

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Siklos filmomhulde tablet, 100 mg.
Siklos filmomhulde tablet, 1 000 mg.

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Siklos filmomhulde tablet, 100 mg
Elke filmomhulde tablet bevat 100 mg hydroxycarbamide.

Siklos filmomhulde tablet, 1 000 mg
Elke filmomhulde tablet bevat 1 000 mg hydroxycarbamide.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet (tablet).

Siklos filmomhulde tablet, 100 mg
Een gebroken witte, langwerpige, filmomhulde tablet met aan weerszijden breukstrepen.
De tablet kan verdeeld worden in twee gelijke delen. Elk helft van een tablet heeft een "H" aan een kant.

Siklos filmomhulde tablet, 1 000 mg
Een gebroken witte, capsulevormige filmomhulde tablet met aan weerszijden drie breukstrepen.
De tablet kan verdeeld worden in vier gelijke delen. Elk kwart van een tablet heeft een "T" aan een kant.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Siklos 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 (zie rubriek 5.1).

4.2 Dosering en wijze van toediening

De behandeling met Siklos moet worden ingesteld door een arts die ervaring heeft met de behandeling van patiënten met sikkelcelziekte.

Dosering

Bij volwassenen, adolescenten en kinderen ouder dan 2 jaar

De dosering moet worden gebaseerd op het lichaamsgewicht van de patiënt.
De aanvangsdosis van hydroxycarbamide is 15 mg/kg lichaamsgewicht en de gebruikelijke dosis ligt tussen de 15 en 30 mg/kg lichaamsgewicht/dag.

Zolang de patiënt klinisch of hematologisch (bijv. toename van hemoglobine F (HbF), MCV [mean corpuscular volume], vermindering van aantal neutrofielen) op de behandeling reageert, dient de dosering Siklos te worden gehandhaafd.

Indien er geen respons optreedt (opnieuw optreden van crises of afwezigheid van vermindering in de aantallen crises), kan de dagelijkse dosis in stappen van 2,5 tot 5 mg/kg lichaamsgewicht/dag worden verhoogd, waarbij de meest geschikte sterkte wordt gebruikt.

Onder uitzonderlijke omstandigheden kan een maximale dosis van 35 mg/kg lichaamsgewicht/dag gerechtvaardigd zijn onder nauwgezette hematologische controle (zie rubriek 4.4).

Als de patiënt geen respons toont op de maximale dosis hydroxycarbamide (35 mg/kg lichaamsgewicht/dag), toegediend gedurende drie tot zes maanden, dan moet permanente stopzetting van Siklos worden overwogen.

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

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

Neutrofielen	< 1 500/mm ³
Bloedplaatjes	< 80 000/mm ³
Hemoglobine	< 4,5 g/dl
Reticulocyten	< 80 000/mm ³ bij een hemoglobineconcentratie < 9 g/dl

Langetermijngegevens over langdurig gebruik van hydroxycarbamide door patiënten met sikkelcelziekte zijn beschikbaar voor kinderen en adolescenten, met een follow-up van 12 jaar bij kinderen en adolescenten en van meer dan 13 jaar bij volwassenen. Op dit moment is niet bekend hoe lang patiënten met Siklos moeten worden behandeld. De duur van de behandeling is de verantwoordelijkheid van de voorschrijvende arts en moet worden gebaseerd op de klinische en hematologische status van elke patiënt.

Speciale patiënten

Kinderen jonger dan 2 jaar

De veiligheid en werkzaamheid van hydroxycarbamide bij kinderen vanaf de geboorte tot twee jaar zijn nog niet vastgesteld. Beperkte gegevens suggereren dat 20 mg/kg/dag pijnlijke episodes verminderde en veilig was bij kinderen jonger dan 2 jaar, maar dat de veiligheid van een langdurige behandeling nog moet worden vastgesteld. Daarom kan er geen doseringsadvies worden gegeven.

Nierfunctiestoornis

Aangezien uitscheiding via de nieren de voornaamste eliminatieroute is, moet bij patiënten met een nierfunctiestoornis een verlaging van de Siklos-dosis worden overwogen. Bij patiënten met creatinineklaring ≤ 60 ml/min moet de initiële dosis Siklos met 50% worden verminderd. Bij deze patiënten wordt nauwlettende controle van bloedparameters geadviseerd. Siklos dient niet te worden toegediend aan patiënten met ernstige nierfunctiestoornis (creatinineklaring < 30 ml/min) (zie rubrieken 4.3, 4.4 en 5.2).

