, even if severe, can be managed without interrupting hydroxyurea therapy.
Severe gastric distress, such as nausea, vomiting, and anorexia, resulting from combined therapy may usually be controlled by interruption of hydroxyurea administration.
Pain or discomfort from inflammation of the mucous membranes at the irradiated site (mucositis) is usually controlled by measures such as topical anesthetics and orally administered analgesics. If the reaction is severe, hydroxyurea therapy may be temporarily interrupted; if it is extremely severe, irradiation dosage may, in addition, be temporarily postponed.
Continuous therapy
Hydroxyurea 20-30 mg/kg should be given daily in single doses. Dosage should be based on the patient's actual or ideal weight, whichever is the less. Therapy should be monitored by repeat blood counts.
Intermittent therapy
Hydroxyurea 80 mg/kg in single doses should be given every third day. Using the intermittent regimes the likelihood of WBC depression is diminished, but if low counts are produced, 1 or more doses of hydroxyurea should be omitted.
Concurrent use of hydroxyurea with other myelosuppressive agents may require adjustments of dosages.
Special Populations
Children
Because of the rarity of these conditions in children, dosage regimens have not been established.
Elderly
Elderly patients may be more sensitive to the effects of hydroxyurea, and may require a lower dosage regimen.
Renal impairment
Since renal excretion is a pathway of elimination, consideration should be given to decreasing the dosage of hydroxyurea in this population.
Method of administration
For oral use.
If the patient prefers, or is unable to swallow capsules, the contents of the capsules may be emptied into a glass of water and taken immediately. The contents of capsules should not be inhaled or allowed to come into contact with the skin or mucous membranes. Spillages must be wiped immediately.

CONTRAINDICATIONS
Hypersensitivity to hydroxyurea or to any of the excipients.
Marked leucopenia (<2.5 x 10^9/L), thrombocytopenia (< 100 x 10^9/L), or severe anaemia.

SPECIAL WARNINGS AND PRECAUTIONS FOR USE
The complete status of the blood, including bone marrow examination, if indicated, as well as kidney function and liver function should be determined prior to, and repeatedly during, treatment. If bone marrow function is depressed, treatment with hydroxyurea should not be initiated. The determination of haemoglobin level, total leukocyte counts, and platelet counts should be performed at least once a week throughout the course of hydroxyurea therapy. If WBC falls below 2.5 x 10^9/L or platelet count to <100 x 10^9/L, therapy should be interrupted. Counts should be rechecked after 3 days and treatment resumed when they rise significantly towards normal.
Hydroxyurea may produce bone marrow suppression, and leukopenia is generally its first and most common manifestation. Thrombocytopenia and anemia occur less often and are seldom seen without a preceding leukopenia. Bone marrow depression is more likely in patients who have previously received radiotherapy or cytotoxic cancer chemotherapeutic agents; use hydroxyurea cautiously in such patients. The recovery from myelosuppression is usually rapid when therapy is interrupted.
Severe anaemia must be corrected before initiating therapy with hydroxyurea. If, during treatment, anaemia occurs, correct without interrupting hydroxyurea therapy. Erythrocytic abnormalities; megaloblastic erythropoiesis, which is self-limiting, is often seen early in the course of hydroxyurea therapy. The morphologic change resembles pernicious anaemia, but is not related to vitamin B12 or folic acid deficiency. The macrocytosis may mask the incidental development of folic acid deficiency; regular determinations of serum folic acid are recommended. Hydroxyurea may also delay plasma iron clearance and reduce the rate of iron utilisation by erythrocytes but it does not appear to alter the red blood cell survival time.
Patients who have received irradiation therapy in the past may have an exacerbation of postirradiation erythema.
Hydroxyurea should be used with caution in patients with marked renal dysfunction.
Hydroxyurea is not licensed for use in combination with antiretroviral agents for HIV disease and it may cause treatment failure and toxicities (in some cases fatal) in HIV patients.
In patients receiving long-term therapy with hydroxyurea for myeloproliferative disorders, such as polycythemia, secondary leukaemia has been reported. It is unknown whether this leukaemogenic effect is secondary to hydroxyurea or associated with the patient's underlying disease. Skin cancer has also been reported in patients receiving long-term hydroxyurea. Patients should be advised to protect skin from sun exposure, conduct self-inspection of the skin and be screened for secondary malignancies during routine follow-up visits.
Cutaneous vasculitic toxicities including vasculitic ulcerations and gangrene have occurred in patients with myeloproliferative disorders during therapy with hydroxyurea. The risk of vasculitic toxicities is increased in patients who receive prior or concomitant interferon therapy. Due to potentially severe clinical outcomes for the cutaneous vasculitic ulcers reported in patients with myeloproliferative disease, hydroxyurea should be discontinued if cutaneous vasculitic ulcerations develop and alternative cytoreductive agents should be initiated.
The possibility of an increase in serum uric acid, resulting in the development of gout or, at worst, uric acid nephropathy, should be borne in mind in patients treated with hydroxyurea, especially when used with other cytotoxic agents. It is therefore important to monitor uric acid levels regularly and maintain a high fluid intake during treatment.
Vaccinations: Concomitant use of hydroxyurea with a live virus vaccine may potentiate the replication of the vaccine virus and/or may increase some of the adverse reactions of the vaccine virus because normal defence mechanisms may be suppressed by hydroxyurea. Vaccination with a live vaccine in a patient taking hydroxyurea may result in severe infection. The patient's antibody response to vaccines may be decreased. The use of live vaccines should be avoided during treatment and for at least six months after treatment has finished.

