

## SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

### 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Hydrea 500 mg capsules, hard

### 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Eén capsule Hydrea 500 mg bevat 500 mg hydroxycarbamide.

Hulpstoffen met bekend effect:

Hydrea capsules bevatten per capsule: 40,09 mg lactose en 11,66 mg natrium.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

### 3. FARMACEUTISCHE VORM

Capsules, hard.

De harde capsules van Hydrea 500 mg zijn tweekleurig roze en opaakgroen.

### 4. KLINISCHE GEGEVENS

#### 4.1 Therapeutische indicaties

Aangewezen bij de symptomatische behandeling van leukocytose en trombocytose in de voorbehandelingsfase en/of de palliatieve verzorging van patiënten die behandeld worden voor chronische myeloïde leukemie.

Hydrea 500 mg harde capsules wordt samen met radiotherapie gebruikt voor de behandeling van het epidermoïd carcinoom van hoofd en hals, met uitsluiting van lipkanker.

#### 4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

*Pediatrische patiënten*

De veiligheid en werkzaamheid van hydroxycarbamide (Hydrea 500 mg harde capsules) bij kinderen werden niet onderzocht in de indicaties vermeld in deze bijsluiter.

*Volwassenen*

De dosis wordt bepaald op basis van het lichaamsgewicht of het ideale gewicht van de patiënt, waarbij men het laagste gewicht weerhoudt.

Bij bejaarde personen is het risico van belangrijkste bijwerkingen groter en moet de dosis dus zeer vaak worden verlaagd.

*Vaste tumoren:*

Intermitterende behandeling:

Eenmalige dosis van 80 mg per kg lichaamsgewicht elke 3 dagen.

Continue behandeling:

Eenmalige dosis van 20 tot 30 mg per kg lichaamsgewicht per dag.

De intermitterende behandeling kan het voordeel van een verminderde toxiciteit hebben.

***Behandeling in combinatie met een bestralingsbehandeling***

(Epidermoïd carcinoom aan het hoofd en de hals)

Eenmalige dosis van 80 mg per kg lichaamsgewicht elke 3 dagen.

De toediening van Hydrea 500 mg harde capsules moet minstens 7 dagen voor het begin van de bestraling worden gestart en moet tijdens een bestralingsbehandeling worden voortgezet en gedurende onbepaalde tijd nadien, op voorwaarde dat de patiënt wordt opgevolgd en dat geen ongewone of ernstige toxiciteit wordt vastgesteld.

***Chronische myeloïde leukemie:***

Behandeling: ondersteunende verzorging van symptomatische leukocytose en thrombocytose in de voorbehandelingsfase en/of de palliatieve verzorging van patiënten die behandeld worden voor chronische myeloïde leukemie.

De dagelijkse behandeling (20 tot 30 mg/kg lichaamsgewicht eenmaal daags) wordt aanbevolen.

Om de doeltreffendheid van de behandeling te kunnen evalueren, moet ze zes weken worden voortgezet. Wanneer er een aanvaardbare klinische respons is, zal de behandeling worden voortgezet.

De behandeling moet worden onderbroken als het aantal witte bloedcellen daalt tot minder dan  $2.500/\text{mm}^3$  of als het aantal plaatjes daalt tot minder dan  $100.000/\text{mm}^3$ . In dat geval moet de telling na 3 dagen worden herhaald en moet de behandeling opnieuw worden gestart zodra de waarden weer normaal zijn.

Indien de aantallen tijdens een combinatietherapie met Hydrea 500 mg harde capsules en radiotherapie niet onmiddellijk normaal worden, moet ook de radiotherapie worden onderbroken.

Indien anemie optreedt, moet die gecorrigeerd worden zonder de behandeling met Hydrea 500 mg harde capsules te onderbreken.

Aangezien intensieve bestraling en andere cytostatica de hematopoïesis in het gedrang kunnen brengen, is voorzichtigheid geboden bij toediening van Hydrea 500 mg harde capsules aan patiënten die recent werden behandeld met radiotherapie, chemotherapie of met andere cytostatica.

Pijn of ongemak ten gevolge van ontsteking van het slijmvlies op de plaats van de bestraling kan gewoonlijk worden behandeld met een lokaal anestheticum of orale analgetica.

Als de reactie ernstig is, dan wordt de behandeling met Hydrea 500 mg harde capsules tijdelijk onderbroken. Indien de ontsteking zeer ernstig is, dan moet de radiotherapie worden uitgesteld.

Maagklachten zoals nausea, braken en anorexie ten gevolge van een combinatietherapie kunnen onder controle worden gebracht door de behandeling met Hydrea 500 mg harde capsules stop te zetten. In een zeldzaam geval moet de bestraling worden stopgezet.

