

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Xromi 100 mg/ml drank

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Eén ml drank bevat 100 mg hydroxycarbamide.

Hulpstoffen met bekend effect

Eén ml drank bevat 0,5 mg methylhydroxybenzooat.

Zie rubriek 6.1 voor de volledige lijst van hulpstoffen.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Drank.

Heldere, kleurloze tot lichtgele viskeuze vloeistof.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Xromi is geïndiceerd voor de preventie van vaso-occlusieve complicaties van sikkelcelziekte bij patiënten ouder dan negen maanden.

4.2 Dosering en wijze van toediening

De behandeling met hydroxycarbamide moet onder toezicht staan van een arts of andere professionele zorgverlener die ervaring heeft met de behandeling van patiënten met sikkelcelziekte.

Dosering

De dosering moet worden berekend op basis van het lichaamsgewicht (kg) van de patiënt.

De gebruikelijke aanvangsdosis hydroxycarbamide is 15 mg/kg/dag en de gebruikelijke onderhoudsdosering is 20-25 mg/kg/dag. De maximale dosis is 35 mg/kg/dag. Het volledig bloedbeeld met differentiatie van witte bloedcellen en het aantal reticulocyten moet gedurende de eerste twee maanden van de behandeling eenmaal per maand worden gecontroleerd.

De streefwaarden voor het absolute aantal neutrofielen dient 1500-4000/ µl te zijn en het aantal bloedplaatjes dient >80 000/ µl te zijn. Als neutropenie of trombocytopenie optreedt, moet de dosis hydroxycarbamide tijdelijk worden gestaakt en moet het volledige bloedbeeld met differentiatie van witte bloedcellen wekelijks worden gecontroleerd. Wanneer het bloedbeeld hersteld is, moet de behandeling met hydroxycarbamide worden hervat in een dosis die 5 mg/kg/dag lager is dan werd toegediend vóór het optreden van cytopenie.

Als dosisescalatie op basis van klinische en laboratoriumbevindingen aangewezen is, moeten de volgende stappen worden ondernomen:

- de dosis dient iedere acht weken te worden verhoogd in stappen van 5 mg/kg/dag;
- dosisverhogingen moeten worden voortgezet tot lichte myelosuppressie (absolute aantal neutrofielen 1500-4000/ µl) is bereikt, tot een maximum van 35 mg/kg/dag;
- wanneer de dosering wordt aangepast, moet het volledig bloedbeeld met differentiatie van witte bloedcellen en het aantal reticulocyten ten minste iedere vier weken worden gecontroleerd.

Zodra de maximaal verdraagbare dosis is bepaald, moet bij veiligheidscontroles iedere twee tot drie maanden ook het volledig bloedbeeld met differentiatie van witte bloedcellen, het aantal reticulocyten en het aantal bloedplaatjes worden gecontroleerd.

Het aantal rode bloedcellen (RBC), het gemiddelde celvolume (MCV) en de concentratie foetale hemoglobine (HbF) moeten worden gecontroleerd op tekenen van een consistente of progressieve laboratoriumrespons. Als de patiënt een klinische respons vertoont (bijv. afname van pijn of het aantal ziekenhuisopnamen) is het uitblijven van een stijging van MCV, HbF of beide echter geen indicatie voor stopzetting van de behandeling.

Aangezien het drie tot zes maanden kan duren voordat er een klinische respons op de behandeling met hydroxycarbamide optreedt, moet een proef van zes maanden met de maximaal verdraagbare dosis worden voltooid voordat stopzetting wegens falen van de behandeling (wegens onvoldoende therapietrouw of door het uitblijven van een respons op de behandeling) mag worden overwogen.

Bijzondere populaties

Ouderen

Oudere patiënten zijn mogelijk gevoeliger voor de myelosuppressieve effecten van hydroxycarbamide en dienen mogelijk een lager doseringsschema te volgen.

Nierinsufficiëntie

Aangezien uitscheiding door de nieren een eliminatieroute is, moet bij patiënten met een nierfunctiestoornis verlaging van de dosering van hydroxycarbamide worden overwogen. Bij patiënten met een creatinineklaring (CrCl) ≤ 60 ml/min moet de aanvangsdosis hydroxycarbamide met 50% worden verlaagd. Nauwlettende controle van de bloedparameters wordt aanbevolen bij deze patiënten (zie rubriek 4.4).

Hydroxycarbamide mag niet worden toegediend aan patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis ($\text{CrCl} < 30$ ml/min) (zie rubriek 4.3, 4.4 en 5.2).

Leverinsufficiëntie

Er zijn geen gegevens ter ondersteuning van specifieke dosisaanpassingen bij patiënten met een leverfunctiestoornis. Nauwlettende controle van de bloedparameters wordt aanbevolen bij deze patiënten. Uit veiligheidsoverwegingen is hydroxycarbamide gecontra-indiceerd bij patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis (zie rubriek 4.3 en 4.4).

Kinderen jonger dan negen maanden De veiligheid en werkzaamheid van hydroxycarbamide bij kinderen vanaf de geboorte tot negen maanden oud zijn nog niet vastgesteld.

Wijze van toediening

Xromi is voor oraal gebruik.

Er worden twee doseerspuiten (een 3 ml en een 10 ml) meegeleverd om de voorgeschreven dosering van de drank precies te kunnen afmeten. De professionele zorgverlener wordt aangeraden de patiënt of verzorger te adviseren welke spuit hij moet gebruiken om ervoor te zorgen dat het juiste volume wordt toegediend.

De kleine spuit van 3 ml met een schaalindeling van 0,5 ml tot 3 ml is bedoeld voor het afmeten van doses van maximaal 3 ml. Deze spuit moet worden aanbevolen voor doses van maximaal 3 ml (ieder maatstreepje van 0,1 ml bevat 10 mg hydroxycarbamide).

De grote spuit van 10 ml met een schaalindeling van 1 ml tot 10 ml is bedoeld voor het meten van doses hoger dan 3 ml. Deze spuit moet worden aanbevolen voor doses hoger dan 3 ml (ieder maatstreepje van 0,5 ml bevat 50 mg hydroxycarbamide).

Voor volwassenen die geen moeite met slikken hebben, zijn de vaste orale formuleringen mogelijk geschikter en handiger.

Xromi kan op ieder moment van de dag tijdens of na de maaltijd worden ingenomen, maar patiënten dienen het geneesmiddel wel iedere dag op dezelfde wijze en hetzelfde tijdstip toe te dienen.

Om ervoor te zorgen dat de hele dosis consistent in de maag terechtkomt, dient na iedere dosis Xromi water te worden gedronken.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

Ernstige leverfunctiestoornis (Child-Pugh-classificatie C).

Ernstige nierfunctiestoornis (CrCl <30 ml/min).

Toxisch bereik van myelosuppressie zoals beschreven in rubriek 4.2.

Borstvoeding (zie rubriek 4.6).

Zwangerschap (zie rubriek 4.6).

Gelijktijdig gebruik van antiretrovirale geneesmiddelen voor hiv (zie rubriek 4.4 en 4.5)

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Beenmergsuppressie

Het volledige bloedbeeld, waaronder onderzoek van het beenmerg, indien geïndiceerd, alsook de nier- en leverfunctie, moeten voorafgaand aan en regelmatig tijdens de behandeling worden bepaald. Bij patiënten met beenmergdepressie mag de behandeling met hydroxycarbamide niet worden gestart.

Het volledig bloedbeeld met differentiatie van witte bloedcellen en het aantal reticulocyten en bloedplaatjes moet regelmatig worden gecontroleerd (zie rubriek 4.2).

Hydroxycarbamide kan beenmergsuppressie veroorzaken; leukopenie is meestal de eerste en meest voorkomende manifestatie hiervan. Trombocytopenie en anemie treden minder vaak op en worden zelden waargenomen zonder voorafgaande leukopenie. Beenmergdepressie komt vaker voor bij patiënten die eerder radiotherapie of cytotoxische chemotherapie tegen kanker hebben ondergaan; bij dergelijke patiënten is voorzichtigheid geboden bij het gebruik van hydroxycarbamide. De myelosuppressie herstelt snel wanneer de behandeling met hydroxycarbamide wordt onderbroken. De behandeling met hydroxycarbamide kan dan alleen worden hervat in een lagere dosis (zie rubriek 4.2).

Ernstige anemie moet worden gecorrigeerd door middel van een volledige bloedtransfusie voordat de behandeling met hydroxycarbamide kan worden gestart. Als tijdens de behandeling anemie optreedt, dient dit te worden gecorrigeerd zonder de behandeling met hydroxycarbamide te onderbreken.

Erythrocytenafwijkingen; megaloblastaire erythropoëse, die vanzelf herstelt, worden vaak in een vroeg stadium van de behandeling met hydroxycarbamide waargenomen. De morfologische verandering lijkt op pernicieuze anemie, maar staat niet in verband met een vitamine B12- of foliumzuurdeficiëntie. De macrocytose kan de incidentele ontwikkeling van foliumzuurdeficiëntie maskeren; het wordt aanbevolen de serumconcentraties foliumzuur regelmatig te bepalen.

Hydroxycarbamide kan ook de ijzerklaring in plasma en de ijzerbenutting door erythrocyten vertragen maar lijkt de overlevingsduur van rode bloedcellen niet te veranderen.

Overige

Bij patiënten die in het verleden radiotherapie hebben ondergaan, kan een exacerbatie van erytheem na radiotherapie optreden wanneer hydroxycarbamide wordt toegediend.

Nier- en leverfunctiestoornis

Bij patiënten met een duidelijk verminderde nierfunctie moet hydroxycarbamide met voorzichtigheid worden gebruikt.

Aangezien hydroxycarbamide hepatotoxiciteit kan veroorzaken, dient de leverfunctie tijdens de behandeling te worden gecontroleerd.

Bloedparameters voor nier- en leverfunctiestoornis moeten zorgvuldig worden gecontroleerd en, indien nodig, moet de toediening van hydroxycarbamide worden gestaakt. Indien dit passend is, moet de behandeling met hydroxycarbamide worden hervat in een lagere dosis.

Hiv-patiënten

Hydroxycarbamide mag niet worden gebruikt in combinatie met antiretrovirale geneesmiddelen voor hiv en kan bij hiv-patiënten leiden tot behandelingsfalen en toxiciteiten (in sommige gevallen dodelijk) (zie rubriek 4.3 en 4.5).

