

SIKKELCELZIEKTE

Siklos[®]
hydroxycarbamide

bij de behandeling van
SIKKELCELZIEKTE



Filmomhulde tabletten
hydroxycarbamide



Filmomhulde tabletten
hydroxycarbamide

**Risicominimalisatie
informatiefolder over de
risico's van hydroxycarbamide
voor voorschrijvers**

Extra risico minimalisatie materialen en product specifieke materialen kunt u opvragen via pv-nl@addmedica.com. Aanvullende informatie betreffende hydroxycarbamide is beschikbaar in de Samenvatting van de productkenmerken (SmPC) en bijsluiter op www.cbg-meb.nl.

Het additioneel risicominimalisatie-materiaal is online beschikbaar op <https://www.siklos.eu/nl>.

addmedica

Belangrijke aanbevelingen voor de follow-up van patiënten

Inleiding

SIKLOS® bevat hydroxycarbamide en is geïndiceerd **voor de preventie van recidiverende, pijnlijke vaso-occlusieve crises waaronder het ‘acute chest syndrome’ bij volwassenen, adolescenten en kinderen ouder dan 2 jaar met symptomatische sikkelcelziekte.**

Het werkende bestanddeel hydroxycarbamide is een antineoplastisch middel dat ook bekend staat onder de naam hydroxyureum.

De behandeling van symptomatische sikkelcelziekte met hydroxycarbamide moet via een ziekenhuis worden ingesteld door een specialist die ervaring heeft met de behandeling van sikkelcelziekte.

Deze folder is bestemd voor alle voorschrijvers in de gezondheidszorg die betrokken zijn bij de behandeling van patiënten die met hydroxycarbamide behandeld worden.

Dit materiaal beschrijft aanbevelingen om belangrijke risico's van het hydroxycarbamide te beperken of te voorkomen. Het materiaal is beoordeeld door het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen (CBG).

Er is extra risicominimalisatie informatie voor de patiënt, de ouders en/of verzorgers van de patiënt. Zorgverleners worden verzocht dit materiaal aan de patiënt of zijn/haar ouders of verzorgers mee te geven.

Samenvatting

Dosering en aanpassing van de dosering

- Als beide sterktes worden voorgeschreven, vergewis u er dan van dat de patiënt het recept begrijpt om verwarring te voorkomen.
- Zorg er ten alle tijde voor dat de patiënt goed is ingelicht over de voorzorgsmaatregelen om goed met de tabletten om te gaan.

Vruchtbare vrouwen/Anticonceptie bij mannen en vrouwen

- Patiënten moeten de noodzaak van anticonceptie tijdens de behandeling goed begrijpen.

Monitoren van hematologische toxiciteit

- Als het bloedbeeld binnen het toxische bereik valt, moet behandeling met hydroxycarbamide tijdelijk worden gestaakt tot het bloedbeeld is hersteld.

Beenzweren

- Bij patiënten met beenzweren of die in het verleden beenzweren hebben gehad moet hydroxycarbamide met voorzichtigheid worden toegepast.

Siklos® (hydroxycarbamide) bestaat in 2 verschillende sterktes: 100 mg en 1000 mg:

Siklos® 100 mg 

Gebroken witte, ovale filmomhulde tabletten met **één breukstreep** aan weerszijden. Iedere halve tablet heeft op één zijde de opdruk "H".

Elk tablet bevat 100 mg hydroxycarbamide en kan worden gedeeld in twee gelijke 50 mg delen.

De 100 mg sterkte is verkrijgbaar in een **plastic flacon van 60 tabletten**.

Siklos® 1000 mg 

Witte, capsulevormige filmomhulde tablet met **aan weerszijden drie breukstrepen**.

Elk tablet bevat 1000 mg hydroxycarbamide en kan worden verdeeld **in vier gelijke delen van 250 mg**. Iedere kwart tablet heeft op één zijde de opdruk "T".

De 1000 mg sterkte is verkrijgbaar in een **plastic flacon van 30 tabletten**.