**Posologietabel**

Lichaamsgewicht (kg)	Intermitterende behandeling (80 mg/kg elke 3 dagen)	Dagelijkse behandeling (20-30 mg/kg per dag)
10	1 ½ capsule	½ capsule
15	2	1
20	3	1
30	5	2
40	6	2
50	8	3
60	10	3
70	11 1/3	4
80	14	4
90	16	5
100		6

Bij gelijktijdig gebruik van andere myelodepressiva kan een aanpassing van de dosis noodzakelijk zijn.

#### **Aanpassing van de dosis in geval van nierinsufficiëntie**

Aangezien hydroxycarbamide via de nieren wordt uitgescheiden, is het raadzaam de dosis te verlagen in geval van nierinsufficiëntie en de renale parameters te controleren.

#### Wijze van toediening

Harde capsules om in te slikken. Oraal gebruik.

Indien de patiënt dit verkiest of als hij geen harde capsules kan inslikken, kan de inhoud van de capsules in een glas water worden opgelost: de aldus verkregen suspensie moet onmiddellijk worden gedronken. Inerte partikels die als adjuvantia van de formule worden gebruikt, lossen niet op en kunnen op het oppervlak drijven.

#### **4.3 Contra-indicaties**

Hydrea 500 mg harde capsules is tegenaangewezen bij patiënten met een aangetoonde overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen, evenals in het geval van leukopenie ( $< 2.500/\text{mm}^3$ ), trombopenie ( $< 100.000/\text{mm}^3$ ) of niet-gestabiliseerde ernstige anemie.

#### **4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

Hydrea 500 mg harde capsules kan een onderdrukking van het beenmerg veroorzaken. Een leukopenie is hiervan gewoonlijk de eerste en meest frequente manifestatie. Trombocytopenie en anemie zijn minder frequent en komen zelden voor zonder voorafgaande leukopenie. De onderdrukking van het beenmerg is waarschijnlijker bij patiënten die eerder een radiotherapie of chemotherapie hebben ondergaan - het valt aan te bevelen om Hydrea 500 mg harde capsules bij deze patiënten omzichtig toe te dienen.

Als de behandeling met Hydrea 500 mg harde capsules wordt onderbroken, wordt snel teruggekeerd naar de normale toestand.

Gevallen van hemolytische anemie zijn gemeld bij patiënten die werden behandeld met Hydrea 500 mg capsules voor myeloproliferatieve aandoeningen (zie rubriek 4.8 Bijwerkingen). Bij patiënten die aanhoudende anemie ontwikkelen, moeten laboratoriumtests worden beoordeeld op hemolyse. In het kader van een bevestigde diagnose van hemolytische anemie, moet de behandeling met Hydrea 500 mg capsules worden stopgezet.

Spoor nauwlettend tekens van een verergering van de anemie op bij patiënten met falciforme anemie die met Hydrea 500 mg harde capsules worden behandeld.

Erythrocytaire afwijkingen: zelfbegrensde megaloblastaire erythropoïësis wordt dikwijls waargenomen bij een behandeling met Hydrea 500 mg harde capsules. De morfologische wijzigingen zijn vergelijkbaar met die welke worden waargenomen bij pernicieuze anemie, maar zijn niet te wijten aan een tekort aan vitamine B12 of foliumzuur.

Deze macrocytose kan een foliumzuurtekort maskeren. Regelmatige controle van het serum foliumzuurgehalte wordt aanbevolen.

Hydroxycarbamide kan ook de plasmaklaring van ijzer vertragen en de benutting van het ijzer door de rode bloedlichaampjes belemmeren, maar lijkt de erythrocytaire overleving niet te beïnvloeden.

De toediening van Hydrea 500 mg harde capsules kan een erytheem na radiotherapie bij voorheen bestraalde personen doen verergeren.

Hydrea 500 mg harde capsules moet omzichtig worden gebruikt bij patiënten die een belangrijke renale disfunctie hebben (zie rubriek 4.2).

Bejaarde personen kunnen gevoeliger zijn voor de effecten van Hydrea 500 mg harde capsules en moeten eventueel met lagere doses worden behandeld.

Er zijn gevallen van secundaire leukemie beschreven bij patiënten die langdurig met hydroxycarbamide werden behandeld voor myeloproliferatieve aandoeningen zoals de ziekte van Vaquez en trombocytemie, zonder dat men weet of dat leukemogene effect toe te schrijven is aan het gebruik van hydroxycarbamide of aan de onderliggende pathologie.

Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met nier- of leverinsufficiëntie (zie rubriek 4.2).

Een al dan niet fatale pancreatitis werd gemeld bij patiënten geïnfecteerd met HIV, die Hydrea 500 mg harde capsules en didanosine kregen, al dan niet samen met stavudine.