Secundaire leukemie en huidkanker

Bij patiënten die langdurig met hydroxycarbamide worden behandeld voor myeloproliferatieve aandoeningen, zoals polycytemie, is secundaire leukemie gemeld. Het is niet bekend of dit leukemogene effect het gevolg is van hydroxycarbamide of in verband staat met de onderliggende ziekte van de patiënt. Huidkanker is gemeld bij patiënten die langdurig hydroxycarbamide toegediend kregen. Patiënten moet worden geadviseerd de huid te beschermen tegen blootstelling aan de zon. Daarnaast moeten patiënten tijdens en na beëindiging van de behandeling met hydroxycarbamide zelf de huid controleren en tijdens de standaard vervolfbezoeken worden gecontroleerd op secundaire maligniteiten.

Cutane vasculitische toxiciteiten

Bij patiënten met myeloproliferatieve aandoeningen traden tijdens de behandeling met hydroxycarbamide cutane vasculitische toxiciteiten op, waaronder vasculitische ulceraties en gangreen. Het risico op vasculitische toxiciteiten wordt verhoogd bij patiënten die vóór of gelijktijdig met de behandeling met interferon worden behandeld. De voorkeurslocatie van deze vasculitische ulceraties op de uiteinden van de extremiteiten en het progressieve klinische gedrag van perifere vasculitische insufficiëntie die infarcering van de distale uiteinden van de ledematen of gangreen veroorzaakt, verschillen duidelijk van de typische huidzweren die meestal worden beschreven bij hydroxycarbamide. Vanwege de potentieel ernstige klinische uitkomsten voor de cutane vasculitische ulcera die worden gemeld bij patiënten met een myeloproliferatieve ziekte, dient de toediening van hydroxycarbamide te worden gestaakt als cutane vasculitische ulceraties ontstaan.

Vaccinaties

Gelijktijdig gebruik van hydroxycarbamide en een levend-virusvaccin kan de replicatie van het vaccinvirus en/of een aantal van de bijwerkingen van het vaccinvirus versterken omdat de normale afweermechanismen door de hydroxycarbamide kunnen worden onderdrukt. Vaccinatie met een levend vaccin bij een patiënt die hydroxycarbamide gebruikt, kan leiden tot ernstige infectie. De antilichaamrespons van de patiënt op vaccins kan verminderd zijn. Het gebruik van levende vaccins moet tijdens de behandeling en tot ten minste zes maanden na beëindiging van de behandeling worden vermeden en er dient individueel advies bij een specialist te worden ingewonnen (zie rubriek 4.5).

Beenzweren

Bij patiënten met beenzweren moet hydroxycarbamide met voorzichtigheid worden gebruikt. Beenzweren zijn een veelvoorkomende complicatie van sikkcelziekte, maar zijn ook gemeld bij patiënten die met hydroxycarbamide werden behandeld.

Carcinogeniciteit

Hydroxycarbamide bleek in uiteenlopende testsystemen onmiskenbaar genotoxisch te zijn. Men veronderstelt dat hydroxycarbamide bij alle diersoorten carcinogeen is (zie rubriek 5.3).

Veilig gebruik van de oplossing

Ouders en verzorgers moeten contact van hydroxycarbamide met de huid en slijmvliezen voorkomen. Als de oplossing met de huid of slijmvliezen in aanraking komt, moeten deze onmiddellijk grondig met water en zeep worden gewassen (zie rubriek 6.6).

Hulpstoffen

Dit geneesmiddel bevat methylparahydroxybenzoesaat (E218), dat allergische reacties kan veroorzaken (wellicht vertraagd).

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

De myelosuppressieve activiteit kan worden versterkt door eerdere of gelijktijdige radiotherapie of cytotoxische therapie.

Gelijktijdig gebruik van hydroxycarbamide en andere myelosuppressieve geneesmiddelen of radiotherapie kan beenmergdepressie, gastro-intestinale stoornissen of mucositis verergeren. Erytheem veroorzaakt door radiotherapie kan worden verergerd door hydroxycarbamide.

Patiënten mogen niet gelijktijdig met hydroxycarbamide en antiretrovirale geneesmiddelen worden behandeld (zie rubriek 4.3 en 4.4).

Tijdens de behandeling met hydroxycarbamide en didanosine, met of zonder stavudine, trad bij hiv-geïnfecteerde patiënten fatale en niet-fatale pancreatitis op.

Levertoxiciteit en leverfalen met dodelijke afloop werden na het in de handel brengen gemeld bij hiv-geïnfecteerde patiënten die behandeld werden met hydroxycarbamide en andere antiretrovirale middelen. Fatale hepatische voorvallen werden het meest gemeld bij patiënten die werden behandeld met de combinatie hydroxycarbamide, didanosine en stavudine.

Perifere neuropathie, die in sommige gevallen ernstig van aard was, werd gemeld bij hiv-geïnfecteerde patiënten die hydroxycarbamide toegediend kregen in combinatie met antiretrovirale geneesmiddelen, waaronder didanosine, met of zonder stavudine (zie rubriek 4.4).

Bij patiënten die werden behandeld met hydroxycarbamide in combinatie met didanosine, stavudine en indinavir was sprake van een mediane afname van het aantal CD4-cellen van ongeveer 100/ mm³.

Uit onderzoek is gebleken dat er sprake is van een analytische interferentie van hydroxycarbamide met de enzymen (urease, uricase en lactaatdehydrogenase) die worden gebruikt bij de bepaling van ureum, urinezuur en melkzuur, waardoor de resultaten bij patiënten die met hydroxycarbamide worden behandeld vals verhoogd zijn.

Vaccinaties

Gelijktijdig gebruik met levende vaccins leidt tot een toegenomen risico op ernstige of fatale infecties. Het gebruik van levende vaccins wordt afgeraden bij immunogecompromiteerde patiënten.

Gelijktijdig gebruik van hydroxycarbamide en een levend-virusvaccin kan de replicatie van het vaccinvirus en/of de bijwerking van het vaccinvirus versterken omdat de normale afweermechanismen door de behandeling met hydroxycarbamide kunnen worden onderdrukt.

Vaccinatie met een levend vaccin bij een patiënt die hydroxycarbamide gebruikt, kan leiden tot ernstige infecties. Over het algemeen kan de antilichaamrespons van de patiënt verminderd zijn.

Behandeling met hydroxycarbamide en gelijktijdige immunisatie met levend-virusvaccins mag alleen worden uitgevoerd als de voordelen duidelijk groter zijn dan de mogelijke risico's (zie rubriek 4.4).

Bij patiënten met myeloproliferatieve aandoeningen traden tijdens de behandeling met hydroxycarbamide cutane vasculitische toxiciteiten op, waaronder vasculitische ulceraties en gangreen. Deze vasculitische toxiciteiten werden het vaakst gemeld bij patiënten die eerder met interferon werden behandeld of momenteel een interferonbehandeling krijgen (zie rubriek 4.4).

Interferentie met systemen voor continu monitoren van bloedglucose

Hydroxycarbamide kan onjuiste verhoogde sensorglucosewaarden veroorzaken bij bepaalde systemen voor continu monitoren van bloedglucose (CGM-systemen) en dit kan leiden tot hypoglykemie als deze sensorglucosewaarden worden gebruikt om de insulinedosis te bepalen.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vrouwen die zwanger kunnen worden / anticonceptie voor mannen en vrouwen

Geneesmiddelen die van invloed zijn op de DNA-synthese, zoals hydroxycarbamide, kunnen krachtige mutagene werkzame stoffen bevatten. Deze mogelijkheid moet zorgvuldig worden afgewogen voordat dit geneesmiddel wordt toegediend aan mannelijke of vrouwelijke patiënten die conceptie overwegen.

Zowel mannelijke als vrouwelijke patiënten moet worden geadviseerd vóór, tijdens en na de behandeling met hydroxycarbamide anticonceptiemiddelen te gebruiken. De aanbevolen duur van de anticonceptie na beëindiging van de behandeling met hydroxycarbamide zou bij mannelijke en vrouwelijke patiënten respectievelijk drie en zes maanden moeten zijn.

Zwangerschap

Uit dieronderzoek is reproductietoxiciteit gebleken (zie rubriek 5.3). Patiënten die met hydroxycarbamide worden behandeld, moet gewezen worden op de risico's voor de foetus.

Er is een beperkte hoeveelheid gegevens over het gebruik van hydroxycarbamide bij zwangere vrouwen.

Hydroxycarbamide kan schade aan de foetus veroorzaken wanneer het wordt toegediend aan een zwangere vrouw. Het mag daarom niet tijdens de zwangerschap worden toegediend.

Patiënten die met hydroxycarbamide worden behandeld en zwanger willen raken, dienen de behandeling indien mogelijk drie tot zes maanden vóór de zwangerschap stop te zetten. De patiënt moeten worden geïnstrueerd om in geval van vermoede zwangerschap onmiddellijk contact op te nemen met een arts.

Borstvoeding

Hydroxycarbamide wordt uitgescheiden in de moedermelk. Vanwege het potentiële risico op ernstige bijwerkingen bij de zuigeling, moet de borstvoeding tijdens de behandeling met hydroxycarbamide worden stopgezet.

Vruchtbaarheid

Bij mannen kan de behandeling van invloed zijn op de vruchtbaarheid. Bij mannen werd zeer vaak reversibele oligo- en azoöspermie waargenomen, hoewel deze aandoeningen ook worden geassocieerd met de onderliggende ziekte. Bij mannetjesratten werd een afname van de vruchtbaarheid waargenomen (zie rubriek 5.3).

Mannelijke patiënten moeten voorafgaand aan de behandeling door hun professionele zorgverlener worden geïnformeerd over de mogelijkheid tot spermaconservering (cryopreservatie).

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

Hydroxycarbamide heeft een geringe invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Patiënten moet worden geadviseerd geen voertuig te besturen of machines te bedienen als ze tijdens het gebruik van hydroxycarbamide last hebben van duizeligheid.

4.8 Bijwerkingen

Het veiligheidsprofiel van hydroxycarbamide bij sikkelcelziekte werd vastgesteld door middel van klinische onderzoeken en bevestigd door middel van langetermijncohortonderzoeken waarbij 1935 volwassenen en kinderen ouder dan negen maanden werden geïnccludeerd.

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Beenmergsuppressie is het belangrijkste toxische effect van hydroxycarbamide en is dosisgerelateerd. Bij lagere doses wordt bij patiënten met sikkelcelziekte vaak lichte, voorbijgaande en reversibele cytopenie gemeld, wat waarschijnlijk in verband staat met de farmacologie van hydroxycarbamide. Aangezien hydroxycarbamide van invloed is op spermatogenese, worden oligospermie en azoöspermie zeer vaak gemeld.

Andere vaak gemelde bijwerkingen zijn misselijkheid, constipatie, hoofdpijn en duizeligheid. Bijwerkingen die van invloed zijn op de huid en onderhuid, zoals donkere verkleuring van het nagelbed, droge huid, huidzweren en alopecia treden meestal op na een verschillende jaren durende dagelijkse onderhoudstherapie. Beenzweren werden zelden gemeld en systemische lupus erythematosus werd zeer zelden gemeld.