Leverfunctiestoornis

Er zijn geen gegevens die specifieke dosisaanpassingen bij patiënten met leverfunctiestoornis ondersteunen. Bij deze patiënten wordt nauwlettende controle van bloedparameters geadviseerd. In verband met veiligheidsoverwegingen is Siklos gecontra-indiceerd bij patiënten met ernstige leverfunctiestoornis (zie rubrieken 4.3 en 4.4).

Wijze van toediening

In overeenstemming met de individuele voorgeschreven dosis moet de tablet of de gehalveerde of in vieren gedeelde tablet eenmaal daags worden ingenomen, bij voorkeur 's morgens voor het ontbijt en, indien nodig, met een glas water of een zeer kleine hoeveelheid voedsel.

Bij patiënten die de tabletten niet kunnen doorslikken, mogen deze **onmiddellijk voorafgaand aan innname** in een kleine hoeveelheid water in een theelepel worden opgelost. Door een druppel siroop toe te voegen of de inhoud van de theelepel met wat voedsel vermengen kunt u een mogelijke bittere smaak maskeren.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor het werkzame bestanddeel of voor één van de hulpstoffen.

Ernstige leverfunctiestoornis (Child-Pugh klasse C).

Ernstige nierfunctiestoornis (creatinineklaring < 30 ml/min).

Toxische bereiken van myelosuppressie zoals beschreven in rubriek 4.2.

Borstvoeding (zie rubriek 4.6).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Beenmergsuppressie

Bij behandeling met Siklos is nauwlettende klinische controle noodzakelijk. Voorafgaand aan en herhaaldelijk tijdens de behandeling moeten de hematologische status van de patiënt en de nier- en leverfunctie worden bepaald. Tijdens behandeling met Siklos moet het bloedbeeld bij instelling van de behandeling (d.w.z. de eerste twee maanden) en als de dagelijkse dosis hydroxycarbamide maximaal 35 mg/kg lichaamsgewicht is, eens per maand worden gecontroleerd. Patiënten die stabiel zijn op lagere doses moeten elke 2 maanden worden gecontroleerd.

Behandeling met Siklos moet worden gestaakt als de beenmergfunctie sterk wordt onderdrukt. Neutropenie is doorgaans de eerste en meest voorkomende hematologische manifestatie van hematologische suppressie. Trombopenie en anemie doen zich minder vaak voor en treden zelden op zonder voorafgaande neutropenie. Herstel van myelosuppressie treedt na het staken van de behandeling doorgaans snel op. De behandeling met Siklos kan vervolgens opnieuw worden gestart bij een lagere dosis (zie rubriek 4.2).

Nier- en leverfunctiestoornis

Siklos moet met voorzichtigheid worden toegepast bij patiënten met een lichte tot matige nierfunctiestoornis (zie rubriek 4.2).

Omdat er beperkte gegevens beschikbaar zijn voor patiënten met lichte tot matige leverfunctiestoornis, moet Siklos met de benodigde voorzichtigheid worden gebruikt (zie rubriek 4.2).

Beenulcera en toxische cutane vasculitis

Bij patiënten met beenulcera moet Siklos met voorzichtigheid worden toegepast. Beenulcera zijn een veelvoorkomende complicatie van sikkelcelziekte, maar ze zijn ook gemeld bij met hydroxycarbamide behandelde patiënten. Tijdens behandeling met hydroxycarbamide is bij patiënten met myeloproliferatieve aandoeningen toxische cutane vasculitis opgetreden, waaronder vasculitische ulceraties en gangreen. Deze toxische vasculitis werd het meest gemeld bij patiënten met een voorgeschiedenis van interferonbehandeling of die op dat moment met interferon werden behandeld. In verband met potentieel ernstige klinische uitkomsten van de ulceratieve cutane vasculitis gemeld bij patiënten met myeloproliferatieve ziekte, moet het gebruik van hydroxycarbamide worden gestaakt en/of de dosis verminderd als zich ulceratieve cutane vasculitis ontwikkelt. In zeldzame gevallen worden zweren veroorzaakt door leukocytoclastische vasculitis.

Macrocytose

Hydroxycarbamide veroorzaakt macrocytose, wat het incidentele optreden van foliumzuur- en vitamine B₁₂-deficiëntie kan maskeren. Profylactische toediening van foliumzuur wordt aanbevolen.

Carcinogeniteit

Hydroxycarbamide is in zeer uiteenlopende testsystemen onmiskenbaar genotoxisch gebleken. 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. Ook huidkanker is gemeld bij patiënten die langdurig behandeld werden met hydroxycarbamide.

Veilige toediening en controle

Patiënten en/of ouders/voogd moeten in staat zijn de aanwijzingen ten aanzien van de toediening van dit geneesmiddel, de controle en de zorg op te volgen.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er is met hydroxycarbamide geen specifiek onderzoek naar interacties uitgevoerd.