1 | Dosering en aanpassing van de dosering

De dagelijkse dosering dient te worden aangepast op het **lichaamsgewicht van de patiënt en op de biologische en klinische respons**.

- De aanvangsdosis van hydroxycarbamide is **15 mg/kg lichaamsgewicht per dag**
- De gebruikelijke dosis ligt tussen de **15 en 30 mg/kg lichaamsgewicht per dag**
- Onder uitzonderlijke omstandigheden kan een maximale dosis van 35 mg/kg lichaamsgewicht/dag gerechtvaardigd zijn onder nauwgezette hematologische controle.

De dagelijkse dosis hydroxycarbamide kan worden aangepast in stappen van 2.5 tot 5 mg/kg lichaamsgewicht per dag volgens:

- De 100 mg tablet:
 - ½ tablet voor een dosis van 50 mg hydroxycarbamide
 - een hele tablet voor een dosis van 100 mg hydroxycarbamide
- Of de 1000 mg tablet:
 - ¼ tablet voor een dosis van 250 mg hydroxycarbamide
 - ½ tablet voor een dosis van 500 mg hydroxycarbamide
 - ¾ tablet voor een dosis van 750 mg hydroxycarbamide
 - Een hele tablet voor een dosis van 1000 mg hydroxycarbamide

Voorbeeld:

Patiënt weegt 24 kg: aanbevolen start dosering van 15 mg/kg lichaamsgewicht/dag of 360 mg per dag correspondeert met:

De 100 mg sterkte: 1 tablet per dag

+

De 1000 mg sterkte: ¼ tablet per dag

of

De 100 mg sterkte: 3 tabletten + ½ tablet per dag

Als beide sterktes worden voorgeschreven, vergewis u er dan van dat de patiënt het recept begrijpt om verwarring te voorkomen.

Cases	Aanbevolen dosering en aanpassingen
Volwassenen	15-30 mg/kg lichaamsgewicht per dag
Kinderen en adolescenten (2-18 jaar oud)	15-30 mg/kg lichaamsgewicht per dag
Als het bloedbeeld binnen het toxisch bereik valt (zie § 2.2)	Stak de behandeling tot het bloedbeeld is hersteld (normaal binnen 2 weken), hervat met een verlaagde dosering. De dosis hydroxycarbamide kan vervolgens weer onder zorgvuldige hematologische controle worden verhoogd. Een dosering die hematologische toxiciteit veroorzaakt, mag niet vaker dan twee keer worden geprobeerd.
Nierfunctiestoornis	Als creatinineklaring > 60 ml/min: 15-30 mg/kg lichaamsgewicht per dag. Als creatinineklaring ≤ 60 ml/min, verminder de initiële dosis met 50 %. Als creatinineklaring ≤ 30 ml/min, dien geen hydroxycarbamide toe.
Zweren aan het been	Overweeg een verlaagde dosering en/of staking van de behandeling (zie Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik in de SmPC)

Hydroxycarbamide wordt eenmaal daags ingenomen, bij voorkeur 's morgens voor het ontbijt.

Bij patiënten die de tabletten niet kunnen doorslikken, mogen deze onmiddellijk voorafgaand aan inname in een kleine hoeveelheid water in een theelepel worden opgelost. De tablet valt uiteen in het water.

Door een druppel siroop toe te voegen of de inhoud van de theelepel met wat voedsel te vermengen kunt u een mogelijke bittere smaak maskeren.

Zorg er ten alle tijde voor dat de patiënt goed is ingelicht over de **voorzorgsmaatregelen om goed met de tabletten om te gaan**.

- Was de handen voor en na aanraking van de tabletten
- Bij het breken van de tablet moet rechtstreeks contact met het gebroken oppervlakte van de tablet vermeden worden. Breek de tabletten buiten bereik van voedsel, op vochtig papier dat moet worden weggegooid na de handeling.