Er bestaat ook een ernstig risico op leukemie en bij ouderen huidkanker, hoewel de frequentie niet bekend is.

Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

De lijst wordt weergegeven volgens systeem/orgaanklasse, MedDRA-voorkeursterm en frequentie op basis van de volgende frequentiecategorieën: zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$); soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); zeer zelden ($< 1/10.000$) en niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Tabel 1: Bijwerkingen

Systeem/orgaanklasse	Frequentie	Bijwerking
Neoplasma's, benigne, maligne en niet-gespecificeerd (inclusief cysten en poliepen)	Niet bekend	Leukemie, huidkanker (bij oudere patiënten)
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Zeer vaak	Beenmergdepressie, waaronder neutropenie ($< 1500/\mu\text{l}$), reticulocytopenie ($< 80\,000/\mu\text{l}$), macrocytose
	Vaak	Trombocytopenie ($< 80\,000/\mu\text{l}$), anemie (hemoglobine $< 4,5\text{ g/dl}$)
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Niet bekend	Gewichtstoename, tekort aan vitamine D
Zenuwstelselaandoeningen	Vaak	Hoofdpijn, duizeligheid
Bloedvataandoeningen	Niet bekend	Bloedingen
Maag-darmstelselaandoeningen	Vaak	Misselijkheid, constipatie
	Soms	Stomatitis, diarree, braken
	Niet bekend	Gastro-intestinale stoornissen, maag- en darmzweer, ernstige hypomagnesiëmie
Lever- en galaandoeningen	Soms	Verhoogde leverenzymen, hepatotoxiciteit
Huid- en onderhuidaandoeningen	Vaak	Huidzweren, hyperpigmentatie van de nagels en de huid en rond de mond, droge huid, alopecia
	Soms	Huiduitslag
	Zelden	Beenzweren
	Zeer zelden	Systemische en cutane lupus erythematosus
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen	Zeer vaak	Oligospermie, azoöspermie
	Niet bekend	Amenorroe
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen:	Niet bekend	Koorts

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

In het geval van beenmergsuppressie treedt meestal binnen twee weken na het stopzetten van de behandeling met hydroxycarbamide hematologisch herstel op. Geleidelijke dosistitratie wordt aanbevolen om ernstiger beenmergsuppressie te voorkomen (zie rubriek 4.2).

De door hydroxycarbamide veroorzaakte macrocytose is niet vitamine B₁₂- of foliumzuurafhankelijk. De anemie die vaak werd waargenomen was voornamelijk het gevolg van een infectie met parvovirus, milt- of leversekwestratie of een nierfunctiestoornis.

Tijdens de behandeling met hydroxycarbamide waargenomen gewichtstoename kan een effect van een verbeterde algehele conditie zijn.

Door hydroxycarbamide veroorzaakte oligospermie en azoöspermie zijn doorgaans reversibel, maar er moet rekening mee gehouden worden wanneer vaderschap gewenst is (zie rubriek 5.3). Deze aandoeningen worden ook geassocieerd met de onderliggende ziekte.

Pediatrische patiënten

De frequentie, het type en de ernst van bijwerkingen bij kinderen zijn naar verwachting vergelijkbaar met die bij volwassenen. Uit gegevens van een observationeel onderzoek (ESCORT-HU) naar hydroxycarbamide bij een grote set patiënten (n = 1906) met sikkelcelziekte bleek dat patiënten in de leeftijd van 2 tot 10 jaar een hoger risico hadden op neutropenie en een lager risico op een droge huid, alopecia, hoofdpijn en anemie. Patiënten in de leeftijd van 10 tot 18 jaar hadden een lager risico op een droge huid, huidzweren, alopecia, gewichtstoename en anemie vergeleken met volwassenen.

Er zijn beperkte veiligheidsgegevens beschikbaar over kinderen jonger dan 2 jaar. In het BABY HUG-onderzoek, een dubbelblind, multicentrisch, gerandomiseerd, gecontroleerd fase III-onderzoek met zuigelingen in de leeftijd van 9 tot 18 maanden werd een vaste, matige dosis hydroxycarbamide van 20 mg/kg/dag vergeleken met placebo (Wang et al. 2011). Lichte tot matig ernstige neutropenie (absolute neutrofielentelling [ANC] 500 – 1249/ μ l) trad vaker op in de hydroxycarbamidegroep: 107 maal bij 45 deelnemers, vergeleken met 34 maal bij 18 deelnemers in de placebogroep. Terugkerende of aanhoudende neutropenie leidde tot negen dosisverlagingen op lange termijn (naar 17,5 mg/kg/dag) in de hydroxycarbamidegroep en vijf in de placebogroep (p = 0,20). Zuigelingen die werden behandeld met hydroxycarbamide vertoonden geen aanzienlijke verschillen met zuigelingen die werden behandeld met placebo in het aantal voorvallen van ernstige neutropenie (ANC < 500/ μ l), trombocytopenie (bloedplaatjestelling < 80 000/ μ l), anemie (hemoglobine < 7 g/dl), reticulocytopenie (absolute reticulocytentelling < 80 000/ μ l) of afwijkende tests van de leverfunctie (alanine-aminotransferase > 150 eenheden/l of bilirubine > 10 mg/dl).

De veiligheid van Xromi werd beoordeeld bij 32 kinderen in de leeftijd van 9 maanden tot 18 jaar met sikkelcelanemie in een open-label, prospectief, multicentrisch, farmacokinetisch veiligheids- en werkzaamheidsonderzoek met één arm (HUPK-onderzoek). Het totale aantal bijwerkingen dat in verband werd gebracht met hydroxycarbamide was 28 (8,3%) bij negen (28%) patiënten. Hematologische toxiciteit kwam het vaakst voor, met 21 meldingen (75%) van cytopenieën, gevolgd door huid- en onderhuidaandoeningen (vijf meldingen; 18%). In de leeftijdsgroep van 9 maanden tot 2 jaar waren er 19 gerelateerde voorvallen (29,2%), een hoger percentage dan in de groep van 2 tot 6 jaar (vijf voorvallen; 3,4%) en de groep van 6 tot 16 jaar (vier voorvallen; 3,2%). De gemelde cytopenieën waren gewoonlijk geïsoleerd, van voorbijgaande aard en goedaardig.

De veiligheid van hydroxycarbamide op de lange termijn geïnitieerd bij kinderen jonger dan 2 jaar is op dit moment niet bekend.

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

Symptomen

Acute mucocutane toxiciteit is gemeld bij patiënten die hydroxycarbamide toegediend kregen in een dosis die een aantal malen hoger was dan de aanbevolen dosis. Pijn, paars erytheem, oedeem op handpalmen en voetzolen gevolgd door schilfering van handen en voeten, ernstige gegeneraliseerde hyperpigmentatie van de huid en ernstige acute stomatitis werden waargenomen.

Bij patiënten met sikkelcelziekte werd ernstige beenmergdepressie gemeld in geïsoleerde gevallen van overdosering met hydroxycarbamide met 2 tot 10 maal de voorgeschreven dosis (tot 8,57 maal de maximale aanbevolen dosis van 35 mg/kg/dag). Aanbevolen wordt om na overdosering de bloedwaarden gedurende meerdere weken te controleren aangezien het herstel vertraagd kan zijn.

Behandeling

De onmiddellijke behandeling bestaat uit een maagspoeling, indien nodig gevolgd door een ondersteunende behandeling voor het cardiopulmonale stelsel. Patiënten moeten gedurende ten minste drie weken worden gecontroleerd op vitale functies, klinisch-chemische bloed- en urinewaarden, nier- en leverfunctie en volledig bloedbeeld. Langere controle kan nodig zijn. Indien nodig moet een bloedtransfusie worden uitgevoerd.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische groep: Oncolytica, overige oncolytica, ATC-code: L01XX05.

Werkingsmechanisme

Hydroxycarbamide is een oraal werkzame antineoplastische stof.

Hoewel het werkingsmechanisme nog niet duidelijk omschreven is, blijkt hydroxycarbamide de DNA-synthese te verstoren doordat de stof werkt als ribonucleotidereductase-remmer, zonder de ribonucleïnezuur- of eiwitsynthese te verstoren.

Een van de werkingsmechanismen van hydroxycarbamide betreft de verhoging van concentraties HbF bij sikkelcelpatiënten. HbF verstoort de polymerisatie van HbS (sikkelhemoglobine) en verhindert zo het sikkelen van de rode bloedcellen. In alle klinische onderzoeken werd na gebruik van hydroxycarbamide vanaf baseline een aanzienlijke stijging van HbF waargenomen.

Onlangs is gebleken dat hydroxycarbamide in verband staat met de vorming van stikstofmonoxide, wat erop duidt dat stikstofmonoxide de productie stimuleert van cyclisch guanosinemonofosfaat (cGMP), dat vervolgens een proteïnekinase activeert en de productie van HbF verhoogt. Andere bekende farmacologische effecten van hydroxycarbamide die kunnen bijdragen aan de gunstige effecten ervan bij sikkelcelziekte, zijn onder meer afname van het aantal neutrofielen, verbeterde vervormbaarheid van gesikkelde cellen en veranderde adhesie van rode bloedcellen aan het endotheel.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

Het bewijs voor de werkzaamheid van hydroxycarbamide bij het verminderen van de vaso-occlusieve complicaties van sikkelcelziekte bij kinderen ouder dan 9 maanden is afkomstig van vijf gerandomiseerde gecontroleerde onderzoeken (Charache *et al.* 1995 [MSH-onderzoek]; Jain *et al.* 2012, Ferster *et al.* 1996; Ware *et al.* 2015 [TWiTCH], Wang *et al.* 2011 [BABY HUG]). Verder worden de bevindingen van deze hoofdonderzoeken ondersteund door observationele onderzoeken, waaronder langdurige follow-up.

Multicentrisch onderzoek naar hydroxycarbamide bij sikkelcelanemie (MSH)

Het MSH-onderzoek was een multicentrisch, gerandomiseerd en dubbelblind onderzoek waarin hydroxycarbamide werd vergeleken met placebo bij volwassenen met sikkelcelanemie (alleen HbSS-genotype) met als doel de frequentie van pijn crises te verlagen. In totaal 299 deelnemers werden gerandomiseerd; 152 naar hydroxycarbamide en 147 naar een bijpassend placebo. Hydroxycarbamide werd gestart in een lage dosis (15 mg/kg per dag) en met tussenpozen van twaalf weken verhoogd met 5 mg/kg per dag tot lichte beenmergdepressie werd bereikt, beoordeeld op basis van neutropenie of trombocytopenie. Zodra het bloedbeeld was hersteld, werd de behandeling hervat met 2,5 mg/kg per dag minder dan de toxische dosis.