Een hepatotoxiciteit en een hepatische insufficiëntie met dodelijke afloop werden gemeld bij de controle na het op de markt brengen bij patiënten die werden geïnfecteerd met HIV en hydroxycarbamide en andere antiretrovirale middelen kregen toegediend.

Fatale hepatische complicaties werden het vaakst gemeld bij patiënten die werden behandeld met een combinatie van hydroxycarbamide, didanosine en stavudine. Deze associatie moet vermeden worden. Er werden soms ernstige gevallen van perifere neuropathie gemeld bij met HIV geïnfecteerde patiënten die hydroxycarbamide kregen in combinatie met antiretrovirale middelen waarvan didanosine al dan niet in combinatie met stavudine.

Carcinogenese, mutagenese, vruchtbaarheidsstoornissen.

Hydroxycarbamide is onmiskenbaar genotoxisch, en is waarschijnlijk carcinogeen van één soort op de andere, wat betekent dat er gevaar voor cancerogenese bij de mens bestaat. Bij personen die langdurig met hydroxycarbamide worden behandeld voor aandoeningen in verband met mergproliferatie, zoals de ziekte van Vaquez of trombocytemie, werd een secundaire leukemie vastgesteld. Men weet niet of het leukomogene effect te wijten is aan het gebruik van hydroxycarbamide of aan de onderliggende aandoening van de patiënt.

Er zijn meldingen van huidkanker bij patiënten die langdurig werden behandeld met hydroxycarbamide. Patiënten wordt aangeraden om de huid te beschermen tegen zonlicht. Daarnaast moeten patiënten zelf de huid inspecteren tijdens de behandeling en na stopzetting van de behandeling met hydroxycarbamide en ze moeten worden gecontroleerd op secundaire maligniteiten tijdens routinematig geplande follow-upbezoeken.

Hydroxycarbamide is in vitro mutageen voor bacteriën, gisten, protozonen en zoogdiercellen. Hydroxycarbamide is clastogeen in vitro (hamstercellen, menselijke lymfoblasten) en in vivo (SCE-analyse bij knaagdieren, test van de microkern bij muizen). Hydroxycarbamide veroorzaakt de transformatie van embryocellen van knaagdieren in cellen met tumorogeen fenotype.

Er werden geen conventionele langetermijnstudies gedaan voor de evaluatie van het carcinogene potentieel van hydroxycarbamide. De intraperitoneale toediening van 125-250 mg/kg (ongeveer 0,6 tot 1,2 de maximale dagdosis, via orale weg, aanbevolen voor de mens op basis van de berekening in mg/m<sup>2</sup>) 3 keer per week, gedurende 6 maanden, heeft bij vrouwelijke ratten echter gezorgd voor een frequenter voorkomen van zoogdiertumoren bij de overlevende ratten na 18 maanden ten opzichte van de controlegroep.

Hydroxycarbamide toegediend aan mannelijke ratten in een dosis van 60 mg/kg/dag (bijna 0,3 keer de maximale dagelijkse dosis, via orale weg, aanbevolen bij de mens op basis van de berekening in mg/m<sup>2</sup>) heeft geleid tot een testiculaire atrofie, een daling van de spermatogenese en een significante vermindering van hun vermogen om vrouwtjes te bevruchten.

Een behandeling met hydroxycarbamide vergt een goede monitoring. Vooraleer de behandeling te starten en vervolgens regelmatig tijdens de behandeling moet een volledig bloedonderzoek worden uitgevoerd, zo nodig met een onderzoek van het beenmerg, en moeten de nier- en leverfunctie worden gevolgd.

Gedurende de gehele behandelingsduur moeten het hemoglobinegehalte, het aantal leukocyten en het aantal plaatjes minstens eenmaal per week worden gemeten. Als het aantal witte bloedcellen daalt tot minder dan 2.500/mm<sup>3</sup> of als het aantal plaatjes daalt tot minder dan 100.000/mm<sup>3</sup>, moet de behandeling worden onderbroken tot deze waarden weer normaal zijn.

In geval van anemie moet een bloedtransfusie worden gegeven zonder de behandeling met hydroxycarbamide stop te zetten.

De patiënten dienen voldoende vloeistof in te nemen en moeten hun arts raadplegen indien ze een dosis vergeten.

Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, algehele lactasedeficiëntie of glucose-galactose malabsorptie, dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

Dit geneesmiddel bevat 11,66 mg natrium per capsule, overeenkomend met 0,60 % van de door de WHO aanbevolen maximale dagelijkse inname van 2 g voor een volwassene.

#### Voorzorgen betreffende het hanteren van cytostatica

De gebruikelijke aanbevelingen betreffende het hanteren en de verwijdering van afval van cytostatica moeten in acht worden genomen.