Potentieel fatale pancreatitis en levertoxiciteit en ernstige neuropathie zijn gemeld bij met hiv geïnfecteerde patiënten die hydroxycarbamide kregen toegediend in combinatie met antiretrovirale geneesmiddelen van de eerste generatie, met name didanosine plus stavudine. Patiënten behandeld met hydroxycarbamide in combinatie met didanosine, stavudine en indinavir vertoonden een mediane afname van het aantal CD-4-cellen met ongeveer $0,1 \times 10^9/l$ ($100/mm^3$).

Gelijktijdig gebruik van hydroxycarbamide en andere myelosuppressieve geneesmiddelen of radiotherapie kan beenmergsuppressie, maag-darmstoornissen en mucositis verergeren. Door radiotherapie veroorzaakt erytheem kan door hydroxycarbamide worden verergerd.

Gelijktijdig gebruik van hydroxycarbamide en een levendvirusvaccin kan de replicatie van het vaccivirus en/of de bijwerking van het vaccivirus versterken doordat normale verdedigingsmechanismen door behandeling met hydroxycarbamide kunnen worden onderdrukt. Vaccinatie met een levend vaccin van een patiënt die hydroxycarbamide gebruikt, kan leiden tot ernstige infecties. In het algemeen kan de antilichaamrespons van de patiënt op vaccins verminderd zijn. Behandeling met Siklos en gelijktijdige immunisatie met levendvirusvaccins dienen alleen plaats te vinden als de voordelen duidelijk opwegen tegen de risico's.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vrouwen die zwanger kunnen worden/Anticonceptie bij mannen en vrouwen

Aan vrouwen die kinderen kunnen krijgen en die worden behandeld met hydroxycarbamide moet worden geadviseerd niet zwanger te worden, en als dit toch gebeurt onmiddellijk de behandelend arts hierover te informeren.

Bij vrouwen die kinderen kunnen krijgen wordt een effectieve anticonceptiemethode sterk aangeraden. Patiënten (mannen en vrouwen) die hydroxycarbamide gebruiken en graag zwanger willen worden, moeten indien mogelijk 3 tot 6 maanden voor het begin van een zwangerschap met de behandeling zijn gestopt. Het besluit om te stoppen moet per patiënt genomen worden. Hierbij moet de risico-/batenverhouding op individuele basis worden geëvalueerd, waarbij het respectievelijke risico van hydroxycarbamidetherapie tegenover de overgang naar een bloedtransfusieprogramma in aanmerking wordt genomen.

Zwangerschap

Uit dieronderzoek is reproductietoxiciteit gebleken (zie rubriek 5.3). Patiënten die hydroxycarbamide gebruiken, moeten worden geïnformeerd over de risico's voor de foetus.

Er is een beperkte hoeveelheid gegevens over het gebruik van hydroxycarbamide bij zwangere vrouwen. Siklos wordt niet aanbevolen voor gebruik tijdens de zwangerschap.

De patiënt moet worden geïnstrueerd onmiddellijk contact op te nemen met een arts bij een vermoeden van zwangerschap.

Borstvoeding

Hydroxycarbamide gaat over in moedermelk. Vanwege het potentieel van ernstige bijwerkingen bij zuigelingen moet de borstvoeding worden gestaakt tijdens gebruik van Siklos.

Vruchtbaarheid

De behandeling kan invloed hebben op de vruchtbaarheid bij mannen. Zeer frequent en azoospermie omkeerbare oligospermia gevallen werden waargenomen bij de man, hoewel deze aandoeningen ook verband houden met de onderliggende ziekte. In onderzoek werd verminderde vruchtbaarheid waargenomen bij mannelijke ratten (zie rubriek 5.3).

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Siklos heeft geringe invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Patiënten moet worden geadviseerd geen auto te rijden en geen machines te bedienen als tijdens het gebruik van Siklos duizeligheid optreedt.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Het veiligheidsprofiel van hydroxycarbamide bij sikkelcelziekte werd vastgesteld in klinische onderzoeken en bevestigd aan de hand van langetermijncohortstudies van tot 1 903 volwassenen en kinderen ouder dan 2 jaar.

De meest gemelde bijwerking is myelosuppressie met neutropenie als de meest voorkomende manifestatie. Beenmergsuppressie is het dosisbeperkende toxische effect van hydroxycarbamide. Wanneer de maximaal verdragen dosis niet wordt bereikt, treedt doorgaans bij minder dan 10% van de patiënten myelotoxiciteit van voorbijgaande aard op, terwijl met de maximaal verdragen dosis bij meer dan 50% van de patiënten sprake is van reversibele beenmergsuppressie. Deze bijwerkingen zijn te verwachten op grond van de farmacologie van hydroxycarbamide. Geleidelijke dosistitratie kan deze effecten helpen verminderen (zie rubriek 4.2).