Er was sprake van een statistisch significant verschil tussen de hydroxycarbamide-groep en de placebogroep wat betreft het gemiddelde aantal crises per jaar (alle crises), gemiddelde verschil -2,80 (95% BI -4,74 tot -0,86) ($p = 0,005$), en voor crises waarbij ziekenhuisopname noodzakelijk was, gemiddelde verschil -1,50 (95% BI -2,58 tot -0,42) ($p = 0,007$).

Het onderzoek wees ook op een toename van de mediane tijd vanaf de aanvang van de behandeling tot de eerste pijnlijke crisis (2,76 maanden in de hydroxycarbamide-arm ten opzichte van 1,35 maanden in de placebo-arm ($p = 0,014$), tweede pijnlijke crisis (6,58 maanden in de hydroxycarbamide-groep ten opzichte van 4,13 maanden in de placebo-arm ($p < 0,0024$), en derde pijnlijke crisis (11,9 maanden in de hydroxycarbamide-groep ten opzichte van 7,04 maanden in de placebogroep ($p = 0,0002$)).

De frequentie van acuut borstsyndroom nam ook af bij de deelnemers die hydroxycarbamide toegediend kregen ten opzichte van de placebogroep; RR 0,44 (95% BI 0,28 tot 0,68) ($p < 0,001$).

Vergelijkbare dalingen werden waargenomen bij de frequentie bloedtransfusies, een substituuat voor levensbedreigende ziekte. Hydroxycarbamide leidde niet tot een verlaging van het aantal lever- of miltsekwestraties ten opzichte van placebo.

In overeenstemming met het werkingsmechanisme van hydroxycarbamide wees het MSH-onderzoek ook op een statistisch significante verhoging van HbF (gemiddelde verschil 3,9% (95% BI 2,69 tot 5,11 ($p < 0,0001$))) en hemoglobineconcentraties (gemiddelde verschil 0,6 g/dl (95% BI 0,28 tot 0,92, $p < 0,0014$)) en een verlaging van het aantal hemolysemarkers in de groepen die met hydroxycarbamide werden behandeld. Het MSH-onderzoek wees op hematologische toxiciteit als gevolg van een dosisverlaging in de hydroxycarbamide-groep ten opzichte van placebo, maar er was geen sprake van infecties in verband met neutropenie of bloedingsepisoden vanwege trombocytopenie.

Pediatrische patiënten

Cross-over-vergelijking met placebo (Ferster et al. 1996)

Er werd een gerandomiseerd cross-over-onderzoek uitgevoerd bij 25 kinderen en jongvolwassenen (leeftijdsgroep: 2 tot 22 jaar) met homozygote sikkelcelanemie en ernstige klinische manifestaties (gedefinieerd als >3 vaso-occlusieve crises in het jaar vóór deelname aan het onderzoek en/of met een voorgeschiedenis van beroerte, acuut borstsyndroom, terugkerende crises zonder crisisvrij interval, of miltsekwestratie). Het primaire eindmeetpunt van het onderzoek was het aantal ziekenhuisopnamen en de duur ervan. Patiënten werden willekeurig toegewezen om eerst gedurende zes maanden hydroxycarbamide toegediend te krijgen gevolgd door zes maanden placebo of eerst placebo gevolgd door zes maanden hydroxycarbamide. Hydroxycarbamide werd toegediend in een aanvangsdosis van 20 mg/kg/dag. De dosis werd verhoogd tot 25 mg/kg per dag als de verandering in HbF na twee maanden $<2\%$ was. De dosis werd met 50% verlaagd voor beenmergtoxiciteit.

Uit het onderzoek kwam naar voren dat bij 16 van de 22 patiënten (73%) geen ziekenhuisopnamen nodig waren voor pijnlijke episodes wanneer ze met hydroxycarbamide werden behandeld ten opzichte van slechts 3 van de 22 (14%) wanneer ze met placebo werden behandeld. Daarnaast was er een daling van de gemiddelde duur van een ziekenhuisopname: 5,3 dagen in de hydroxycarbamide-groep en 15,2 dagen in de placebogroep. Er werden in het onderzoek geen sterfgevallen gemeld. In de hydroxycarbamide-groep werd een stijging van HbF en een daling van het absolute aantal neutrofielen gemeld. Ook waren hemoglobine en MCV na zes maanden behandeling significant gestegen terwijl het aantal bloedplaatjes en witte bloedcellen (WBC) in de hydroxycarbamide-groep significant was gedaald. De resultaten van dit onderzoek worden weergegeven in tabel 2 en 3 hieronder.

Tabel 2: Aantal ziekenhuisopnamen en aantal dagen in ziekenhuis per behandeling (beide perioden gecombineerd) (Ferster et al., 1996)

	Hydroxycarbamide (n=22)	Placebo (N=22)
Aantal ziekenhuisopnamen		
0	16	3
1	2	13
2	3	2
3	0	3
4	1	0
5	0	1
Aantal dagen in ziekenhuis		
0	16	3
1 – 10	2	13
>10	4	6
Spreiding	0-19	0-104

Tabel 3: Gemiddelde hematologische waarden vóór en na zes maanden behandeling met hydroxycarbamide (Ferster et al., 1996)

	Vóór behandeling met hydroxycarbamide (gemiddelde ± SD)	Na behandeling met hydroxycarbamide (gemiddelde ± SD)	P-waarde
Hemoglobine (Hb) (g/dl)	8,1 ± 0,75	8,5 ± 0,83	Niet significant
MCV (fl)	85,2 ± 9,74	95,5 ± 11,57	<0,001
Gemiddelde corpusculaire hemoglobine-concentratie (MCHC) (%)	33,0 ± 2,08	32,3 ± 1,12	Niet significant
Bloedplaatjes (×10⁹/l)	443,2 ± 189,1	386,7 ± 144,6	Niet significant
WBC (×10⁹/l)	12,47 ± 4,58	8,9 ± 2,51	<0,001
HbF (%)	4,65 ± 4,81	15,34 ± 11,3	<0,001
Reticulocyten (%)	148,6 ± 53,8	102,7 ± 48,5	<0,001

Lage vaste dosis hydroxycarbamide bij kinderen met sikkelcelziekte (Jain et al. 2012)

In een gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd onderzoek uitgevoerd in een tertiair ziekenhuis in India werden 60 kinderen (van 5 tot 18 jaar) per jaar met drie of meer bloedtransfusies of vaso-occlusieve crises waarbij ziekenhuisopname noodzakelijk was, gerandomiseerd naar een vaste dosis van 10 mg/mg per dag hydroxycarbamide (n = 30) of naar een bijpassende placebo (n = 30). De primaire uitkomst was de daling van de frequentie van vaso-occlusieve crises per patiënt per jaar. Secundaire uitkomsten waar onder andere de daling van de frequentie van bloedtransfusies en ziekenhuisopnamen, en de stijging van de concentratie HbF.

Na 18 maanden behandeling was er een significant verschil in het aantal vaso-occlusieve crises tussen de hydroxycarbamide-groep en de placebogroep, gemiddelde verschil -9,60; 95 % BI, -10,86 tot -8,34; $p < 0,00001$). Er was ook sprake van een significant verschil in het aantal bloedtransfusies tussen de hydroxycarbamide-groep en de placebogroep, gemiddelde verschil -1,85 (95% BI -2,18 tot -1,52) ($p < 0,00001$), in het aantal ziekenhuisopnamen, gemiddelde verschil -8,89 (95% BI -10,04 tot -7,74) ($p < 0,00001$), en de duur van ziekenhuisopname, gemiddelde verschil -4,00 dagen (95% BI -4,87 tot -3,13) ($p < 0,00001$). De resultaten worden weergegeven in *tabel 4*.

Het onderzoek wees ook op een statistisch significante verhoging van de concentraties HbF en Hb en een verlaging van het aantal hemolysemakers in de groepen die met hydroxycarbamide werden behandeld.

Tabel 4: Vergelijking van het aantal klinische voorvallen vóór en na interventie in de hydroxycarbamide-groep en de placebogroep

	Hydroxycarbamide		Placebo			
Aantal voorvallen / patiënt / jaar	Vóór	Na 18 maanden	Vóór	Na 18 maanden	P-waarde ¹	P-waarde ²
Vaso-occlusieve crises	12,13 ± 8,56	0,6 ± 1,37	11,46 ± 3,01	10,2 ± 3,24	0,10	<0,001
Bloedtransfusies	2,43 ± 0,69	0,13 ± 0,43	2,13 ± 0,98	1,98 ± 0,82	0,25	<0,001
Ziekenhuisopnamen	10,13 ± 6,56	0,70 ± 1,28	9,56 ± 2,91	9,59 ± 2,94		<0,001

¹ P-waarde is bedoeld voor vergelijking tussen hydroxycarbamide-groep en placebogroep bij baseline

² P-waarde is bedoeld voor vergelijking tussen hydroxycarbamide-groep en placebogroep na 18 maanden

Werkzaamheid en veiligheid bij zuigelingen (BABY HUG-onderzoek)

BABY HUG was een dubbelblind, multicentrisch, gerandomiseerd, placebo-gecontroleerd fase III-onderzoek met zuigelingen in de leeftijd van 9 tot 18 maanden. De proefpersonen ontvingen gedurende twee jaar orale vloeibare hydroxycarbamide in een dosis van 20 mg/kg/dag zonder escalatie, of placebo. De zuigelingen werden aanvankelijk elke twee weken gecontroleerd op bijwerkingen en toxiciteiten op basis van laboratoriumonderzoek tot de verdraagbaarheid van de dosis kon worden bevestigd, en vervolgens elke vier weken. Primaire eindpunten van het onderzoek waren het functioneren van de milt (kwalitatieve opname op 99mTc-miltscan) en nieren (glomerulaire filtratiesnelheid op basis van klaring van 99mTc-DTPA). Verder werden onder andere de bloedtellingen, HbF, chemieprofielen, biomarkers van de miltfunctie, urine-osmolaliteit, neurologische ontwikkeling, transcranieële doppler-sonografie, groei en mutageniciteit beoordeeld. Zesennegentig proefpersonen ontvingen hydroxycarbamide en 97 placebo; 86% maakte het onderzoek af.