USE IN PREGNANCY AND BREAST-FEEDING WOMEN
Pregnancy
Drugs which affect DNA synthesis, such as hydroxyurea, may be potential mutagenic agents.
The physician should carefully consider this possibility before administering this drug to male or female patients who may contemplate conception.
Hydroxyurea is a known teratogenic agent in animals. Therefore, hydroxyurea should not be used in women who are or may become pregnant unless in the judgement of the physician the potential benefits outweigh the possible hazards.
Lactation
Hydroxyurea is distributed into milk. Because of the potential for serious adverse reactions to hydroxyurea in nursing infants, a decision should be made whether to discontinue nursing or the drug, taking into account the importance of the drug to the woman.
When appropriate both male and female patients should be counselled concerning the use of contraceptive measures before and during treatment with hydroxyurea.

EFFECTS ON THE ABILITY TO DRIVE AND USE MACHINE
Hydroxyurea may cause drowsiness. Patients receiving it should not drive or operate machinery unless it has been shown not to affect physical or mental ability.

DRUG INTERACTIONS
The myelosuppressive activity may be potentiated by previous or concomitant radiotherapy or cytotoxic therapy. Fatal and non-fatal pancreatitis has occurred in HIV-infected patients during therapy with hydroxyurea and didanosine, with or without stavudine. Hepatotoxicity and hepatic failure resulting in death were reported during post-marketing surveillance in HIV-infected patients treated with hydroxyurea and other antiretroviral agents. Fatal hepatic events were reported most often in patients treated with the combination of hydroxyurea, didanosine and stavudine. This combination should be avoided. Peripheral neuropathy, which was severe in some cases, has been reported in HIV-infected patients receiving hydroxyurea in combination with antiretroviral agents, including didanosine, with or without stavudine.
Studies have shown that there is an analytical interference of hydroxyurea with the enzymes (urease, uricase, and lactic dehydrogenase) used in the determination of urea, uric acid and lactic acid, rendering falsely elevated results of these in patients treated with hydroxyurea. Vaccinations: There is an increased risk of severe or fatal infections with the concomitant use of live vaccines. Live vaccines are not recommended in immunosuppressed patients.

ADVERSE REACTIONS (ADR)
Bone-marrow suppression is the major toxic effect of hydroxyurea
Cutaneous vasculitic toxicities including vasculitic ulcerations and gangrene have occurred in patients with myeloproliferative disorders during therapy with hydroxyurea. The risk of vasculitic toxicities is increased in patients who receive prior or concomitant interferon therapy.
In some patients, hyperpigmentation, atrophy of skin and nails, scaling, violet papules and alopecia have been observed following several years of long-term daily maintenance therapy with hydroxyurea.
Cases of fatal and non-fatal pancreatitis and hepatotoxicity and severe peripheral neuropathy have been observed in HIV patients when hydroxyurea was administered with antiretroviral agents, in particular didanosine plus stavudine. Patients treated with hydroxyurea in combination with didanosine, stavudine and indinavir showed a median decline in CD4 cells of approximately 100/mm^3.
Advese reactions observed with combined hydroxyurea and irradiation therapy were similar to those reported with the use of hydroxyurea alone, primarily bone marrow depression (leukopenia and anaemia) and gastric irritation. Nearly all patients receiving an adequate course of combined hydroxyurea and irradiation therapy will develop leukopenia. Decreased platelet counts (<100,000/mm^3) have occurred rarely and usually in the presence of marked leukopenia. Hydroxyurea may potentiate some adverse reactions usually seen with irradiation alone, such as gastric distress and mucositis.
Very common (ADR ≥ 1/10):
Blood and Lymphatic System Disorders: Bone marrow failure, CD4 lymphocytes decreased, leukopenia, thrombocytopenia, platelet count decreased, anaemia
Metabolism and Nutrition Disorders: Anorexia
Gastrointestinal Disorders: Pancreatitis*, nausea, vomiting, diarrhoea, stomatitis, constipation, mucositis, stomach discomfort, dyspepsia, abdominal pain, melaena
Skin and Subcutaneous Tissue Disorders: Cutaneous vasculitis, dermatomyositis, alopecia, rash maculo-papular, rash papular, skin exfoliation, skin atrophy, skin ulcer, erythema, skin hyperpigmentation, nail disorder.
Renal and Urinary Disorders: Dysuria, blood creatinine increased, blood urea increased, blood uric acid increased
General Disorders: Pyrexia, asthenia, chills, malaise Reproductive system: azoospermia, oligospermia
Common (1/100 ≤ ADR < 1/10):
Neoplasms Benign and Malignant (including cysts and polyps): Skin cancer
Psychiatric Disorders: Hallucination, disorientation
Nervous System Disorders: Convulsion, dizziness, peripheral neuropathy*, somnolence, headache
Respiratory, Thoracic, and Mediastinal Disorders: Pulmonary fibrosis, pulmonary oedema, lung infiltration, dyspnoea
Hepatobiliary Disorders: Hepatotoxicity*, hepatic enzyme increased, cholestasis, hepatitis
Rare (1/10000 ≤ADR< 1000)
Infections and Infestations: Gangrene
* Fatal and non-fatal pancreatitis and hepatotoxicity and severe peripheral neuropathy have been reported in HIV-infected patients who received hydroxyurea in combination with antiretroviral agents, in particular didanosine plus stavudine.
Inform your doctor in case of any adverse reactions related to the drug use.