Uit de klinische gegevens die zijn verkregen bij patiënten met sikkelcelziekte zijn geen bijwerkingen van hydroxycarbamide op de lever- en nierfunctie gebleken.

Gerangschikt overzicht van bijwerkingen

De bijwerkingen die worden gezien als ten minste mogelijk gerelateerd aan de behandeling, worden hieronder vermeld per systeem/orgaanklasse en absolute frequentie. Frequenties zijn gedefinieerd als zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($> 1/100, < 1/10$); soms ($> 1/1\ 000, < 1/100$); zelden ($> 1/10\ 000, < 1/1\ 000$); zeer zelden ($< 1/10\ 000$); niet bekend (kan op basis van de beschikbare gegevens niet worden bepaald). Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst :

Neoplasmen benigne, maligne en niet-gespecificeerd	
Niet bekend:	Leukemie en bij ouderen: huidkanker
Bloed- en lymfestelselaandoeningen:	
Zeer vaak:	Beenmergsuppressie ¹ met inbegrip van neutropenie (< 1,5 × 10 ⁹ /l), reticulocytopenie (< 80 × 10 ⁹ /l), macrocytose ²
Vaak:	Trombocytopenie (< 80 × 10 ⁹ /l), anemie (hemoglobine < 4,5 g/dl) ³
Zenuwstelselaandoeningen:	
Vaak:	Hoofdpijn
Soms:	Duizeligheid
Bloedvataandoeningen:	
Niet bekend:	Bloeding
Maagdarmstelselaandoeningen:	
Soms:	Misselijkheid
Niet bekend:	Maag-darmstoornissen, braken, maag-darmzweer, ernstige hypomagnesiëmie
Lever- en galaandoeningen	
Zelden:	Verhoogde leverenzymen
Huid- en onderhuidaandoeningen:	
Vaak	Huidreacties (bijvoorbeeld pigmentatie van mond, nagels en huid) en orale mucositis
Soms:	Huiduitslag, melanonychie, haaruitval
Zelden:	Beenzweren
Zeer zelden:	Systemische en cutane lupus erythematosus
Niet bekend:	Droge huid
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen:	
Zeer vaak:	Oligospermie, azoöspermie ⁴
Niet bekend:	Amenorroe
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen:	
Niet bekend:	Koorts
Onderzoeken:	
Niet bekend:	Gewichtstoename ⁵

¹ Hematologisch herstel treedt doorgaans binnen twee weken na stopzetting van het gebruik van hydroxycarbamide op.

² De door hydroxycarbamide veroorzaakte macrocytose is niet vitamine-B₁₂- of foliumzuurafhankelijk.

³ Voornamelijk het gevolg van infectie met parvovirus, milt of leversequestratie, nierfunctiestoornis.

⁴ Oligospermie en azoöspermie zijn doorgaans reversibel, maar er moet rekening mee worden gehouden wanneer vaderschap gewenst is (zie rubriek 5.3). Deze aandoeningen zijn ook gerelateerd aan de onderliggend ziekte.

⁵ Gewichtstoename kan een effect zijn van een verbeterde algemene toestand.

Pediatrische patiënten

De frequentie, het type en de ernst van bijwerkingen bij kinderen zijn over het algemeen vergelijkbaar met die bij volwassenen. Uit gegevens over het geneesmiddel na het in de handel brengen van één observationeel onderzoek naar Siklos® (Escort HU) bij een grote set patiënten (n=1 906) met sikkelcelziekte bleek dat patiënten van 2 tot 10 jaar een hoger risico hadden op neutropenie en een lager risico op droge huid, alopecia, hoofdpijn en anemie. Patiënten van 10 tot 18 jaar hadden ten opzichte van volwassenen een lager risico op droge huid, huidzweren, alopecia, gewichtstoename en anemie.

Melding 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 nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V.

4.9 Overdosering

Acute mucocutane toxiciteit is gemeld bij patiënten die hydroxycarbamide kregen in doses die een aantal malen hoger lagen dan de therapeutische dosis. Pijn, violet erytheem, oedeem op handpalmen en voetzolen gevolgd door schilfering van handen en voeten, ernstige gegeneraliseerde hyperpigmentatie van de huid en stomatitis zijn waargenomen.