Met betrekking tot de primaire eindpunten hadden in de hydroxycarbamidegroep 19 van de 70 patiënten een afgenomen miltfunctie bij het verlaten van het onderzoek, vergeleken met 28 van de 74 patiënten in de placebogroep en er was een verschil in de gemiddelde toename van de glomerulaire filtratiesnelheid van DTPA van 2 ml/min/1,73 m² tussen de hydroxycarbamidegroep en de placebogroep. Met betrekking tot de secundaire eindpunten werd het volgende gezien: 177 voorvallen van pijn bij 62 patiënten in de hydroxycarbamidegroep vs. 375 voorvallen bij 75 patiënten in de placebogroep en 24 voorvallen van dactylitis bij 14 patiënten in de hydroxycarbamidegroep vs. 123 voorvallen bij 42 patiënten in de placebogroep. Hemoglobine en foetaal hemoglobine namen toe in de hydroxycarbamidegroep vergeleken met de placebogroep, terwijl het aantal witte bloedcellen afnam. Het verschil in de eindpunten tussen de groepen was niet statistisch significant. Toxiciteit omvatte lichte tot matig ernstige neutropenie.

Primaire preventie van beroerte (TWiTCH-onderzoek)

Transcranial Doppler (TCD) with Transfusions Changing to Hydroxycarbamide (TWiTCH) was een door het NHLBI gefinancierd multicentrisch, gerandomiseerd klinisch fase III-onderzoek waarin 24 maanden standaardbehandeling (maandelijks bloedtransfusies) werd vergeleken met een alternatieve behandeling (hydroxycarbamide) bij 121 kinderen van 4 tot 16 jaar met sikkelcelziekte en abnormale TCD-snelheden (≥ 200 cm/s) die ten minste twaalf maanden lang chronische transfusies hadden ondergaan en die geen ernstige vasculopathie, gedocumenteerde klinische beroerte of voorbijgaande ischemische aanval hadden gehad. Het primaire doel van dit onderzoek was te onderzoeken of na een aanvangsperiode met transfusies met hydroxycarbamide even effectief TCD-snelheden in stand kunnen worden gehouden als met chronische bloedtransfusies. Proefpersonen die werden toegevoerd aan de standaardbehandeling ($n = 61$) bleven maandelijks bloedtransfusies ondergaan om 30% HbS of lager te handhaven, terwijl de deelnemers die aan de alternatieve behandeling werden toegewezen ($n = 60$), na gedurende gemiddeld 4,5 jaar ($\pm 2,8$) bloedtransfusies te hebben ondergaan, begonnen met 20 mg/kg/dag orale hydroxycarbamide, die geleidelijk verhoogd werd tot de maximaal verdraagbare dosis voor die deelnemer. In dit onderzoek werd een non-inferioriteitsonderzoeksopzet gehanteerd met een primair eindpunt voor TCD-snelheid na 24 maanden, waarbij werd gecontroleerd op baselinewaarden (bij inschrijving). De non-inferioriteitsmarge was 15 cm/s. Bij de eerste geplande tussentijdse analyse werd non-inferioriteit aangetoond en beëindigde de initiatiefnemer het onderzoek. De definitieve TCD-snelheden op basis van modellen waren 143 cm/s (95% BI 140-146) bij kinderen die de standaardbehandeling met transfusies kregen en 138 cm/s (95% BI 135-142) bij de kinderen die hydroxycarbamide toegediend kregen, met een verschil van 4,54 cm/s (95% BI 0,10-8,98). Non-inferioriteit ($p = 8,82 \times 10^{-16}$) en post-hoc superioriteit ($p = 0,023$) werden bereikt. Er was geen verschil in levensbedreigende neurologische voorvallen tussen de behandelgroepen. IJzerstapeling nam sterker af in de hydroxycarbamide-arm dan in de transfusie-arm, met een grotere gemiddelde verandering in serumferritine (-1805 t.o.v. -38 ng/ml; $p < 0,0001$) en ijzerconcentratie in de lever (gemiddeld $-1,9$ mg/g t.o.v. $+2,4$ mg/g drooggewicht lever; $p = 0,0011$).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Na orale toediening wordt hydroxycarbamide gemakkelijk geabsorbeerd uit het maag-darmkanaal. Piekplasmaconcentraties worden binnen twee uur bereikt en na 24 uur zijn de serumconcentraties nagenoeg nul. Bij kankerpatiënten is de biologische beschikbaarheid volledig of bijna volledig. Na orale toediening van hydroxycarbamide als orale oplossing bij kinderen in de leeftijd van 6 maanden tot 18 jaar met sikkelcelziekte worden piekplasmaconcentraties bereikt na 0 tot 2 uur. De gemiddelde piekplasmaconcentraties en AUC's nemen proportioneel toe bij dosisverhoging.

In een vergelijkend onderzoek naar de biologische beschikbaarheid bij gezonde volwassen vrijwilligers ($n = 28$) bleek 500 mg hydroxycarbamidedrank biologisch gelijkwaardig te zijn aan de referentiecapsule van 500 mg, zowel wat betreft de piekconcentratie als oppervlak onder de curve. Er was sprake van een statistisch significante daling van de tijd tot de piekconcentratie bij hydroxycarbamidedrank ten opzichte van de referentiecapsule van 500 mg (0,5 t.o.v. 0,75 uur, $p = 0,0467$), wat wijst op een hogere absorptiesnelheid.

In een onderzoek bij kinderen met sikkelcelziekte leidden vloeibare en capsuleformuleringen tot een vergelijkbaar oppervlak onder de curve, piekconcentraties en halfwaardetijd. Het grootste verschil in het farmacokinetische profiel was een trend naar een kortere tijd tot piekconcentratie na inname van de vloeistof ten opzichte van de capsule, maar dat verschil bereikte geen statistische significantie (0,74 t.o.v. 0,97 uur, $p = 0,14$).

Distributie

Hydroxycarbamide verspreidt zich bij de mens snel door het hele lichaam, dringt door tot in de cerebrospinale vloeistof, verschijnt in peritoneale vloeistof en ascites, en concentreert zich in leukocyten en erythrocyten. Het geschatte verdelingsvolume van hydroxycarbamide benadert de totale hoeveelheid lichaamswater. Het verdelingsvolume na orale dosering van hydroxycarbamide is ongeveer gelijk aan de totale hoeveelheid lichaamswater: bij volwassenen zijn waarden gemeld van 0,48-0,90 l/kg, terwijl bij kinderen een populatieschatting van 0,7 l/kg is gemeld. De mate van eiwitbinding van hydroxycarbamide is onbekend.

Biotransformatie

Nitroxyl, het corresponderende carboxylzuur en stikstofmonoxide blijken metabolieten te zijn. Ureum bleek ook een metaboliet van hydroxycarbamide te zijn. Hydroxycarbamide wordt bij 30, 100 en 300 μM in vitro niet gemetaboliseerd door cytochromen P450 van humane levermicrosomen. Bij concentraties van 10 tot 300 μM stimuleert hydroxycarbamide de in-vitro-activiteit van het ATPase van recombinant humaan P-glycoproteïne (P-gp) niet, wat erop wijst dat hydroxycarbamide geen P-gp-substraat is. Vandaar dat er geen interactie wordt verwacht in geval van gelijktijdige toediening met stoffen die substraten zijn van de cytochromen P450 of P-gp.

Eliminatie

De totale lichaamsklaring van hydroxycarbamide bij volwassen patiënten met sikkelcelziekte is 0,17 l/h/kg. De respectieve waarde bij kinderen was vergelijkbaar: 0,22 l/h/kg.

Een significante fractie hydroxycarbamide wordt geëlimineerd door middel van niet-renale (voornamelijk hepatische) mechanismen. Bij volwassenen wordt gemeld dat bij een normale nierfunctie ongeveer 37% van de orale dosis onveranderd in de urine wordt uitgescheiden. Bij kinderen is de fractie hydroxycarbamide die onveranderd in de urine wordt uitgescheiden ongeveer 50%.

Bij volwassen kankerpatiënten werd hydroxycarbamide geëlimineerd met een halfwaardetijd van ongeveer 2-3 uur. Bij kinderen met sikkelcelziekte werd een gemiddelde halfwaardetijd van 3,9 uur gemeld.

Ouderen

Hoewel er geen bewijs is voor een effect van leeftijd op de farmacokinetisch-farmacodynamische relatie, zijn oudere patiënten mogelijk gevoeliger voor de effecten van hydroxycarbamide en dient derhalve te worden overwogen om te starten met een lagere aanvangsdosis en een voorzichtiger dosisescalatie. Nauwlettende controle van de bloedparameters wordt aanbevolen (zie rubriek 4.2).

Nierinsufficiëntie

Aangezien uitscheiding door de nieren een eliminatieroute is, moet bij patiënten met een nierfunctiestoornis verlaging van de dosering van hydroxycarbamide worden overwogen. In een open onderzoek met een enkelvoudige dosis bij volwassen patiënten met sikkelcelziekte werd de invloed van de nierfunctie op de farmacokinetiek van hydroxycarbamide beoordeeld. Patiënten met een normale nierfunctie ($\text{CrCl} > 90 \text{ ml/min}$) en een lichte ($\text{CrCl} 60\text{-}89 \text{ ml/min}$), matige ($\text{CrCl} 30\text{-}59 \text{ ml/min}$) of ernstige ($\text{CrCl} 15\text{-}29 \text{ ml/min}$) nierfunctiestoornis en terminaal nierfalen ($\text{CrCl} < 15 \text{ ml/min}$) kregen hydroxycarbamide toegediend in een enkelvoudige dosis van 15 mg/kg lichaamsgewicht. Bij patiënten met een CrCl lager dan 60 ml/min of patiënten met terminaal nierfalen was de gemiddelde blootstelling aan hydroxycarbamide ongeveer 64% hoger dan bij patiënten met een normale nierfunctie.

Het wordt aanbevolen de aanvangsdosis bij patiënten met $\text{CrCl} < 60 \text{ ml/min}$ met 50% te verlagen (zie rubriek 4.2 en 4.3).

Nauwlettende controle van de bloedparameters wordt aanbevolen bij deze patiënten.

Leverinsufficiëntie

Er zijn geen gegevens die een specifieke richtlijn voor doseringsaanpassing bij patiënten met een leverfunctiestoornis ondersteunen, maar uit veiligheidsoverwegingen is hydroxycarbamide gecontra-indiceerd bij patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis (zie rubriek 4.3). Nauwlettende controle van de bloedparameters wordt aanbevolen bij patiënten met een leverfunctiestoornis.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Preklinische onderzoeken naar toxiciteit wezen uit dat bij ratten, honden en apen beenmergdepressie een van de meest waargenomen effecten was. Bij sommige diersoorten werden ook cardiovasculaire en hematologische effecten waargenomen. Bij apen werden ook lymfoïde atrofie en degeneratie van de dunne en dikke darm waargenomen. Toxiciteitsonderzoeken wezen ook op testikelatrofie met verminderde spermatogenese en een verminderd aantal zaadcellen bij ratten, alsook op een verminderd gewicht van de testis en een verminderd aantal zaadcellen bij muizen, terwijl bij honden reversibele stilstand van de spermatogenese werd waargenomen.