Bij patiënten met myeloproliferatieve aandoeningen trad tijdens een behandeling met hydroxyureum een capillaire cutane toxiciteit op, inclusief capillaire zweren en gangreen. Deze capillaire toxiciteit trad het vaakst op bij patiënten met antecedenten of die tegelijkertijd een therapie op basis van interferon kregen. Ten gevolge van mogelijk ernstige klinische effecten voor capillaire huidzweren die gemeld werden bij patiënten met een myeloproliferatieve ziekte wordt aanbevolen om elke behandeling op basis van hydroxyureum te beëindigen als er capillaire huidzweren ontstaan. Een behandeling met alternatieve cytoreducerende middelen moet geïnitieerd worden.

#### Respiratoire aandoeningen:

Er is melding gemaakt van interstitiële longaandoeningen, waaronder longfibrose, longinfiltratie, pneumonitis en alveolitis/allergische alveolitis, bij patiënten die werden behandeld voor myeloproliferatieve neoplasmata, en deze aandoeningen kunnen samenhangen met een dodelijke

afloop. Patiënten bij wie zich pyrexie, hoest, dyspneu of andere respiratoire symptomen ontwikkelen, moeten nauwkeurig worden gemonitord, onderzocht en behandeld. Directe stopzetting van de behandeling met hydroxycarbamide in combinatie met behandeling met corticosteroïden lijkt samen te hangen met vermindering van de pulmonaire symptomen (zie rubriek 4.8).

#### Interferentie met systemen voor continu monitoren van bloedglucose:

Hydroxycarbamide kan een onjuiste verhoogde sensorglucosewaarde veroorzaken bij bepaalde systemen voor continu monitoren van bloedglucose (CGM-systemen), wat kan leiden tot hypoglykemie als deze sensorglucosewaarden worden gebruikt om de insulinedosis te bepalen. Als gelijktijdig gebruik van een CGM-systeem en hydroxycarbamide beoogd wordt, overleg dan met de voorschrijver van het CGM-systeem of het nodig is om alternatieve methoden voor het controleren van de glucosespiegel te overwegen.

#### **4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

Er zijn geen studies uitgevoerd over eventuele interacties met andere geneesmiddelen.

#### Ongewenste interacties:

- Gelijktijdige behandeling met andere cytostatica of een radiotherapie moet worden vermeden, gelet op het toegenomen risico van beenmergonderdrukking of andere ongewenste bijwerkingen.
- Aangezien hydroxycarbamide (Hydrea 500 mg harde capsules) de serumconcentratie van urinezuur kan verhogen, kan een aanpassing van de dosis uricosurische geneesmiddelen noodzakelijk zijn.
- In vitro studies hebben een verhoging van de cytotoxische activiteit van cytarabine op met hydroxycarbamide (Hydrea 500 mg harde capsules) behandelde cellen aangetoond.
- Levende vaccins:  
Vaccinatie met een levend vaccin bij een patiënt met immunodpressie door een chemotherapeutisch middel, heeft tot ernstige en fatale infecties geleid. Een patiënt vertoonde een uitgezaaide infectie met pokken na een antipokkenvaccin tegelijk met methotrexaat. Er is een verhoogd risico op fatale systemische vaccinale ziekte bij gelijktijdige behandeling met levend vaccin.  
Levende vaccins mogen niet toegediend worden aan patiënten tijdens een behandeling met een immunosuppressieve chemotherapie. Een tijdsverloop van ten minste drie maanden na het stopzetten van de chemotherapie wordt aanbevolen alvorens een vaccinatie met een levend vaccin uit te voeren.
- Hydroxyureum wordt waarschijnlijk gemetaboliseerd door een verzadigbare hepatische biotransformatie. Interacties met gelijktijdig toegediende geneesmiddelen kunnen in een klinische situatie optreden omdat veel geneesmiddelen kunnen werken als substraten/remmers/inductoren van de leverenzymen. Er moet met omzichtigheid gehandeld worden wanneer andere geneesmiddelen (inclusief vitamines, mineralen en producten op basis van planten) gelijktijdig gebruikt worden.
- Studies hebben aangetoond dat er zich een analytische interferentie voordoet van hydroxyureum op de enzymen (urease, uricase en lactaat dehydrogenase) die gebruikt worden bij het bepalen van ureum, urinezuur en melkzuur niveaus. Dit leidt tot foutief verhoogde resultaten voor de niveaus van deze stoffen bij patiënten behandeld met hydroxyurea.

#### **4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding**

### Vruchtbare vrouwen

Vrouwelijke patiënten die zwanger kunnen worden, moeten geadviseerd worden over het gebruik van effectieve anticonceptie tijdens therapie en gedurende ten minste 6 maanden na therapie.

Als een zwangerschap ontstaat tijdens een behandeling met Hydrea, moet de patiënte geïnformeerd worden over de mogelijke risico's voor de foetus.