Bij patiënten met sikkelcelziekte werd ernstige beenmergsuppressie gemeld in geïsoleerde gevallen van overdosering van hydroxycarbamide tussen 2 en 10 maal hoger dan de voorgeschreven dosis (tot 8,57 maal de maximale aanbevolen dosis van 35 mg/kg lichaamsgewicht/dag). Aanbevolen wordt het bloedbeeld gedurende een aantal weken na de overdosis te controleren aangezien herstel de eerste tijd kan uitblijven.

Behandeling van overdosering bestaat uit maagspoeling, gevolgd door symptomatische behandeling en controle van de beenmergfunctie.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: antineoplastica, overige antineoplastica, ATC-code: L01XX05.

Werkingsmechanisme

Niet alle werkingsmechanismen van hydroxycarbamide zijn geheel duidelijk. Een van de werkingsmechanismen betreft de verhoging van concentraties van foetaal hemoglobine (HbF) bij sikkelcelpatiënten. Het HbF verstoort de polymerisatie van HbS en verhindert zo het sikkelen van de rode bloedcel, waarbij het vaatafsluiting en hemolyse weer vermindert. In al het klinisch onderzoek werd na gebruik van hydroxycarbamide vanaf de uitgangssituatie een aanzienlijke stijging van het HbF waargenomen. Een verhoogde concentratie HbF leidt ook tot een toename van de overleving van rode bloedcellen en een toename van het totale hemoglobinegehalte en leidt daardoor tot vermindering van anemie bij deze patiënten.

Er is gebleken dat hydroxycarbamide gepaard gaat met de vorming van stikstofmonoxide wat erop duidt dat stikstofmonoxide de productie van cyclisch guanosinemonofosfaat (cGMP) stimuleert, dat vervolgens een eiwitkinase activeert en de productie van HbF verhoogt. Andere bekende farmacologische effecten van hydroxycarbamide die kunnen bijdragen aan de gunstige werking bij sikkelcelziekte zijn onder meer vermindering van het aantal neutrofielen, toename van het watergehalte van rode bloedcellen, verhoogde deformabiliteit van gesikkelde cellen en veranderde adhesie van rode bloedcellen aan het endotheel.

Daarnaast veroorzaakt hydroxycarbamide een onmiddellijke remming van de DNA-synthese doordat het werkt als remmer van ribonucleotidreductase, zonder de ribonucleïnezuur- of eiwitsynthese te verstoren.

Farmacodynamische effecten

Naast de inconstante correlatie tussen afname van het aantal crises en de toename van HbF was het cytoreductief effect van hydroxycarbamide, met name de vermindering van het aantal neutrofielen, de factor met de sterkste correlatie tot een daling van het aantal crises.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

In bijna alle klinische onderzoeken naar sikkelcelziekte verminderde hydroxycarbamide de frequentie van vaso-occlusieve episoden bij kinderen en bij volwassenen met 40% tot 80%. In de behandelde groepen werd dezelfde daling waargenomen bij het aantal ziekenhuisopnamen en het aantal dagen in het ziekenhuis. De jaarlijkse frequentie van het 'acute chest syndrome' nam in verscheidene onderzoeken bij gebruik van hydroxycarbamide ook met 25 tot 68% af. 'Acute chest syndrome' is een

vaak levensbedreigende complicatie van sikkelcelziekte en wordt gekenmerkt door pijn op de borst, koorts of dyspneu met recent infiltraat op een thoraxfoto.

Een aanhoudend klinisch voordeel werd aangetoond bij patiënten bij wie de behandeling met hydroxycarbamide gedurende meer dan 8 jaar werd voortgezet.

Bij 1 906 patiënten die deelnamen aan de cohortstudie ESCORT HU werd na twaalf en vierentwintig maanden behandeling met hydroxycarbamide en in vergelijking met de uitgangswaarde een significante stijging van het Hb-gehalte (+1,4 g/dl en 1,5 g/dl) en van het percentage HbF (+14,65% en 15%) waargenomen. Tegelijkertijd was er na een jaar behandeling een significante vermindering van het aantal pijnlijke crises die >48 uur duurden (-40% bij kinderen en -50% bij volwassenen), episodes van ACS (-68% bij kinderen en -57% bij volwassenen) en ziekenhuisopnames (-44% bij kinderen en -45% bij volwassenen). Het percentage patiënten dat een bloedtransfusie nodig had daalde met 50%. Het veiligheidsprofiel van hydroxycarbamide bij volwassenen en bij kinderen dat in ESCORT-HU werd waargenomen, was consistent met eerder gepubliceerde gegevens zonder nieuw risico (Montalembert 2021).