OVERDOSE AND TREATMENT
Symptom: Acute mucocutaneous toxicity has been reported in patients receiving hydroxyurea at dosages several times the therapeutic dose. Soreness, violet erythema, edema on palms and soles followed by scaling of hands and feet, severe generalized hyperpigmentation of the skin, and stomatitis have also been observed.
Treatment: Immediate treatment consists of gastric lavage, followed by supportive therapy for the cardiorespiratory systems if required. In the long term, careful monitoring of the haemopoietic system is essential and, if necessary, blood should be transfused.

PHARMACODYNAMIC PROPERTIES
Hydroxyurea is the first clinically available derivative of urea to show antineoplastic activity. Hydroxyurea inhibits the synthesis of DNA without interfering with the synthesis of RNA or protein. The main mechanism is hydroxyurea inhibits the incorporation of thymidine into DNA. In addition, it may directly damage DNA. Hydroxyurea destroy the tyrosyl free radical that is formed as the catalytic center of ribonucleoside diphosphate reductase. This enzyme catalyzes the reductive conversion of ribonucleotides to deoxyribonucleotides; this conversion is a critical and probably rate-limiting step in the synthesis of DNA. The drug is an S-phase inhibitor and may cause cells to arrest at the G1 - S border, decrease the rate of cell progression into the S phase, and/or cause cells to accumulate in the S phase as a result of inhibiting DNA synthesis.
The cytotoxic effects of hydroxyurea are limitted to those tissues with high rates of cellular proliferation and the effects are evident only in those cells that are actively synthesizing DNA. Hydroxyurea can stimulate production and increase concentration of fetal hemoglobin (Hb F) and thus potentially reduce sickling of red blood cells. This drug neither recover from a sickle cell anemia nor has any roles in the treatment of progressive painful crises; it only has the palliative treatment of polycythemia vera, including use as an adjunct to intermittent phlebotomy, because this drug has effects to inhibit the bone marrow and to reduce the excess production of platelets and red blood cells.

PHARMACOKINETIC PROPERTIES
Hydroxyurea is readily absorbed from the GI tract, peak serum concentrations are attained within 1-4 hours following oral administration. Blood concentrations decline rapidly and there is no cumulative effect with repeated administration.
Hydroxyurea distributed rapidly throughout the body and concentrates in leukocytes, erythrocytes. The estimated volume of distribution of the drug approximates total body water. Hydroxyurea crosses the blood-brain barrier; peak hydroxyurea CSF concentrations are attained within 3 hours following oral administration. The drug distributes into ascites fluid, resulting in drug concentrations in ascites fluid of 2-7.5 time less than plasma drug concentrations. The drug also is distributed in milk.
Up to 50% of an orally administered dose of hydroxyurea is metabolized in the liver. A minor metabolic pathway may involve degradation of the drug by urease, an enzyme produced by intestinal bacteria, acetohydroxamic acid, possibly resulting from the breakdown of hydroxyurea by urease. Studying with ^{14}C-labeled hydroxyurea indicate that about one-half an orally administered dose is degraded in the liver and is excreted as respiratory carbon dioxide and in urine as urea. The remaining portion of the drug is excreted intact in urine. Mean cumulative urinary excretion of 62% of the administered dose at 8 hours and 80% of the administered dose at 12 hours. Elimination of hydroxyurea may be impaired in patients with renal and/or hepatic dysfunction.