### Zwangerschap

Er zijn beperkte hoeveelheid gegevens over het gebruik van hydroxycarbamide bij zwangere vrouwen. Uit dieronderzoek is reproductietoxiciteit gebleken (zie rubriek 5.3).

In een retrospectieve analyse van een cohort van 123 volwassen patiënten die werden behandeld met hydroxycarbamide werden drieëntwintig zwangerschappen gemeld bij 15 vrouwen die werden behandeld met hydroxycarbamide en bij de partners van 3 mannen die werden behandeld met hydroxycarbamide. Bij de grootste groep (61%) waren de uitkomsten normaal voor het stadium van de zwangerschap en verliep de bevalling normaal. In andere gevallen waarin het verloop bekend was, werd de zwangerschap onderbroken door middel van een abortus of op medisch advies.

Hydrea wordt niet aanbevolen voor gebruik tijdens de zwangerschap en bij vrouwen die zwanger kunnen worden en geen anticonceptie toepassen.

Als Hydrea gebruikt wordt tijdens de zwangerschap, moet de patiënte geïnformeerd worden over de mogelijke risico's voor de foetus.

### Borstvoeding

Hydroxycarbamide wordt in zodanige mate uitgescheiden in de moedermelk dat effecten op met moedermelk gevoede pasgeborenen/zuigelingen waarschijnlijk zijn.

Er moet worden besloten of borstvoeding moet worden gestaakt of dat de behandeling met Hydrea moet worden gestaakt, waarbij het voordeel van borstvoeding voor het kind en het voordeel van behandeling voor de vrouw in overweging moeten worden genomen.

### Vruchtbaarheid

Uit dieronderzoek is reproductietoxiciteit gebleken.

Hydroxycarbamide veroorzaakt testiculaire atrofie, vermindering van de spermatogenese, en vermindert significant de capaciteit van de vrouw om bevrucht te worden (zie rubriek 5.3). Mannelijke patiënten dienen geïnformeerd te worden over de mogelijkheid van opslag van sperma vóór het begin van de behandeling.

Hydroxycarbamide is mogelijk genotoxisch. Mannen die therapie krijgen wordt geadviseerd veilige contraceptieve maatregelen te nemen tijdens en ten minste 3 maanden na therapie.

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

De invloed van hydroxycarbamide (Hydrea 500 mg harde capsules) op het vermogen om een voertuig te besturen of een machine te besturen, werd niet bestudeerd. Aangezien Hydrea 500 mg harde capsules duizeligheid en andere neurologische stoornissen kan veroorzaken, is waakzaamheid geboden.

## **4.8 Bijwerkingen**

### Hypersensitiviteit

#### Koorts geïnduceerd door het middel

In een aantal gevallen is ziekenhuisopname als gevolg van hoge koorts (> 39 °C) gerapporteerd, vergezeld van gastro-intestinale, pulmonaire, musculoskeletale, hepatobiliaire, dermatologische of cardiovasculaire manifestaties. Dit trad meestal binnen 6 weken na starten van de behandeling op en verdween direct na stoppen van hydroxyureum. In geval de behandeling weer gestart werd, trad koorts binnen 24 uur weer op.

De belangrijkste bijwerkingen van Hydrea 500 mg harde capsules hangen voornamelijk samen met het feit dat het middel inwerkt op het beenmerg, wat leidt tot leukopenie, trombocytopenie en bloedarmoede.

Niet alleen zijn er gevallen gemeld van, soms dodelijke, pancreatitis en hepatotoxiciteit, maar ook van ernstige perifere neuropathie bij patiënten die waren besmet met hiv en die hydroxycarbamide hadden gekregen in combinatie met antiretrovirale middelen, met name didanosine, al dan niet gecombineerd met stavudine. In studie ACTG 5025 werd een daling van het aantal CD4-cellen waargenomen van gemiddeld ongeveer 100/mm<sup>3</sup> bij patiënten die werden behandeld met hydroxycarbamide in combinatie met didanosine, stavudine en indinavir.

Hydroxycarbamide kan incidenteel een stoornis van de tubulaire nierfunctie veroorzaken welke gepaard gaat met een stijging van de concentratie urinezuur in het bloedserum, ureumstikstof in het bloed en de creatinineconcentratie. Er is een toename van de BSF-retentie geconstateerd, evenals enkele zeldzame gevallen van dysurie.

Gevalen van capillaire huidtoxiciteit met capillaire ulceraties en gangreen zijn voorgekomen bij patiënten met myeloproliferatieve aandoeningen tijdens een behandeling met hydroxyureum. Deze capillaire toxiciteit kwam het vaakst voor bij patiënten met een voorgeschiedenis van dergelijke voorvallen of bij patiënten die gelijktijdig een behandeling kregen op basis van interferon (zie rubriek 4.4).