Pediatische patiënten

In de NOHARM-studie (Opoka 2017) werden kinderen met een gemiddelde leeftijd van 2,2 jaar (van 1 tot 3,99 jaar) gerandomiseerd naar ofwel hydroxycarbamide (n=104) ofwel placebo (n=104). De behandeling werd eenmaal per dag toegediend in een dosis van $20 \pm 2,5$ mg/kg gedurende 12 maanden. Een samengesteld SCD-gerelateerd klinisch resultaat (vaso-occlusieve pijnlijke crisis, dactylitis, 'acute chest syndrome', sekwestratie van de milt of bloedtransfusie) kwam minder vaak voor met hydroxyureum (45%) dan bij een placebo (69%, $p=0,001$). Wat betreft het risico van verhoogde infectie bij kinderen met medicijngeïnduceerde neutropenie was dit zeldzaam in NOHARM en verschilde niet bij hydroxyureum- versus placebobehandeling.

Aan het einde van de NOHARM-studie werden kinderen ingeschreven in het NOHARM-extensie-onderzoek (John 2020), en willekeurig toegewezen in een 1:1-verhouding om ofwel hydroxycarbamide te krijgen in een vaste standaarddosis (gemiddeld [\pm SD], 20 ± 5 mg per kilogram per dag), ofwel hydroxycarbamide te laten escaleren tot de maximaal getolereerde dosis. 187 kinderen werden gerandomiseerd: 94 (leeftijd $4,6 \pm 1,0$) in de vaste dosisgroep ($19,2 \pm 1,8$ mg/kg/d) en 93 (leeftijd $4,8 \pm 0,9$) in de dosisescalatiegroep ($29,5 \pm 3,6$ mg/kg/d). Na 18 maanden werd in de escalatiegroep een toename van het Hb-gehalte ($+0,3$ g/dl) en % HbF (+8%) gevonden. Klinische bijwerkingen van welke graad dan ook kwamen vaker voor in de groep met een vaste dosis, inclusief alle sikkelcelgerelateerde voorvallen (245 vs. 105) en specifieke voorvallen: vaso-occlusieve pijn crisis (200 vs. 86) en 'acute chest syndrome' of longontsteking (30 vs. 8). Het aantal belangrijke medische interventies was ook minder in de dosis-escalatiegroep dan in de vaste-dosisgroep, zowel voor transfusies (34 vs. 116) als ziekenhuisopnames (19 vs. 90).

Bij zuigelingen met SS/Sb0 in de leeftijd van 9-23 maanden is in de gerandomiseerde gecontroleerde studie Baby Hug een afname van het aantal episoden van pijn (-52%, 177 voorvallen vs. 375), dactylitis (-80%, 24 vs. 123), 'acute chest syndrome' (8 vs. 27) en ziekenhuisopnames (-28%, 232 vs. 324) gemeld met respectievelijk hydroxycarbamide (n=96) in vergelijking met placebo (n=97). Bij 25 patiënten die in het ongecontroleerde ESCORT HU gedurende 1 jaar werden behandeld in vergelijking met 1 jaar voor de inschrijving (n=25), vermindering van vaso-occlusieve crises: -42% en ziekenhuisopnames: -55%.

De baten-risicoverhouding en de veiligheid op lange termijn moeten bij deze populatie nog worden vastgesteld.

In het ongecontroleerde cohort ESCORT HU had een subgroep van 27 pediatische patiënten met ernstige chronische anemie die gedurende 12 maanden met Siklos werden behandeld, hemoglobinewaarden van minder dan 7 g/dl bij aanvang. Van deze patiënten hadden slechts 6 patiënten (22%) na 12 maanden een gehalte van minder dan 7 g/dl. Hoewel de meeste patiënten (56%) een verandering ten opzichte van de uitgangssituatie hadden van 1 g/dl of meer, kunnen er uit de resultaten van dit ongecontroleerde onderzoek geen robuuste conclusies betreffende de werkzaamheid worden getrokken vanwege het grote percentage ontbrekende gegevens, de kans op regressie naar het gemiddelde en het feit dat een effect van transfusies niet kon worden uitgesloten.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Na orale toediening van 20 mg/kg hydroxycarbamide wordt een snelle absorptie waargenomen met piekplasmaconcentraties van ongeveer 30 mg/l die optreden na 0,75 en 1,2 uur bij respectievelijk kinderen en volwassenen met sikkelcelziekte.

De totale blootstelling tot 24 uur na toediening is 124 mg*uur/l bij kinderen en adolescenten en 135 mg*uur/l bij volwassen patiënten. De orale biologische beschikbaarheid van hydroxycarbamide is vrijwel hetzelfde als bij andere indicaties dan sikkelcelziekte.