PACKAGE
10 Hard capsules/ Blister x 10 Blisters/ Al-foil Bag/ Box.

STORAGE
Store at room temperature not exceeding 30°C, protected from light.

SHELF-LIFE,
36 months from manufacturing date.
Do not exceed the expired date for use printed on the box.

SPECIFICATION
USP.

NAME, ADDRESS OF MANUFACTURER.
Manufactured by:
KOREA UNITED PHARM. INC.

Rx Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc

THUỐC ĐỘC

HYTINON Viên nang cứng

Hydroxyurea 500 mg

Để xa tầm tay của trẻ em.
Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng.
Nếu cần thêm thông tin, xin hỏi ý kiến bác sĩ.

THÀNH PHẦN CÔNG THỨC THUỐC
Mỗi viên nang cứng chứa
Hydroxyurea ..... 500 mg
Tá dược: Dinatri hydrophosphat, acid citric khan, silicon dioxyd, natri lauryl sulfat, magnesi stearat .

DẠNG BÀO CHẾ
Viên nang cứng
Viên nang cứng có nắp nang màu bồng, thân nang màu xanh lá, trên có in "UT" và "HD500", bên trong chứa bột thuốc màu trắng hoặc xám nhạt.

CHỈ ĐỊNH
Điều trị bệnh bạch cầu mạn tính dòng tủy.
Kết hợp với xạ trị để điều trị ung thư cổ tử cung.

CÁCH DÙNG, LIỀU DÙNG
Liều dùng
Người lớn
Chế độ điều trị có thể liên tục hay ngắt quãng. Chế độ liên tục thích hợp hơn cho bệnh bạch cầu mạn tính dòng tủy, trong khi chế độ ngắt quãng có hiệu quả giảm trên tủy xương, nhưng cho đáp ứng tốt trong kiểm soát ung thư cổ tử cung.
Nên dùng hydroxyurea 7 ngày trước khi bắt đầu điều trị đồng thời với tia xạ. Nếu hydroxyurea được dùng đồng thời với xạ trị, thường không cần thiết điều chỉnh liều xạ trị.
Thời gian thử nghiệm để đánh giá khả năng chống ung thư của hydroxyurea là khoảng 6 tuần. Nếu có đáp ứng lâm sàng tốt, điều trị có thể được tiếp tục kéo dài nhưng bệnh nhân phải được theo dõi đầy đủ và không có những phản ứng bất thường hay trầm trọng xảy ra. Nên ngưng điều trị nếu số lượng bạch cầu giảm xuống dưới 2,5 x 109/L hay số lượng tiểu cầu dưới 100 x 109/L. Trong những trường hợp này, số lượng tế bào máu nên được đánh giá lại sau ba ngày và tiếp tục chế độ điều trị khi số lượng tế bào trở về bình thường. Sự hồi phục khá nhạy tạo màu thường nhanh chóng. Nếu hồi phục nhanh chóng không xảy ra khi điều trị kết hợp hydroxyurea và xạ trị, có thể ngưng xạ trị. Thiếu máu, nếu nghiêm trọng, cũng có thể kiểm soát mà không phải ngưng dùng hydroxyurea.
Khó chịu tiêu hóa nghiêm trọng, như buồn nôn, nôn và chán ăn do chế độ điều trị kết hợp có thể được kiểm soát bằng việc ngưng dùng hydroxyurea.
Đau hay khó chịu do viêm niêm mạc tại điểm xạ trị thường được kiểm soát bằng biện pháp như dùng thuốc tê ngoài da và thuốc giảm đau dùng đường uống. Nếu phản ứng nghiêm trọng, có thể ngưng dùng tạm thời hydroxyurea; nếu phản ứng cực kì nghiêm trọng, có thể phải hoàn tạm thời cả xạ trị.
Điều trị ổ ác tính:
Hydroxyurea 20-30 mg/kg dùng một liều mỗi ngày. Chỉnh liều dựa vào cân nặng thực tế hay cân nặng lý tưởng của bệnh nhân, tùy theo cân nặng nào thấp hơn. Nên theo dõi điều trị bằng cách lặp lại các xét nghiệm công thức máu.
Điều trị giảm đoạn
Hydroxyurea 80 mg/kg dùng một liều mỗi 3 ngày. Với chế độ điều trị gián đoạn, ít có nguy cơ giảm bạch cầu hơn, nhưng nếu giảm bạch cầu vẫn xảy ra, nên bỏ qua 1 hay nhiều liều hơn của hydroxyurea.
Dùng chung hydroxyurea với các thuốc ức chế tủy xương khác có thể phải điều chỉnh liều.
Dân số đặc biệt
Trẻ em
Bởi vì tình trạng bệnh hiếm xảy ra trên trẻ em, chưa có chế độ điều trị cho đối tượng này.
Người lớn tuổi
Các bệnh nhân lớn tuổi có thể nhạy cảm hơn với tác động của hydroxyurea, và có thể cần phải dùng liều thấp hơn.
Suy giảm chức năng thận
Bởi vì một phần thuốc có thải trừ qua thận, cần nhắc giảm liều hydroxyurea ở những đối tượng này.
Cách dùng
Dùng đường uống
Nếu bệnh nhân muốn, hay không thể nuốt viên nang, có thể pha bột thuốc trong nang vào cốc nước và uống ngay. Không nên hít hay để bột thuốc tiếp xúc niêm mạc hay da. Nếu thuốc bị đổ ra nên được lau ngay lập tức.