Hydroxycarbamide is onmiskenbaar genotoxisch en hoewel er geen conventionele langlopende carcinogeniciteitsonderzoeken zijn uitgevoerd, wordt verondersteld dat hydroxycarbamide bij alle diersoorten carcinogeen is, wat duidt op een carcinogeen risico voor mensen.

Hydroxycarbamide passeert de placentabarrière, wat blijkt uit moederdieren die tijdens de dracht aan hydroxycarbamide werden blootgesteld. Embryotoxiciteit die zich manifesteerde als verminderde levensvatbaarheid van de foetus, minder levendgeboren jongen per nest en vertraagde ontwikkeling, werd gemeld bij diersoorten zoals muizen, hamsters, katten, honden en apen bij doses vergelijkbaar met die voor mensen. Teratogene effecten manifesteerden zich als gedeeltelijk verbeende schedelbeenderen, het ontbreken van oogkassen, hydrocefalie, verstoorde ossificatie van sternbrae en ontbrekende lumbale wervels.

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

Over het geheel genomen produceert blootstelling aan hydroxycarbamide bij verschillende proefdiersoorten afwijkingen en wordt het reproductievermogen van mannetjes- en vrouwtjesdieren erdoor aangetast.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Xanthaangom (E415)
Sucralose (E955)
Aardbeiensmaak
Methylparahydroxybenzoesaat (E218)
Natriumhydroxide (E524)
Gezuiverd water

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

2 jaar.

Na de eerste opening: 12 weken.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de koelkast (2°C – 8°C)

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Fles van amberkleurig type III-glas met een knoeibestendige en kindveilige sluiting (HDPE met afdeklaag van geëxpandeerd polyethyleen) met 150 ml drank.

Elke verpakking bevat één fles, een flesadapter van LDPE en twee doseerspuiten (een injectiespuit met een schaalverdeling tot 3 ml en een injectiespuit met een schaalverdeling tot 10 ml).

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Veilige verwerking

Iedereen die hydroxycarbamide hanteert, moet vóór en na toediening van een dosis de handen wassen. Om het risico van blootstelling te verkleinen, moeten ouders en verzorgers tijdens het hanteren van hydroxycarbamide wegwerphandschoenen dragen. Om het ontstaan van luchtbellen zo veel mogelijk te beperken mag de fles vóór toediening niet worden geschud.

Contact van hydroxycarbamide met de huid en slijmvliesen moet worden voorkomen. Als hydroxycarbamide met de huid of slijmvliesen in aanraking komt, moeten deze onmiddellijk grondig met water en zeep worden gewassen. Gemorst materiaal moet onmiddellijk worden weggeveegd.

Vrouwen die zwanger zijn, zwanger willen worden of borstvoeding geven, mogen hydroxycarbamide niet hanteren.

Ouders, verzorgers en patiënten moet worden geadviseerd hydroxycarbamide buiten het zicht en bereik van kinderen te houden. Onbedoelde inname kan voor kinderen dodelijk zijn.

De fles moet zorgvuldig gesloten worden gehouden ter bescherming van de integriteit van het product en om het risico van onbedoeld morsen zoveel mogelijk te verkleinen.

Sputen moeten met koud of warm water worden afgespoeld en gewassen en helemaal droog zijn voordat u deze opnieuw gebruikt. Bewaar de sputen samen met het geneesmiddel op een hygiënische plek.

Verwijderen

Hydroxycarbamide is cytotoxisch. Al het ongebruikte product of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften

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

Lipomed GmbH
Hegenheimer Strasse 2
79576 Weil am Rhein
Duitsland

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

EU/1/19/1366/001

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 01 juli 2019

Datum van laatste verlenging: 16 mei 2024

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

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

BIJLAGE II

- A. FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN
LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER
VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN
NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT
EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET
GENEESMIDDEL**

A. FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

Naam en adres van de fabrikant verantwoordelijk voor vrijgifte

Pronav Clinical Ltd.
Unit 5
Dublin Road Business Park
Carraroe, Sligo
F91 D439
Ierland

Lipomed GmbH
Hegenheimer Strasse 2
79576 Weil am Rhein
Duitsland

In de gedrukte bijsluiter van het geneesmiddel moeten de naam en het adres van de fabrikant die verantwoordelijk is voor vrijgifte van de desbetreffende batch zijn opgenomen.

B. VOORWAARDEN EN BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN DE LEVERING EN HET GEBRUIK

Aan beperkt medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel (zie bijlage I: Samenvatting van de productkenmerken, rubriek 4.2).

C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN

- Periodieke veiligheidsverslagen

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen voor dit geneesmiddel worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hieropvolgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL

- **Risk Management Plan (RMP)**

De vergunninghouder voert de verplichte onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-aanpassingen.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

- **Extra risicobeperkende maatregelen**

Vóór de lancering van Xromi in elke lidstaat moet de houder van de vergunning voor het in de handel brengen met de nationale bevoegde instantie overeenstemming hebben bereikt over de inhoud en de vorm van het voorlichtingsprogramma, met inbegrip van de communicatiemedia, distributiemodaliteiten en andere aspecten van het programma.

Het voorlichtingsprogramma is bedoeld om een veilig en effectief gebruik van het middel te garanderen, de hieronder genoemde risico's tot een minimum te beperken en de last van bijwerkingen van Xromi te verminderen.

De vergunninghouder zal ervoor zorgen dat in elke lidstaat waar Xromi in de handel wordt gebracht alle beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg die Xromi naar verwachting zullen voorschrijven en toedienen beschikken over het volgende voorlichtingspakket dat door beroepsorganisaties zal worden verspreid:

- Voorlichtingsmateriaal voor artsen
- Informatiepakket voor de patiënt

Het voorlichtingsmateriaal voor artsen dient te bestaan uit:

- de samenvatting van de productkenmerken;
- handleiding voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg

De handleiding voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg zal de volgende kernelementen bevatten:

- indicatie, dosering en dosisaanpassing;
- beschrijving van het veilig gebruik van Xromi, waaronder het risico op medicatiefouten door het gebruik van twee verschillende doseerspuiten;
- waarschuwingen over belangrijke risico's in verband met het gebruik van Xromi:
 - patiënten laten overschakelen van capsule en tablet naar vloeibare formulering;
 - de noodzaak van anticonceptie;
 - risico voor de vruchtbaarheid bij mannen en vrouwen, mogelijk risico voor de foetus en risico bij borstvoeding;
 - behandeling van bijwerkingen

Het informatiepakket voor de patiënt dient te bestaan uit:

- de bijsluiter
- een handleiding voor de patiënt/verzorger.

De handleiding voor de patiënt/verzorger moet de volgende belangrijke onderdelen bevatten:

- indicatie;
- instructies voor een correct en veilig gebruik van het middel, waaronder duidelijke instructies voor het gebruik van twee verschillende doseerspuiten om medicatiefouten te voorkomen;
- de noodzaak van anticonceptie;
- risico voor de vruchtbaarheid bij mannen en vrouwen, mogelijk risico voor de foetus en risico bij borstvoeding

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETTERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

KARTONNEN DOOS

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Xromi 100 mg/ml drank
hydroxycarbamide

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Eén ml drank bevat 100 mg hydroxycarbamide.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat ook: methylparahydroxybenzoesaat (E218). Zie de bijsluiter voor meer informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Drank.

Fles
Flesadapter
Doseerspuit van 3 ml en 10 ml.

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees vóór gebruik de bijsluiter.
Oraal gebruik.
Innemen volgens de aanwijzingen van uw arts met gebruikmaking van de meegeleverde doseerspuiten.
De fles niet schudden.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

Cytotoxisch: voorzichtig hanteren.

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP:
Twaalf weken na eerste opening verwijderen.
Datum van opening: _____

9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de koelkast.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

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

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Lipomed GmbH
Hegenheimer Strasse 2
79576 Weil am Rhein
Duitsland

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

EU/1/19/1366/001

13. PARTIJNUMMER

Partij:

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Xromi

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS
--

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE OP DE PRIMAIRE VERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

ETIKET OP DE FLES

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Xromi 100 mg/ml drank
hydroxycarbamide

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Eén ml drank bevat 100 mg hydroxycarbamide.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat ook: methylparahydroxybenzoeaat (E218). Zie de bijsluiter voor meer informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Drank.

150 ml.

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees vóór gebruik de bijsluiter.

Oraal gebruik.

Innemen volgens de aanwijzingen van uw arts met gebruikmaking van de meegeleverde doseerspuiten.

Niet schudden.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

Cytotoxisch: voorzichtig hanteren.

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP:

Twaalf weken na eerste opening verwijderen.

Datum van opening: _____

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de koelkast.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

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

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Lipomed GmbH
Hegenheimer Strasse 2
79576 Weil am Rhein
Duitsland

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

EU/1/19/1366/001

13. PARTIJNUMMER

Partij:

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK****16. INFORMATIE IN BRAILLE****17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE****18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS**

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: informatie voor de gebruiker

Xromi 100 mg/ml drank hydroxycarbamide

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat innemen want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u of uw kind voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is Xromi en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe neemt u dit middel in?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is Xromi en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Xromi bevat hydroxycarbamide, een stof die de groei en vermeerdering van bepaalde cellen in het beenmerg remt. Deze effecten leiden tot een afname van het aantal rode en witte bloedcellen en bloedplaatjes in de bloedsomloop. Bij sikkelcelziekte helpt hydroxycarbamide ook voorkomen dat rode bloedcellen een abnormale sikkelvorm aannemen.

Sikkelcelziekte is een erfelijke bloedziekte die de schijfvormige rode bloedcellen aantast.

Sommige cellen gaan afwijkingen vertonen, worden stijf en nemen de vorm van een halve maan of sikkel aan, wat tot bloedarmoede leidt.

De sikkelcellen komen ook vast te zitten in bloedvaten, waardoor ze de bloedstroom blokkeren. Dit kan acute pijncrises en orgaanschade veroorzaken.

Dit middel wordt gebruikt om complicaties van verstopte bloedvaten door sikkelcelziekte te voorkomen bij patiënten ouder dan 9 maanden. Dit middel vermindert het aantal pijnlijke crises en de noodzaak van ziekenhuisopname in verband met de ziekte.