Distributie

Hydroxycarbamide verspreidt zich snel door het hele menselijk lichaam, dringt door tot in de liquor, verschijnt in peritoneaal vocht en ascites, en concentreert zich in leukocyten en erythrocyten. Het geschatte verdelingsvolume van hydroxycarbamide benadert de totale hoeveelheid lichaamsvocht. Het verdelingsvolume bij steady state aangepast aan de biologische beschikbaarheid bedraagt 0,57l/kg bij patiënten met sikkelcelziekte (wat neerkomt op ongeveer 72 en 90 l bij respectievelijk kinderen en volwassenen). De mate van eiwitbinding van hydroxycarbamide is onbekend.

Biotransformatie

De biotransformatieroutes zijn net als de metabolieten niet volledig beschreven. Ureum is één metaboliet van hydroxycarbamide.

Hydroxycarbamide bij 30, 100 en 300 µM wordt *in vitro* niet gemetaboliseerd door cytochroom P450 van humane levermicrosomen. Bij concentraties van 10 tot 300 µM stimuleert hydroxycarbamide niet de *in-vitro*-activiteit van het ATPase van recombinant humaan P-glycoproteïne (PGP), wat aangeeft dat hydroxycarbamide geen PGP-substraat is. Daarom wordt geen interactie verwacht bij gelijktijdige toediening met stoffen die substraten van de cytochromen P450 of P-glycoproteïne zijn.

Eliminatie

In een onderzoek met herhaalde doses bij volwassen patiënten met sikkelcelziekte werd bij steady state ongeveer 60% van de dosis hydroxycarbamide in de urine teruggevonden. Bij volwassenen was de totale klaring aangepast aan de biologische beschikbaarheid 9,89 l/uur (0,16 l/uur/kg) waarvan respectievelijk 5,64 en 4,25 l/uur door renale en niet-renale klaring. De respectieve waarde voor totale klaring bij kinderen was 7,25 l/uur (0,20 l/uur/kg) met 2,91 en 4,34 l/uur via renale en niet-renale routen.

Bij volwassenen met sikkelcelziekte was de gemiddelde cumulatieve hydroxycarbamide-uitscheiding in de urine 62% van de toegediende dosis na 8 uur en dus hoger dan bij kankerpatiënten (35 – 40%). Bij patiënten met sikkelcelziekte werd hydroxycarbamide geëlimineerd met een halfwaardetijd van ongeveer zes tot zeven uur, wat langer is dan gemeld bij andere indicaties.

Ouderen, geslacht, ras

Er is geen informatie beschikbaar over farmacokinetische verschillen als gevolg van leeftijd (behalve kinderen), geslacht of ras.

Kinderen

Bij kinderen en volwassen patiënten met sikkelcelziekte was de systemische blootstelling aan hydroxycarbamide bij steady state gelijk volgens de oppervlakte onder de curve (AUC). De maximale plasmaspiegels en het schijnbare verdelingsvolume met betrekking tot lichaamsgewicht waren tussen de leeftijdsgroepen goed vergelijkbaar. De tijd tot maximale plasmaconcentratie en het percentage van de in de urine uitgescheiden dosis waren bij kinderen hoger dan bij volwassenen. Bij kinderen was de halfwaardetijd iets langer en de totale klaring met betrekking tot lichaamsgewicht licht hoger dan bij volwassen patiënten (zie rubriek 4.2).

Nierfunctiestoornis

Aangezien renale uitscheiding een eliminatieroute is, moet bij patiënten met nierfunctiestoornis verlaging van de dosering van Siklos worden overwogen. In een open onderzoek met enkelvoudige doses bij volwassen patiënten met sikkelcelziekte (Yan JH *et al*, 2005) werd de invloed van de

nierfunctie op de farmacokinetiek van hydroxycarbamide beoordeeld. Patiënten met een normale nierfunctie (creatinineklaring $\text{CrCl} > 80 \text{ ml/min}$) en met een lichte ($\text{CrCl} 60 - 80 \text{ ml/min}$), matige ($\text{CrCl} 30 - < 60 \text{ ml/min}$) of ernstige ($< 30 \text{ ml/min}$) nierfunctiestoornis kregen hydroxycarbamide als een enkelvoudige dosis van 15 mg/kg lichaamsgewicht door toediening van capsules van 200 mg , 300 mg of 400 mg . Bij patiënten met een CrCl lager dan 60 ml/min of bij patiënten met terminale nierinsufficiëntie was de gemiddelde blootstelling aan hydroxycarbamide ongeveer 64% hoger dan bij patiënten met een normale nierfunctie.