Er werd hyperpigmentatie, pigmentatie van nagels (melanonychia), erytheem, atrofie van de huid en de nagels, paarse papels, huidschilfering en haaruitval waargenomen bij bepaalde patiënten na een meerdere jaren durende onderhoudsbehandeling. Slechts zelden werden haaruitval en huidkanker gemeld.

Hoge doses kunnen een lichte slaperigheid veroorzaken.

Hoewel de ontsteking van het slijmvlies op de bestraalde plaatsen wordt toegeschreven aan de bestraling, zijn sommige onderzoekers van mening dat de ernstigste gevallen te wijten zijn aan een combinatiebehandeling.

Men dient niet te vergeten dat de toegediende bestralingsdoses alleen ook dezelfde bijwerkingen kunnen veroorzaken als hydroxycarbamide; de combinatiebehandeling kan leiden tot een toename van de incidentie en de ernst van deze bijwerkingen. De bijwerkingen die worden waargenomen bij een combinatiebehandeling van bestraling en Hydrea 500 mg harde capsules zijn vergelijkbaar met de geconstateerde bijwerkingen bij gebruik van hydroxycarbamide alleen. Deze bijwerkingen bestaan voornamelijk uit een onderdrukking van het beenmerg (anemie, leukopenie) en irritatie van de maag. De meerderheid van de patiënten die worden behandeld met toereikende doses bij de combinatiebehandeling van Hydrea 500 mg harde capsules en bestraling zal leukopenie vertonen. Een afname van het aantal bloedplaatjes (minder dan 100.000/mm<sup>3</sup>) komt zelden voor en alleen bij aanwezigheid van extreme leukopenie. Hydrea 500 mg harde capsules kan bepaalde bijwerkingen van bestralingen versterken, zoals maagklachten en slijmvorming.

De lijst met bijwerkingen die zijn gemeld tijdens klinische studies en sinds het op de markt verschijnen van het geneesmiddel wordt weergegeven per orgaansysteem en per frequentie, aan de hand van de volgende categorieën: zeer vaak ( $\geq 1/10$ ); vaak ( $\geq 1/100$  tot  $< 1/10$ ); soms ( $\geq 1/1\ 000$  tot  $< 1/100$ ); zelden ( $\geq 1/10\ 000$  tot  $< 1/1\ 000$ ); zeer zelden ( $< 1/10\ 000$ ); onbekende frequentie (kan niet worden bepaald op basis van de beschikbare gegevens). Binnen elke frequentie categorie worden de bijwerkingen vermeld in afnemende mate van ernst.

<b>Infecties en infestaties</b>	
Zelden	Gangreen
<b>Goedaardige, kwaadaardige en niet nader aangeduide tumoren (incl. cystes en poliepen)</b>	
Vaak	Huidkanker
<b>Hematologische aandoeningen en aandoeningen van het lymfatisch systeem</b>	



Zeer vaak	Leukopenie, trombocytopenie, anemie, afname van het aantal CD4-cellen
Onbekende frequentie	Hemolytische anemie
<b>Metabole en voedingsstoornissen</b>	
Zeer vaak	Anorexie
Zelden	Tumor-lysissyndroom
<b>Psychische aandoeningen</b>	
Vaak	Hallucinaties, desoriëntatie
<b>Aandoeningen aan het zenuwstelsel</b>	
Vaak	Convulsies, duizeligheid, perifere neuropathieën, slaperigheid, hoofdpijn
<b>Respiratoire, thoracale en mediastinale aandoeningen</b>	
Vaak	Fibrose, diffuse longinfiltraten, dyspnoe
Onbekende frequentie	Interstitiële longaandoeningen
<b>Gastro-intestinale aandoeningen</b>	
Zeer vaak	Pancreatitis, misselijkheid, braken, diarree, stomatitis, obstipatie, mucositis, maagirritatie
<b>Hepatobiliaire aandoeningen</b>	
Vaak	Hepatotoxiciteit, verhoging van het aantal leverenzymen, galstuwing, hepatitis
<b>Aandoeningen van de huid en het subcutane weefsel</b>	
Zeer vaak	Cutane vasculitis, dermatomyositis, haaruitval, maculopapuleuze uitslag, papuleuze uitslag, huidschilfering, huidatrofie, ulceratie van de huid, erytheem, hyperpigmentatie, nagelaandoeningen
Zeer zelden	Systemische en cutane lupus erythematosus
Onbekende frequentie	Pigmentatie van nagels (melanonychia)
<b>Aandoeningen van de nieren en de urinewegen</b>	
Zeer vaak	Dysurie, verhoging van de concentratie urinezuur in het bloedserum, ureumstikstof in het bloed en de creatinineconcentratie
Onbekende frequentie	Afwijkende BSF-retentie
<b>Aandoeningen van de voortplantingsorganen en de borsten</b>	
Zeer vaak	Azoöspermie, oligospermie
Onbekende frequentie	Amenorroe
<b>Algemene aandoeningen en afwijkingen op de toedieningsplaats</b>	
Zeer vaak	Koorts, asthenie, rillingen, malaise
<b>Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen</b>	
Zeer zelden	Lupus erythematosus van de huid of systemische lupus