CHỐNG CHỈ ĐỊNH
Bệnh nhân mẫn cảm với hydroxyurea hay bất cứ thành phần nào của thuốc.
Bệnh nhân bị giảm bạch cầu đáng kể (<2,5 x 109/L), giảm tiểu cầu (<100 x 109/L), hay thiếu máu nặng.

CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC
Kiểm tra tình trạng tổng thể của máu bao gồm đánh giá chức năng tủy xương, cũng như chức năng gan và thận trước và trong khi điều trị. Nếu chức năng tủy xương bị suy giảm, không nên bắt đầu điều trị với hydroxyurea. Nên xác định nồng độ haemoglobin, tổng số lượng bạch cầu, tổng số lượng tiểu cầu ít nhất một lần mỗi tuần trong suốt quá trình điều trị bằng hydroxyurea. Nếu số lượng bạch cầu giảm dưới 2,5 x 109/L hay số lượng tiểu cầu dưới 100 x 109/L, nên ngưng điều trị. Kiểm tra lại số lượng sau 3 ngày và tiếp tục điều trị lại khi các giá trị trở về mức bình thường.
Hydroxyurea có thể gây ức chế tủy xương, và biểu hiện đầu tiên và thường gặp là giảm bạch cầu. Giảm tiểu cầu và thiếu máu thường ít xảy ra hơn và ít khi xảy ra mà không bị giảm bạch cầu trước đó. Suy giảm chức năng tủy xương thường xảy ra trên những bệnh nhân đã từng điều trị với xạ trị hay dùng tác nhân hóa trị gây độc tế bào; thận trọng khi dùng hydroxyurea trên những bệnh nhân này. Sự ức chế tủy xương thường hồi phục nhanh chóng khi ngưng điều trị.
Thiếu máu nặng phải được điều trị trước khi khởi đầu điều trị với hydroxyurea. Nếu thiếu máu xảy ra trong quá trình điều trị, cần tiến hành điều trị thiếu máu mà không phải ngưng điều trị với hydroxyurea. Bất thường hồng cầu, thiếu máu nguyên hồng cầu không lồ ở mức giới hạn và thường xảy ra khi một hốt dầu điều trị với hydroxyurea. Sự thay đổi hình dáng như thiếu máu ác tính, nhưng không có liên quan đến việc thiếu hụt vitamin B12 hay acid folic. Điều này có thể cần trở chẩn đoán tình trạng thiếu hụt acid folic; khuyến cáo định kỳ nên đo mức acid folic huyết tương. Hydroxyurea cũng làm chậm sự thanh lọc sắt trong huyết tương và giảm tỷ lệ hấp thu sắt của bào thai nhưng có vẻ không thay đổi thời gian tồn tại của tế bào hồng cầu.
Những bệnh nhân đã từng được điều trị xạ trị, có thể bị tăng nồi ban đỏ sau xạ trị. Hydroxyurea nên được dùng cẩn thận ở bệnh nhân có chức năng thận suy giảm đáng kể. Hydroxyurea không được dùng chung với các thuốc kháng retrovirus để điều trị HIV và có thể làm thất bại hay tăng độc tính của điều trị (với trường hợp có thể gây tử vong) ở bệnh nhân bị HIV.
Ở một số bệnh nhân điều trị dài ngày với hydroxyurea cho rối loạn tăng sản tủy xương, như chứng tăng hồng cầu, đã có báo cáo về ung thư máu thứ phát. Không rõ tác động trên hệ tạo máu này là thứ phát sau khi dùng hydroxyurea hay liên quan đến bệnh tiềm ẩn của bệnh nhân. Ung thư da cũng đã được báo cáo trên những bệnh nhân điều trị hydroxyurea dài ngày. Nên khuyến cáo bệnh nhân bảo vệ da khỏi ánh nắng, tự kiểm tra da và nên được rà soát ung thư thứ phát trong quá trình thăm khám định kỳ.
Độc tính trên mạch máu da, bao gồm loét và hoại tử mạch máu, đã xảy ra trên những bệnh nhân bị rối loạn tăng sản tủy xương trong khi điều trị với hydroxyurea. Ngoại cơ độc tính mạch máu tăng lên ở những bệnh nhân đã từng hay đang điều trị với interferon. Bởi vì hậu quả lâm sàng nghiêm trọng đối với biến chứng loét mạch máu da ở những bệnh nhân bị bệnh tăng sản tủy xương, nên ngưng dùng hydroxyurea khi viêm loét mạch máu da phát triển, và thay thế bằng thuốc độc tế bào khác.
Nên lưu ý trước khả năng tăng acid uric huyết tương, dẫn đến phải triển bệnh gút hoặc tệ hơn là bệnh thận do acid uric ở những bệnh nhân điều trị với hydroxyurea, đặc biệt khi dùng chung với các thuốc độc tế bào khác. Vì vậy cần phải theo dõi định kỳ mức acid uric và duy trì lượng nước hấp thu trong khi điều trị.
Tiêm ngừa vaccin: Dùng chung hydroxyurea với vaccin chứa vi rút sống có nguy cơ làm vi rút tăng sinh và/hoặc làm tăng một số tác dụng không mong muốn của vaccin chứa vi rút bởi cơ chế miễn dịch bình thường có thể bị ức chế bởi hydroxyurea. Tiêm ngừa với vaccin sống ở những
bệnh nhân dùng hydroxyurea có thể dẫn đến nhiễm khuẩn nghiêm trọng. Không thể của bệnh nhân đáp ứng với vaccin có thể bị suy giảm. Tránh dùng vaccin sống trong quá trình điều trị và ít nhất sáu tháng sau khi kết thúc điều trị.