Een waarschuwing voor voorzichtig handelen vanwege cytotoxiciteit is toegevoegd aan de bijsluiter en toegevoegd aan het etiket op de flacon

2

Belangrijke informatie over de risico's in verband met het gebruik van hydroxycarbamide

2.1 - Teratogeniciteit en risico voor de vruchtbaarheid

- ✓ **Vruchtbare vrouwen/Anticonceptie bij mannen en vrouwen:** Hydroxycarbamide is beschreven als teratogeen bij dieren. Vruchtbare vrouwen moeten worden geadviseerd toereikende anticonceptiemethoden te gebruiken tijdens de behandeling met hydroxycarbamide.

Patiënten moeten de noodzaak van anticonceptie tijdens de behandeling goed begrijpen.

Bij een kinderwens moet de behandeling met hydroxycarbamide indien mogelijk 3 tot 6 maanden voor de zwangerschap worden stopgezet.

Als de patiënt zwanger raakt tijdens behandeling met hydroxycarbamide, dient ze geïnformeerd te worden over het potentiële risico voor de foetus. Een zorgvuldige follow-up met adequaat klinisch, biologisch en echografisch onderzoek worden overwogen.

Borstvoeding is gecontra-indiceerd.

- ✓ **Vruchtbaarheid:** Sikkelcelziekte kan de spermakwaliteit en -kwantiteit beïnvloeden. Gevallen hiervan met hydroxycarbamide zijn gemeld met een wisselende mate van reversibiliteit.

Semenpreservatie kan overwogen worden voor start van behandeling, al ontbreekt wetenschappelijk bewijs voor deze aanbeveling (zie Richtlijn Behandeling. Sikkelcelziekte van de Nederlandse Vereniging voor Hematologie.

2.2 Hematologische toxiciteit

Beenmerg suppressie is de meest voorkomende bijwerking geassocieerd met hydroxycarbamide. Het gaat meestal gepaard met neutropenie, reticulocytopenie en macrocytosis. Hierdoor is regelmatig bloedonderzoek vereist bij behandeling met hydroxycarbamide.

Monitoren van hematologische toxiciteit:

Het toxisch bereik kan worden gedefinieerd aan de hand van de volgende resultaten van bloedonderzoek:

- neutrofielen < 2,000 /mm³
- bloedplaatjes < 80,000 /mm³
- hemoglobine < 4.5 g/dL
- reticulocyten < 80,000 /mm³ bij een hemoglobineconcentratie van <9 g/dl

- Als het bloedbeeld binnen het toxische bereik valt, **moet behandeling met hydroxycarbamide tijdelijk worden gestaakt tot het bloedbeeld is hersteld.**
- Hematologisch herstel treedt doorgaans binnen twee weken op. De behandeling kan daarop opnieuw worden ingesteld met een verlaagde dosis. De dosis hydroxycarbamide kan vervolgens weer onder zorgvuldige hematologische controle worden verhoogd.
- Een dosis die hematologische toxiciteit veroorzaakt, mag niet vaker dan twee keer worden geprobeerd.

2.3 Beenzweren

Beenzweren zijn een vaak voorkomende complicatie van sikkelcelziekte, maar zijn ook waargenomen bij patiënten die met hydroxycarbamide werden behandeld.

Bij patiënten met **beenzweren of die in het verleden beenzweren hebben gehad** moet hydroxycarbamide met voorzichtigheid worden toegepast.

2.4 Toxiciteit op de lange termijn

Verondersteld wordt dat hydroxycarbamide binnen alle diersoorten carcinogeen is. Bij patiënten die langdurig hydroxycarbamide gebruiken voor myeloproliferatieve aandoeningen is melding gemaakt van secundaire leukemie. Het is niet bekend of dit leukemogeen effect het gevolg is van hydroxycarbamide of verband houdt met de onderliggende aandoening van de patiënt.

3

Monitoren van patiënten die met hydroxycarbamide worden behandeld

3.1 Monitoren hematologisch beeld

Vanwege de hematologische toxiciteit van hydroxycarbamide is nauwgezette controle van de hematologische toestand van de patiënt noodzakelijk.

Het bloedbeeld van de patiënt moet periodiek worden gecontroleerd:

- **vóór het instellen van de behandeling**
- **tijdens de behandeling :**
 - elke twee weken gedurende de eerste twee maanden,
 - elke twee maanden bij patiënten die stabiel zijn op een dosis lager dan 30mg/kg. Als de dagelijkse dosis hydroxycarbamide maximaal 35 mg/kg bedraagt (uitzonderlijke dosis), moet het bloedbeeld elke twee weken worden gecontroleerd.