#### 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

#### **België:**

Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten

[www.fagg.be](http://www.fagg.be)

Afdeling Vigilantie:

Website: [www.eenbijwerkingmelden.be](http://www.eenbijwerkingmelden.be)

e-mail: [adr@fagg-afmps.be](mailto:adr@fagg-afmps.be)

#### **4.9 Overdosering**

Mucocutaneuze toxiciteit is vastgesteld bij patiënten die hydroxycarbamide gebruikten in hoeveelheden die vele keren groter waren dan de therapeutische dosis. Andere beschreven verschijnselen: irritatie, paars erytheem, oedeem op handpalmen en voetzolen gevolgd door schilfering, ernstige algemene hyperpigmentatie van de huid en stomatitis.

In geval van overdosering bestaat de onmiddellijke behandeling in een maagspoeling, indien nodig gevolgd door maatregelen om het cardiorespiratoire systeem te ondersteunen. Op langere termijn is een bijzondere controle van de hematologische parameters van reëel belang; zo nodig moet een bloedtransfusie worden gegeven.

## **5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN**

### **5.1 Farmacodynamische eigenschappen**

Farmacotherapeutische categorie: antimetabool, ATC-code: L01XX05.

Het is thans nog niet precies bekend hoe hydroxycarbamide zijn cytotoxische werking uitoefent. Verschillende studies op weefselculturen bij de rat en bij de mens steunden de hypothese volgens dewelke hydroxycarbamide een onmiddellijke inhibitie van de DNA-synthese induceert door te handelen als inhibitor van de ribonucleotidereductase, zonder interferentie met de synthese van ribonucleïnezuur of de proteïnen. Deze hypothese verklaart waarom hydroxycarbamide in bepaalde omstandigheden teratogene effecten kan veroorzaken.

Deze interferentie leidt tot stoornissen van de celontwikkeling, en die zijn het meest uitgesproken in de cellen die het sterkst groeien.

### **5.2 Farmacokinetische eigenschappen**

#### Absorptie

Na perorale toediening wordt hydroxycarbamide snel geabsorbeerd in het maagdarmkanaal.

De plasmapijk wordt na maximaal 2 uur bereikt.

Er zijn geen gegevens over de invloed van de voeding op de absorptie van hydroxyureum.

#### Distributie

Hydroxyureum verspreidt zich snel en in hoge mate in het organisme met een geschat distributievolume dat de totale hoeveelheid water in het organisme benadert. De verhoudingen tussen het plasma en het ascitesvocht varieert van 2:1 tot 7.5:1. Het hydroxyureum concentreert zich in de leukocyten en de erythrocyten. Het hydroxyureum gaat door de bloedhersenbarrière.

#### Biotransformatie

Tot 50% van een orale dosis ondergaat een omzetting door metabole wegen die nog niet helemaal gekarakteriseerd zijn. Een van de wegen is waarschijnlijk het verzadigbare levermetabolisme. Een andere minder weg kan de afbraak in acetoxyureum en door de urease die wordt geproduceerd door de darmbacteriën.

#### Eliminatie

De excretie van het hydroxyureum bij de mens is waarschijnlijk een lineair nierproces van de eerste orde. Bij patiënten met kwaadaardige tumoren situeert de niereliminatie zich tussen 30-55% van de toegediende dosis.

#### Bijzondere populaties

Er is geen informatie van farmacokinetische aard beschikbaar over de leeftijd, het geslacht of het ras.

## Nierinsufficiëntie

Aangezien de nierexcretie een eliminatieweg is, moet worden overwogen de dosis in de betrokken populatie te verminderen. Bij volwassen patiënten met een drepanocytose werd een gerandomiseerde, multicentrische, open studie gehouden, met eenmalige doses, om de invloed te bepalen van de nierfunctie op de farmacokinetica van het hydroxyureum. In de studie kregen patiënten met een normale klaring (creatinineklaring (CrCl)<sub>b</sub> > 80 ml/min), een matige (CrCl 50-80 ml/min) of ernstige (CrCl <30 ml/min) nierinsufficiëntie een eenmalige orale dosis hydroxyureum van 15mg/kg, verkregen door combinaties te gebruiken van capsules van 200 mg, 300 mg of 400 mg. De patiënten in het eindstadium van de nierziekte (ESRD) kregen twee doses van 15 mg/kg met een interval van 7 dagen. De eerste dosis werd gegeven na een hemodialyse van 4 uur, de tweede voor een hemodialyse. In deze studie lag de gemiddelde blootstelling (AUC) bij de patiënten met een creatinineklaring <60 ml/min (of ESRD) bij benadering 64% hoger dan bij patiënten met een normale nierfunctie. De resultaten suggereren dat de initiële dosis van hydroxyureum moet worden verlaagd wanneer het wordt gebruikt om patiënten met een nierinsufficiëntie te behandelen. (Zie rubriek 4.2 en 4.4).