SỬ DỤNG THUỐC CHO PHỤ NỮ CÓ THAI VÀ CHO CON BÚ
Phụ nữ có thai
Những thuốc có tác động lên khả năng tổng hợp DNA như là hydroxyurea có thể là tác nhân gây đột biến mạnh. Thầy thuốc nên cân nhắc thận trọng trước khi dùng thuốc này cho những bệnh nhân nam và nữ có dự tính có con.
Hydroxyurea được biết là tác nhân gây quái thai ở động vật. Vì thế, không nên dùng hydroxyurea cho những phụ nữ có thai hoặc nghi ngờ có thai trừ trường hợp thầy thuốc đã cân nhắc lợi ích của việc dùng thuốc hơn hẳn những nguy hiểm có thể có.
Phụ nữ cho con bú
Hydroxyurea phân bố vào sữa mẹ. Vì khả năng gây ra những tác dụng phụ nghiêm trọng của hydroxyurea đối với trẻ sơ sinh nên quyết định ngừng cho con bú hoặc ngừng dùng thuốc có tính đến tầm quan trọng của thuốc đối với người mẹ.
Khi cần thiết, bệnh nhân nên được tư vấn về việc dùng biện pháp tránh thai trước và trong khi điều trị với hydroxyurea.

ẢNH HƯỞNG CỦA THUỐC LÊN KHẢ NĂNG LÁI XE, VẬN HÀNH MÁY MÓC
Hydroxyurea có thể gây buồn ngủ. Bệnh nhân dùng thuốc không nên lái xe hay vận hành máy móc trừ khi thuốc không ảnh hưởng đến thể chất hay tinh thần người bệnh.

TƯƠNG TÁC THUỐC
Hoạt tính ức chế tủy xương có thể xảy ra ở những bệnh nhân đã hoặc đang dùng liệu pháp xạ trị hoặc thuốc gây độc tế bào. Viêm tụy gây hoặc không gây tử vong đã xảy ra ở những bệnh nhân nhiễm HIV trong khi điều trị với hydroxyurea và didanosin, phối hợp hoặc không phối hợp với stavudin. Độc tính trên gan và suy gan dẫn đến tử vong được báo cáo sau khi đưa thuốc ra thị trường trên những bệnh nhân HIV điều trị với hydroxyurea và các thuốc ức chế retrovirus khác. Biến cố ở gan gây tử vong thường được báo cáo ở những bệnh nhân điều trị phối hợp hydroxyurea, didanosin và stavudin. Nên tránh dùng phối hợp này. Viêm thần kinh ngoại biên, thường nghiêm trọng ở một số trường hợp, đã được báo cáo ở những bệnh nhân nhiễm HIV dùng hydroxyurea phối hợp với các thuốc kháng retrovirus, bao gồm didanosin, phối hợp hoặc không phối hợp với stavudin.
Các nghiên cứu cho thấy hydroxyurea có ảnh hưởng trên kết quả phân tích đối với các enzym (urease, uricase, và lactic dehydrogenase) sử dụng để định lượng ure, acid uric và acid lactic, làm tăng giả các kết quả của các xét nghiệm này ở những bệnh nhân điều trị với hydroxyurea.
Tiêm vaccin: Tăng nguy cơ nhiễm trùng nghiêm trọng hoặc gây tử vong khi dùng chung với vaccin sống. Khuyến cáo không dùng vaccin sống ở những bệnh nhân suy giảm miễn dịch.

TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN CỦA THUỐC (ADR)
Ức chế tủy xương là độc tính chính của hydroxyurea.
Độc tính trên mạch máu da bao gồm viêm loét và hoại tử mạch máu đã xảy ra trên những bệnh nhân bị rối loạn tăng sinh tủy xương trong khi điều trị với hydroxyurea.
Nguy cơ độc tính mạch máu tăng cao ở bệnh nhân đã từng hay đang điều trị interferon.
Tăng sắc tố da, teo da và móng, vảy da, nốt sần màu tím và hói đầu xuất hiện trên một số bệnh nhân vài năm sau khi điều trị dài hạn với hydroxyurea.
Những trường hợp viêm tụy và độc tính trên gan gây hoặc không gây tử vong, viêm thần kinh ngoại biên nặng đã xuất hiện trên những bệnh nhân nhiễm HIV khi dùng hydroxyurea chung với thuốc kháng retrovirus, đặc biệt là didanosin phối hợp với stavudin. Những bệnh nhân điều trị bằng hydroxyurea kết hợp với didanosin, stavudin và indinavir có mức giảm trung bình tế bào CD4 khoảng 100/mm³.
Tác dụng không mong muốn quan sát được khi dùng kết hợp hydroxyurea và xạ trị là tương tự như khi dùng hydroxyurea riêng lẻ, chủ yếu là ức chế tủy xương (giảm bạch cầu và thiếu máu) và kích ứng dạ dày. Gần như tất cả bệnh nhân trải qua hết đợt điều trị kết hợp hydroxyurea và xạ trị đều bị giảm bạch cầu. Giảm tiểu cầu (<100000/mm³) hiếm xảy ra và thường khi có giảm bạch cầu đáng kể. Hydroxyurea có thể làm tăng nguy cơ một số tác dụng không mong muốn thường gặp khi dùng xạ trị đơn lẻ, như khó chịu dạ dày và viêm niêm mạc.
Rất thường gặp (ADR >1/10)
Rối loạn máu và hệ tạo máu: Suy tủy, giảm tế bào CD4, giảm bạch cầu, giảm tiểu cầu, số lượng
tiểu cầu giảm, thiếu máu.
Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng: Chán ăn.
Rối loạn đường tiêu hóa: Viêm tụy*, buồn nôn, nôn, tiêu chảy, viêm dạ dày, táo bón, viêm niêm mạc, khó chịu dạ dày, khó tiêu, đau bụng, phân đen.
Rối loạn da và mô dưới da: Viêm mạch máu da, viêm da co, hói đầu, ban da, sần, tróc da, teo da,
loét da, ban đỏ, tăng sắc tố da, thay đổi móng.
Rối loạn thận và đường tiết niệu: khó tiểu tiện, tăng creatinin huyết, tăng ure huyết, tăng acid uric huyết.
Rối loạn chung: Sốt, suy nhược, ớn lạnh, một mỏi.
Hệ sinh sản: Vô sinh nhóm, đa tinh trùng.
Thường gặp (1/100 ≤ ADR < 1/10):
Ung thư lành tính và ác tính (bao gồm tế bào nang và tế bào biểu mô): Ung thư da. Rối loạn tâm lý: Ảo giác, mất phương hướng
Rối loạn hệ thần kinh: Co giật, chóng mặt, đau thần kinh ngoại biên*, buồn ngủ, đau đầu. Rối loạn trung thất, tổng ngực và hệ hô hấp: xơ phổi, phù phổi, thâm nhiễm phổi, khó thở. Rối loạn gan mật: Nhiễm độc gan*, tăng men gan, ứ mật, viêm gan.
Hiếm gặp, 1/10000 ≤ ADR < 1000
Nhiễm khuẩn và kí sinh trùng: Hoại tử
**Viêm tụy và độc tính trên gan gây hoặc không gây tử vong và viêm thần kinh ngoại biên nặng đã được báo cáo ở những bệnh nhân nhiễm HIV dùng hydroxyurea chung với các thuốc kháng retrovirus, đặc biệt là didanosin và stavudin.*
Thông báo cho bác sĩ những tác dụng không mong muốn khi sử dụng thuốc

QUÁ LIỀU VÀ CÁCH XỬ TRÍ
Triệu chứng: Độc tính cấp trên niêm mạc đã được báo cáo ở những bệnh nhân dùng hydroxyurea với liều cao hơn nhiều lần so với liều khuyến cáo. Đau nhức, ban đỏ tím, phù nề lòng bàn tay và lòng bàn chân tiếp theo sau là tróc da tay và chân, tăng sắc tố da nghiêm trọng cũng đã được báo cáo.
Xử trí: Điều trị lập tức bao gồm rửa dạ dày, theo sau là điều trị hỗ trợ cho bệnh nhân nếu có yêu cầu. Sau đó, cần phải theo dõi bệnh nhân chặt chẽ.