3.2 Monitoren van de groei bij het kind

Sikkelcelziekte kan invloed hebben op de lengte en de gewichtsontwikkeling van het kind.

Langdurig monitoren van de groei van behandelde kinderen en jongeren wordt aanbevolen.

3.3 Management van bijwerkingen na behandeling met hydroxycarbamide

De onderstaande tabel geeft een samenvatting van de meest voorkomende bijwerking die gerapporteerd zijn gedurende de behandeling met hydroxycarbamide.

Bij het optreden van iedere bijwerking dient een afweging gemaakt worden of het voordeel van de behandeling opweegt tegen de bijwerking die de patiënt ondervindt.

Melden van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands

Bijwerkingen Centrum Lareb; website: www.lareb.nl

Voor meer informatie, richt u tot: pv-nl@addmedica.com

Tel: +31-(0)20-208 2161

Bijwerkingen die het meest gerapporteerd zijn tijdens de behandeling met hydroxycarbamide

Bijwerkingen	Frequency	Monitoren
Beenmeerg suppressie inclusief neutropenie ($< 2.0 \times 10^9/l$), Reticulocytopenie ($< 80 \times 10^9/l$)	Zeer vaak ($< 10\%$ beneden de Maximaal tolereerbare dosering (MTD), 50% bij MTD)	<ul style="list-style-type: none"> • Stop behandeling totdat bloedbeeld weer normaal is, hervat dan behandeling met verlaagde dosering • Bloedwaardes zijn normaliter binnen 2 weken na het stoppen van hydroxycarbamide weer op niveau. • Behandeling met een dosering welke een hematologische toxiciteit veroorzaakt mag niet vaker dan 2 maal worden geprobeerd.
Duizeligheid	Soms	<ul style="list-style-type: none"> • Controleer voor een complicatie van de sikkkelcelziekte zoals anemie of KNO complicaties • Overleg stoppen van behandeling
Droge huid	Frequentie niet bepaald	<ul style="list-style-type: none"> • Huidverzorging
Huiduitslag, melanonychie, haaruitval	Soms	<ul style="list-style-type: none"> • Overleg met patiënt en eventueel stoppen van behandeling
Koorts	Frequentie niet bepaald	<ul style="list-style-type: none"> • Screening voor infectie
Hoofdpijn	Vaak	<ul style="list-style-type: none"> • Controleer op een complicatie van de sikkkelcelziekte zoals anemie of KNO complicaties
Been zweren	Zelden	<ul style="list-style-type: none"> • Verzorging van de huid • Preventie door regelmatige controle van de conditie van de huid en het voorkomen van wondjes. • Overleg het eventueel stoppen van de behandeling
Macrocytose	Zeer vaak	<ul style="list-style-type: none"> • Preventief toedienen van foliumzuur
Oligospermie - azoöspermie	Zeer vaak	<ul style="list-style-type: none"> • Overweeg een sperma-analyse voor cryopreservatie voordat de behandeling wordt gestart
Huidreacties (zoals pigmentatie van mond, nagels en huid) en orale mucositis	Vaak	<ul style="list-style-type: none"> • Overleg met de patiënt over evt. stoppen van de behandeling
Thrombocytopenie ($< 80 \times 10^9/l$) Anemie (hemoglobine $< 4.5 \text{ g/dl}$) ³	Vaak	<ul style="list-style-type: none"> • Stop behandeling totdat bloedbeeld weer normaal is, hervat dan behandeling met verlaagde dosering. • Behandeling met een dosering welke een hematologische toxiciteit veroorzaakt mag niet vaker dan 2 maal worden geprobeerd. • Controleer voor infecties met het parvovirus of miltsequestratie crises.
Gewichtstoename	Frequentie niet bepaald	<ul style="list-style-type: none"> • Kan een gevolg zijn van een verbeterde conditie van de patiënt