### **5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek**

In studies naar preklinische toxiciteit waren de frequentst waargenomen bijwerkingen een medullaire depressie, een lymfoïde atrofie en degeneratieve letsels aan het epithelium van de dikke darm en de dunne darm. Cardiovasculaire effecten en hematologische afwijkingen werden geobserveerd bij bepaalde soorten. Bij ratten trad ook een testiculaire atrofie op in combinatie met een daling van de spermatogenese terwijl een omkeerbare azoöspermie vastgesteld werd bij honden.

Hydroxycarbamide is ontegenzeggelijk genotoxisch op een breed gamma van geteste systemen. Zelfs indien geen klassieke studies op lange termijn, bestemd om het kankerverwekkende potentieel van hydroxycarbamide te evalueren, uitgevoerd werden, wordt ervan uitgegaan dat hydroxycarbamide kankerverwekkend is voor verschillende soorten.

Hydroxycarbamide dringt doorheen de placentabarière en heeft een krachtig teratogeen en embryotoxisch effect bij een groot aantal diersystemen met doses kleiner dan of gelijk aan de therapeutische dosis voor mensen. De teratogeniciteit kenmerkte zich door een gedeeltelijke vergroeiing van de schedelbeenderen, de afwezigheid van oogkassen, een hydrocefalie, sternebra bipartites en de afwezigheid van lendewervels. De embryotoxiciteit kenmerkte zich door een daling van de levensvatbaarheid van de foetus, een daling van de grootte van het levensbereik en een achterstand in de ontwikkeling.

Hydroxycarbamide toegediend aan mannelijke ratten in een dosis van 60 mg/kg lichaamsgewicht per dag (ongeveer het dubbele van de maximale aanbevolen dosis voor mensen) leidde tot een testiculaire atrofie, een daling van de spermatogenese en een significante vermindering van de vruchtbaarheid.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

Inhoud van de capsule:

- Dibasisch natriumfosfaat
- Watervrij citroenzuur
- Lactosemonohydraat
- Magnesiumstearaat

De capsule zelf:

- Geel ijzeroxide
- Indigotine
- Rood ijzeroxide
- Titaniumdioxide
- Gelatine.

## **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing.

## **6.3 Houdbaarheid**

3 jaar.

## **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Bewaren beneden 25°C, overmatige hitte vermijden. Verpakking zorgvuldig gesloten houden.

## **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

Verpakkingen van 20 en 100 harde capsules onder Alu/PVC/PVDC blisterverpakking.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

## **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijdering en andere instructies**

Alle ongebruikte geneesmiddelen en afvalstoffen dienen te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

Personen die geen Hydrea 500 mg capsules, hard nemen, mogen er niet aan blootgesteld worden. Om het risico op blootstelling te verminderen, moet u altijd wegwerphandschoenen dragen als u Hydrea 500 mg capsules, hard of flesjes met Hydrea 500 mg capsules, hard vastneemt. Alle personen die Hydrea 500 mg capsules, hard vastnemen, moeten hun handen wassen vóór en na contact met de flesjes of capsules. Als er poeder gemorst wordt, moet het onmiddellijk afgeveegd worden met een vochtige wegwerpdoek. Deze moet weggegooid worden in een gesloten verpakking, zoals bij voorbeeld een plastic zak die gebruikt wordt om lege capsules weg te gooien. Hydrea buiten het bereik van kinderen en huisdieren houden. Om het risico op huidblootstelling te verminderen, moet u altijd waterdichte handschoenen dragen als u blisterverpakkingen met Hydrea 500 mg capsules, hard vastneemt. Dit omvat elk contact in het ziekenhuis, in gezondheidscentra, in de apotheek of in opslagplaatsen en dit tijdens het uitpakken en controleren van het product, het transporteren, het voorbereiden van de dosis of tijdens de toediening.

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

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH  
Ziegelhof 24  
17489 Greifswald  
Duitsland

## **8. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

BE048851

**9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING**

- A. Datum van eerste verlening van de vergunning: 01.12.1970
- B. Datum van laatste verlenging: 15.05.2006

**10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

Goedkeuringsdatum: 12/2024