2. Wanneer mag u dit middel niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- U bent allergisch voor een van de stoffen in dit middel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.
- U lijdt aan ernstige leverziekte.
- U lijdt aan ernstige nierziekte.
- U heeft een verminderde productie van rode, witte of bloedstollingscellen ('myelosuppressie') zoals beschreven in rubriek 3 "Hoe neemt u dit middel in Xromi, follow-up van de behandeling".
- U bent zwanger of geeft borstvoeding (zie de rubriek 'Zwangerschap, borstvoeding en vruchtbaarheid').
- U gebruikt antiretrovirale geneesmiddelen voor de behandeling van infectie met humaan immunodeficiëntievirus (hiv), het virus dat aids veroorzaakt.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Onderzoek en controle

Uw arts zal bloedonderzoek laten uitvoeren:

- om uw bloedbeeld vóór en tijdens de behandeling met dit middel te controleren;
- om uw lever vóór en tijdens de behandeling met dit middel te controleren;
- om uw nieren vóór en tijdens de behandeling met dit middel te controleren.

Neem contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige voordat u dit middel gebruikt:

- als u last heeft van extreme vermoeidheid, zwakte en kortademigheid, wat kan wijzen op een tekort aan rode bloedcellen (anemie);
- als u snel bloedingen of blauwe plekken krijgt, wat kan wijzen op een lage concentratie bloedcellen aangeduid als bloedplaatjes;
- als u een leverziekte heeft (aanvullende controle kan nodig zijn);
- als u een nierziekte heeft (de dosis moet mogelijk worden aangepast);
- als u beenzweren heeft;
- als u een bekend tekort aan vitamine B12 of foliumzuur heeft;
- als u eerder bestraling of chemotherapie heeft gekregen, of als u op dit moment andere geneesmiddelen tegen kanker gebruikt, met name behandeling met interferon.

Als u twijfelt of een van de bovenstaande punten op u van toepassing is, overleg dan met uw arts of apotheker voordat u dit middel gebruikt.

Neem onmiddellijk contact op met uw arts als u tijdens het gebruik van dit middel:

- last heeft van vermoeidheid, kortademigheid, onverklaarde blauwe plekken of bloedingen. Dit kunnen verschijnselen zijn van secundaire leukemie. Secundaire leukemie is gemeld bij patiënten die langdurig hydroxycarbamide toegediend kregen voor bepaalde vormen van bloedkanker (myeloproliferatieve aandoeningen, zoals polycytemie).
- zweren heeft. Dit kan een verschijnsel zijn van een bijwerking die “cutane vasculitische toxiciteiten” wordt genoemd. Dit zijn verwondingen van de huid die zijn gemeld bij patiënten met bepaalde vormen van bloedkanker (myeloproliferatieve aandoeningen) tijdens de behandeling met hydroxycarbamide, het vaakst bij patiënten die eerder zijn behandeld of nu worden behandeld met interferon.
- verdachte veranderingen van uw huid heeft, zoals nieuwe plekjes en veranderingen in bestaande sproeten of moedervlekken. Dit kunnen symptomen van huidkanker zijn. Huidkanker is gemeld bij patiënten die langdurig hydroxycarbamide toegediend kregen. U dient uw huid te beschermen tegen de zon en uw huid tijdens en na beëindiging van de behandeling met Xromi regelmatig te controleren. Uw arts zal uw huid ook controleren tijdens de standaard vervolfbezoeken.

Kinderen

Geef dit geneesmiddel niet aan kinderen vanaf de geboorte tot 9 maanden, aangezien het waarschijnlijk niet veilig is.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Neemt u naast Xromi nog andere geneesmiddelen in, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u in de nabije toekomst andere geneesmiddelen gaat innemen? Vertel dat dan uw arts of apotheker.

Vertel het uw arts, verpleegkundige of apotheker met name als u een van de volgende geneesmiddelen gebruikt:

- andere beenmergonderdrukkende geneesmiddelen (geneesmiddelen die de aanmaak van rode, witte of bloedstollingscellen verminderen);

- radiotherapie of chemotherapie;
- geneesmiddelen voor de behandeling van kanker, met name behandeling met interferon – wanneer deze worden gebruikt in combinatie met dit middel, is er een groter risico op bijwerkingen, zoals anemie;
- antiretrovirale geneesmiddelen (die een retrovirus zoals hiv remmen of vernietigen), bijvoorbeeld didanosine, stavudine en indinavir (er kan een daling van het aantal witte bloedcellen optreden);
- levende vaccins, bijvoorbeeld bof, mazelen, rodehond (BMR), waterpokken;
- continu monitoren van bloedglucose (CGM), dat wordt gebruikt om uw bloedsuikerspiegel te testen. (Hydroxycarbamide kan er bij bepaalde CGM-systemen voor zorgen dat uw sensor een te hoge bloedsuikerwaarde aangeeft. Dit kan leiden tot hypoglykemie (verlaagde suikerspiegel in het bloed) als deze waarden gebruikt worden om de insulinedosis te bepalen).

Zwangerschap, borstvoeding en vruchtbaarheid

Wilt u zwanger worden? Neem dan contact op met uw arts voordat u dit middel gebruikt. Dit geldt zowel voor mannen als voor vrouwen. Dit middel kan uw sperma of eicellen aantasten.

Dit middel mag niet worden gebruikt tijdens de zwangerschap. De behandeling moet zo mogelijk drie tot zes maanden voordat u zwanger wordt, worden stopgezet.

Neem onmiddellijk contact op met uw arts als u vermoedt dat u zwanger bent.

U en uw partner moeten effectieve anticonceptie gebruiken vóór, tijdens en na uw behandeling met dit middel. Nadat uw behandeling met dit middel is afgelopen, moet u effectieve anticonceptie blijven gebruiken gedurende ten minste zes maanden voor vrouwen en drie maanden voor mannen.

Voor mannelijke patiënten die dit middel gebruiken, geldt: als uw partner zwanger raakt of van plan is zwanger te raken, zal uw arts met u bespreken welke mogelijke voordelen en risico's voortzetting van het gebruik van dit middel met zich meebrengt.

Hydroxycarbamide, het werkzame bestanddeel van dit middel, gaat bij de mens over in de moedermelk. Geef geen borstvoeding als u dit middel gebruikt. Vraag uw arts of apotheker om advies.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Dit middel kan duizeligheid veroorzaken. U mag geen voertuigen besturen of machines bedienen tenzij is gebleken dat dit middel geen invloed op u heeft en u dit met uw arts heeft besproken.

Xromi bevat methylparahydroxybenzoesaat (E218)

Xromi bevat methylparahydroxybenzoesaat (E218), dat allergische reacties kan veroorzaken (wellicht vertraagd).

3. Hoe neemt u dit middel in?

Neem dit geneesmiddel altijd in precies zoals uw arts of apotheker u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Dit middel mag alleen aan u worden voorgeschreven door een specialist die ervaring heeft met de behandeling van bloedaandoeningen.

- Als u dit middel gebruikt, zal uw arts regelmatig bloedonderzoek laten uitvoeren om het aantal en het type cellen in uw bloed te controleren en uw lever en nieren te controleren.
- Afhankelijk van de dosis die u gebruikt, kunnen deze onderzoeken aanvankelijk eenmaal per maand plaatsvinden en daarna elke twee tot drie maanden.

- Afhankelijk van deze resultaten kan uw arts de dosis van dit middel aanpassen.

Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker. De gebruikelijke aanvangsdosis voor volwassenen, adolescenten en kinderen ouder dan 9 maanden is 15 mg/kg per dag en de gebruikelijke onderhoudsdosering is 20-25 mg/kg. Uw arts zal de juiste dosis aan u voorschrijven. In sommige gevallen kan uw arts uw dosis aanpassen, bijvoorbeeld naar aanleiding van verschillende onderzoeken. Twijfelt u over de juiste hoeveelheid geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts of verpleegkundige.

Waarop moet u letten met eten en drinken?

U kunt dit geneesmiddel op ieder moment van de dag tijdens of na de maaltijd innemen. U moet het geneesmiddel echter wel iedere dag op dezelfde manier en hetzelfde tijdstip innemen.

Gebruik bij ouderen

Mogelijk bent u gevoeliger voor de effecten van dit middel en zal uw arts u een lagere dosis voorschrijven.

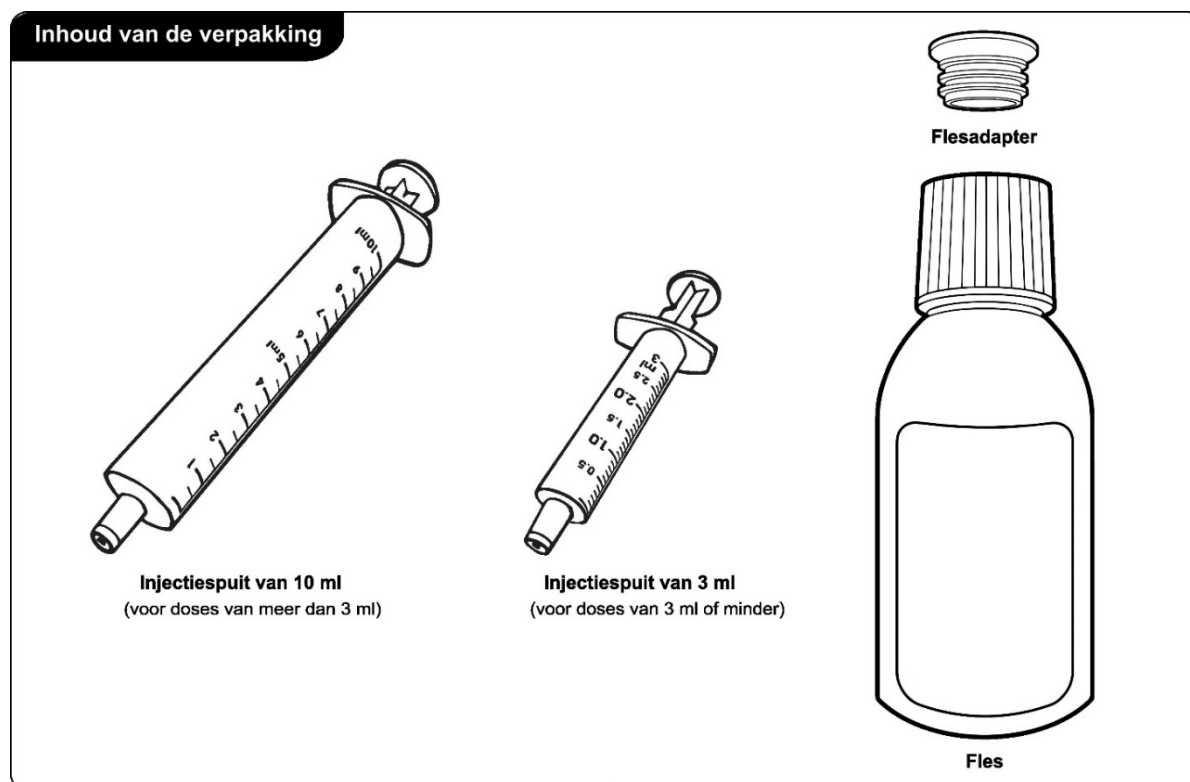
Als u een nierziekte heeft

Uw arts kan u een lagere dosis voorschrijven.