Zoals beoordeeld in een later onderzoek was bij patiënten met een $\text{CrCl} < 60 \text{ ml/min}$ de oppervlakte onder de curve (AUC) ongeveer 51% groter dan bij patiënten met een $\text{CrCl} \geq 60 \text{ ml/min}$, wat erop duidt dat een dosisverlaging van hydroxycarbamide met 50% bij patiënten met een $\text{CrCl} \leq 60 \text{ ml/min}$ terecht kan zijn. Hemodialyse verminderde de blootstelling aan hydroxycarbamide met 33% (zie rubrieken 4.2 en 4.4).

Bij deze patiënten wordt nauwlettende controle van bloedparameters geadviseerd.

Leverfunctiestoornis

Er zijn geen gegevens die een specifieke richtlijn voor doseringsaanpassing bij patiënten met leverfunctiestoornis ondersteunen, maar uit veiligheidsoverwegingen is Siklos gecontra-indiceerd bij patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis (zie rubriek 4.3). Bij deze patiënten wordt nauwlettende controle van bloedparameters geadviseerd.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

In preklinische toxiciteitsonderzoeken waren de meest gemelde effecten onder meer beenmergsuppressie, lymfoïde atrofie en degeneratieve veranderingen in het epitheel van de dunne en dikke darm. Bij sommige diersoorten werden cardiovasculaire effecten en hematologische veranderingen waargenomen. Daarnaast trad bij ratten testikelatrofie met verminderde spermatogenese op, terwijl bij honden reversibele stopzetting van de spermatogenese werd opgemerkt.

Hydroxycarbamide is onmiskenbaar genotoxisch in zeer uiteenlopende testsystemen. Conventionele langdurige onderzoeken ter beoordeling van de carcinogeniciteit van hydroxycarbamide zijn niet uitgevoerd. Hydroxycarbamide zou echter bij alle diersoorten carcinogeen zijn.

Hydroxycarbamide passeert de placentabarrière en in een groot aantal verschillende diermodellen is aangetoond dat het bij of onder de therapeutische dosis bij de mens sterk teratogeen en embryotoxisch is. Teratogeniciteit werd gekenmerkt door gedeeltelijk verbeende schedelbeenderen, ontbreken van oogkassen, hydrocefalie, bilaterale sternebrae, ontbrekende lumbale wervels. Embryotoxiciteit werd gekenmerkt door verminderde levensvatbaarheid van de foetus, minder levendgeboren jongen per nest en vertraagde ontwikkeling.

Hydroxycarbamide toegediend aan mannelijke ratten bij 60 mg/kg lichaamsgewicht/dag (ongeveer het dubbele van de aanbevolen maximale dosis bij de mens) veroorzaakte testikelatrofie, verminderde spermatogenese en verminderde aanzienlijk hun vermogen om vrouwtjes te bevruchten.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Natriumstearylfumaraat
Gesilificeerde microkristallijne cellulose
Basisch gebutyleerd methacrylaat copolymeer

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar.

In gebruik

Ongebruikte gebroken gedeeltes van tabletten dienen teruggeplaatst te worden in de HDPE fles en binnen drie maanden te worden gebruikt.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 30 °C.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

HDPE-fles (hoge-dichtheid polyethen-fles) met kindveilige sluiting van polypropyleen met droogmiddel.

Siklos filmomhulde tablet, 100 mg

Verpakkingsgrootten van 60, 90 of 120 tabletten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

Siklos filmomhulde tablet, 1 000 mg

Verpakkingsgrootte van 30 tabletten.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Siklos is een geneesmiddel waarmee voorzichtig moet worden omgegaan. Iedereen die geen Siklos gebruikt, met name zwangere vrouwen, moet aanraking met hydroxycarbamide vermijden.

Iedereen die met Siklos omgaat, moet voor en na aanraking met de tabletten de handen wassen.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

Als het voor de voorgeschreven dosering nodig is de tablet te halveren of in vieren te breken, mag dit niet in de buurt van voedingsmiddelen plaatsvinden. Poeder dat eventueel overblijft na het breken van een tablet moet met vochtig keukenpapier worden opgenomen waarna dit in zijn geheel moet worden weggegooid.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

THERAVIA

16 Rue Montrosier

92200 Neuilly-sur-Seine

Frankrijk

Telefoon: +33 1 72 69 01 86

Fax: +33 1 73 72 94 13

E-mail: question@theravia.com

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Siklos filmomhulde tablet, 100 mg

EU/1/07/397/002

EU/1/07/397/003

EU/1/07/397/004

Siklos filmomhulde tablet, 1 000 mg

EU/1/07/397/001

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 29/06/2007

Datum van laatste hernieuwing: 24/04/2017

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau (<http://www.ema.europa.eu>).