ĐẶC TÍNH DƯỢC LỰC HỌC
Hydroxyurea là một dẫn chất của ure đầu tiên được sử dụng trên lâm sàng làm thuốc chữa ung thư. Hydroxyurea ức chế tổng hợp DNA nhưng không làm ảnh hưởng đến sự tổng hợp RNA hay protein. Cơ chế chủ yếu là hydroxyurea ức chế sự kết hợp của thymidin vào DNA. Ngoài ra thuốc còn trực tiếp gây hư hại DNA. Hydroxyurea phá hủy gốc tự do tyrosyl. Gốc này là trung tâm xúc tác của ribonucleosid diphosphat reductase. Enzym xúc tác này chuyển ribonucleotid thành deoxyribonucleotid; sự chuyển này rất quan trọng và làm giảm sự tổng hợp DNA. Hydroxyurea ức chế đặc hiệu ở pha S của chu kỳ tế bào, làm ngừng tiến triển chỗ giáp giới giữa pha G1 và pha S nên ức chế tổng hợp DNA.
Tác dụng độc tế bào của hydroxyurea chỉ giới hạn ở những mô có tốc độ tăng sinh cao và có tác dụng rõ rệt nhất ở những tế bào đang tổng hợp mạnh DNA. Hydroxyurea có thể kích thích sản xuất và làm tăng nồng độ hemoglobin bào thai (Hb F), và như vậy có tiềm năng làm giảm hồng cầu hình lưỡi liềm. Thuốc không chữa khỏi bệnh thiếu máu hồng cầu liềm và cũng không có vai trò nào trong điều trị cơn đau đang tiến triển, mà chỉ có tác dụng phòng cơn đau.
Hydroxyurea còn được dùng hỗ trợ điều trị bệnh tăng hồng cầu vô căn, kết hợp với trích lấy máu tĩnh mạch giản đoạn, do thuốc có tác dụng ức chế tủy xương, làm giảm sản xuất thừa tiểu cầu và hồng cầu.

ĐẶC TÍNH DƯỢC ĐỘNG HỌC
Hydroxyurea hấp thu nhanh qua đường tiêu hóa sau khi uống. Nồng độ đỉnh trong huyết tương đạt được trong vòng 1-4 giờ. Nồng độ đỉnh trong máu sẽ giảm nhanh và không tích lũy khi dùng lại.
Hydroxyurea phân bố nhanh khắp cơ thể, tập trung nhiều hơn ở hồng cầu và bạch cầu. Thể tích phân bố bằng khoảng thể tích nước trong cơ thể. Hydroxyurea qua được hàng rào máu-não. Nồng độ đỉnh trong dịch não tủy đạt được trong vòng 3 giờ sau khi uống. Thuốc phân bố nhiều vào dịch màng bụng, nồng độ thuốc trong dịch màng bụng cao hơn nồng độ thuốc trong huyết tương 2-7,5 lần. Thuốc cũng được bài tiết vào sữa mẹ.
Khoảng trên 50% hydroxyurea bị chuyển hóa ở gan. Một phần nhỏ bị urease, một enzym của vi khuẩn đường ruột, chuyển hóa thành acid acetohydroxamic. Dùng hydroxyurea C14 cho thấy khoảng 50% liều uống bị thoái giáng ở gan thành CO2 thải trừ qua đường hô hấp và ure thải trừ qua thận. Phần còn lại thải trừ qua nước tiểu ở dạng thuốc không bị chuyển hóa. Lượng thải trừ qua nước tiểu là 62% sau 8 giờ và 80% sau 12 giờ. Sự thải trừ hydroxyurea có thể thay đổi ở người suy gan hay suy thận.

QUY CÁCH ĐÓNG GÓI
10 Viên nang cứng/ Vỉ x 10 Vỉ/ Túi nhôm/ Hộp.

ĐIỀU KIỆN BẢO QUẢN
Bảo quản ở nhiệt độ phòng không quá 30°C, tránh ánh sáng.

HẠN DÙNG
36 tháng kể từ ngày sản xuất.
Không dùng thuốc quá hạn sử dụng ghi trên hộp.

TIÊU CHUẨN CHẤT LƯỢNG
USP.

TÊN, ĐỊA CHỈ CỦA CƠ SỞ SẢN XUẤT THUỐC
Sản xuất bởi:
KOREA UNITED PHARM. INC.
107, Gongdan-ro, Yeonseo-myeon, Sejong-si, Hàn Quốc