U mag dit middel niet gebruiken als u een ernstige nierziekte heeft.

Hantering

De verpakking bevat een fles met het geneesmiddel, een dop, een flesadapter en twee doseerspuiten (een injectiespuit van 3 ml en een van 10 ml). Gebruik altijd de meegeleverde spuiten om uw geneesmiddel in te nemen.



Het is belangrijk dat u de juiste doseerspuit gebruikt voor uw geneesmiddel. Uw arts of apotheker zal u adviseren welke spuit u het beste kunt gebruiken, afhankelijk van de voorgeschreven dosis.

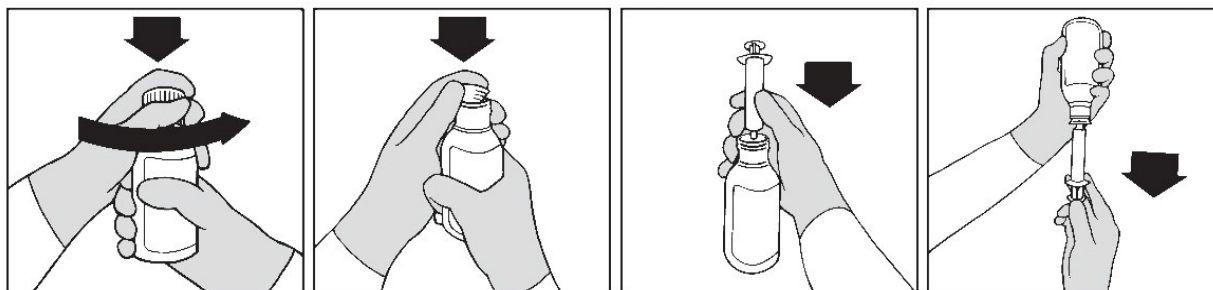
De kleine spuit van 3 ml met een schaalindeling van 0,5 ml tot 3 ml is bedoeld voor het afmeten van doses van maximaal 3 ml. U dient deze spuit te gebruiken als de totale hoeveelheid die u moet innemen minder is dan of gelijk is aan 3 ml (ieder maatstreepje van 0,1 ml bevat 10 mg hydroxycarbamide).

De grote spuit van 10 ml met een schaalindeling van 1 ml tot 10 ml is bedoeld voor het meten van doses hoger dan 3 ml. U dient deze spuit te gebruiken als de totale hoeveelheid die u moet innemen meer is dan 3 ml (ieder maatstreepje van 0,5 ml bevat 50 mg hydroxycarbamide).

Als u een ouder of verzorger bent die het geneesmiddel toedient, moet u vóór en na toediening van een dosis uw handen wassen. Als u gemorst heeft, moet u dit onmiddellijk wegvegen. Om het risico van blootstelling te verkleinen, moeten tijdens het hanteren van dit middel wegwerphandschoenen worden gedragen. De fles vóór toediening van een dosis niet schudden om het ontstaan van luchtbelllen zo veel mogelijk te beperken.

Als dit middel met de huid, ogen of neus in aanraking komt, moeten deze onmiddellijk grondig met water en zeep worden gewassen.

Volg onderstaande instructies op wanneer u het geneesmiddel gebruikt:



1. Doe voordat u dit middel hanteert wegwerphandschoenen aan.
2. Verwijder de dop van de fles (**afbeelding 1**) en duw de flesadapter stevig in de flesopening. Laat deze zitten voor verdere doseringen (**afbeelding 2**).
3. Duw de punt van de doseerspuit in de opening in de adapter (**afbeelding 3**). Uw arts of apotheker zal u adviseren welke spuit u dient te gebruiken om de juiste dosis toe te dienen, de spuit van 3 ml of die van 10 ml.
4. Houd de fles ondersteboven (**afbeelding 4**).
5. Trek de zuiger van de spuit terug om het geneesmiddel uit de fles in de spuit te zuigen. Duw de zuiger terug tot het punt op de schaal dat overeenkomt met de voorgeschreven dosis (**afbeelding 4**). Twijfelt u over de hoeveelheid van het geneesmiddel die u in de spuit moet zuigen? Neem dan contact op met uw arts of verpleegkundige.
6. Draai de fles weer rechtop en verwijder de spuit zorgvuldig uit de adapter, waarbij u de spuit bij de cilinder vasthoudt en niet bij de zuiger.
7. Plaats de punt van de spuit voorzichtig in uw mond en richt de spuit op de binnenzijde van uw wang.
8. Duw de zuiger langzaam en voorzichtig naar binnen om het geneesmiddel voorzichtig tegen de binnenkant van uw wang te spuiten en slik het middel door. Duw de zuiger NIET te krachtig naar binnen en spuit het geneesmiddel NIET achter in uw mond of keel, omdat u zich dan kunt verslikken.
9. Verwijder de spuit uit uw mond.
10. Slik de dosis drank door en drink daarna wat water, zodat er geen geneesmiddel in uw mond achterblijft.
11. Plaats de dop terug op de fles zonder de adapter te verwijderen. Zorg ervoor dat de dop goed dicht zit.

12. Was de spuit met koud of warm water en spoel de spuit goed af. Houd de spuit onder water en beweeg de zuiger verschillende keren op en neer om ervoor te zorgen dat de binnenkant van de spuit schoon is. Laat de spuit helemaal drogen voordat u deze opnieuw gebruikt voor de toediening van een dosis. Bewaar de spuit samen met het geneesmiddel op een hygiënische plek.

Herhaal het bovenstaande voor elke dosis volgens de instructies van uw arts of apotheker.

Heeft u te veel van dit middel ingenomen?

Als u meer van dit middel heeft ingenomen dan u zou mogen, neem dan onmiddellijk contact op met uw arts of ga naar een ziekenhuis. Neem de verpakking van het geneesmiddel en deze bijsluiter mee. De meest voorkomende verschijnselen van een overdosis zijn:

- roodheid van de huid;
- pijn (aanraking is pijnlijk) en zwelling van de handpalmen en voetzolen, gevolgd door schilfering van handen en voeten;
- sterke pigmentatie van de huid (de huid verandert plaatselijk van kleur);
- pijn of zwelling in de mond.

Bent u vergeten dit middel in te nemen?

Neem contact op met uw arts. **Neem geen dubbele dosis om een vergeten dosis in te halen.**

Als u stopt met het innemen van dit middel

Stop niet met het innemen van dit geneesmiddel tenzij uw arts dit adviseert. Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Neem onmiddellijk contact op met uw arts of ga naar een ziekenhuis wanneer de volgende ernstige bijwerkingen optreden:

Zeer vaak (komen voor bij meer dan 1 op de 10 gebruikers):

- een ernstige infectie
- koorts of rillingen
- vermoeidheid en/of bleek zien

Vaak (komen voor bij minder dan 1 op de 10 gebruikers):

- onverklaarde bloeditstorting (ophoping van bloed onder de huid) of bloeding
- zweer op uw huid (open huidinfectie)

Soms (komen voor bij minder dan 1 op de 100 gebruikers):

- gele verkleuring van het oogwit of de huid (geelzucht)

Zelden (komen voor bij minder dan 1 op de 1 000 gebruikers):

- zweren of wonden op uw been

Zeer zelden (komen voor bij minder dan 1 op de 10 000 gebruikers):

- ontsteking van de huid die rode schilferige plekken veroorzaakt en mogelijk samengaat met pijn in de gewrichten

Andere bijwerkingen die hierboven niet worden genoemd, worden hieronder genoemd. Neem contact op met uw arts als u zich zorgen maakt over een van deze bijwerkingen.

Zeer vaak (komen voor bij meer dan 1 op de 10 gebruikers):

- het ontbreken van of een laag aantal zaadcellen in het sperma (azoöspermie of oligospermie)

Vaak (komen voor bij minder dan 1 op de 10 gebruikers):

- misselijkheid
- hoofdpijn
- duizeligheid
- verstopping
- donkere verkleuring van de huid, nagels en mond
- droge huid
- haaruitval

Soms (komen voor bij minder dan 1 op de 100 gebruikers):

- jeukende rode huiduitslag
- diarree
- braken
- ontsteking of zweren in de mond
- verhoogde concentraties leverenzymen

Overige bijwerkingen (frequentie niet bekend):

- geïsoleerde gevallen van bloedkanker (leukemie)
- huidkanker bij oudere patiënten
- maagpijn of brandend maagzuur
- maag- en darmzweren
- koorts
- uitblijven van menstruatie (amenorroe)
- gewichtstoename
- lage vitamine D-spiegel bij bloedonderzoek
- laag magnesiumgehalte bij bloedonderzoek
- bloedingen

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via **het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#)**. Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

- Buiten het zicht en bereik van kinderen houden. Onbedoelde inname kan voor kinderen dodelijk zijn.
- Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die is te vinden op de doos en de fles na EXP. Daar staat een maand en jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.
- Ongebruikte inhoud twaalf weken na eerste opening van de fles weggooien.
- Bewaren in de koelkast (2 °C tot 8 °C).
- De fles zorgvuldig gesloten houden om bederf van het geneesmiddel te voorkomen en het risico van onbedoeld morsen te verkleinen.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Ze worden dan op een verantwoorde manier vernietigd en komen niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

De werkzame stof in dit middel is hydroxycarbamide. Eén ml drank bevat 100 mg hydroxycarbamide.

De andere bestanddelen zijn xanthaangom, sucralose (E955), aardbeiensmaak, methylparahydroxybenzoesaat (E218), natriumhydroxide en gezuiverd water. Zie rubriek 2 “Xromi bevat methylparahydroxybenzoesaat”.

Hoe ziet Xromi eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Xromi is een heldere, kleurloze tot lichtgele drank. Het middel wordt geleverd in een fles van 150 ml met een kindveilige sluiting. Elke verpakking bevat één fles, een flesadapter en twee doseerspuiten van polyethyleen (een spuit met een schaalverdeling tot 3 ml en een spuit met een schaalverdeling tot 10 ml).

Uw arts of apotheker zal u adviseren welke spuit u het beste kunt gebruiken, afhankelijk van de voorgeschreven dosis.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen en fabrikant

Lipomed GmbH
Hegenheimer Strasse 2
79576 Weil am Rhein
Duitsland

Fabrikant

Pronav Clinical Ltd.
Unit 5
Dublin Road Business Park
Carraroe, Sligo
F91 D439
Ierland

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: <https://www.ema.europa.eu>.