

Hydroxycarbamide Eugia 500 mg, harde capsules	RVG 130795	
Module 1 Administrative information and prescribing information		
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken		Rev.nr.2410 Pag. 1 van 12

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Hydroxycarbamide Eugia 500 mg, harde capsules

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke harde capsule bevat 500 mg hydroxycarbamide.

Hulpstof met bekend effect:

Elke harde capsule bevat 42,50 mg lactose (als monohydraat).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Harde capsule.

Harde gelatine capsules maat '0', bestaande uit een ondoorzichtige groene kap en een roze oranje ondoorzichtige romp, met opdruk 'H500' op de romp, gevuld met wit tot geelwit kristallijn poeder.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Behandeling van volwassen patiënten met chronische myeloïde leukemie (CML) in de chronische of acceleratiefase van de ziekte in de voorbehandelingsfase, wanneer een snelle afname van de leukocytose nodig is, en als palliatieve behandeling bij gevallen waarin resistentie optreedt of waarin behandeling met alternatieve middelen niet wordt getolereerd.

Behandeling van volwassen patiënten met essentiële trombocytemie en polycythaemia vera gepaard met een hoog risico van trombo-embolische complicaties.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

De behandeling dient uitsluitend te worden uitgevoerd door een arts gespecialiseerd in oncologie of hematologie. De doses zijn gebaseerd op het werkelijke of het ideale lichaamsgewicht van de patiënt, welke het laagste is.

Chronische myeloïde leukemie (CML)

Ondersteunende verzorging van symptomatische leukocytose en trombocytose 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 deze zes weken worden

Hydroxycarbamide Eugia 500 mg, harde capsules	RVG 130795	
Module 1 Administrative information and prescribing information		
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken		Rev.nr.2410 Pag. 2 van 12

voortgezet. Wanneer er regressie is in het formaat van de tumor of de groei ervan stopt, zal de behandeling worden voortgezet.

De behandeling zal nauwlettend dienen te worden gecontroleerd door regelmatige bloedceltellingen. Vigerende klinische richtlijnen dienen in acht te worden genomen.

Als het aantal witte bloedcellen beneden $2,5 \times 10^9/l$ daalt, of het aantal trombocyten beneden $100 \times 10^9/l$, moet de behandeling worden onderbroken totdat de tellingen significant stijgen en in de buurt van normale waarden komen. Hierbij dienen de aantallen witte bloedcellen en trombocyten minstens elke 3 dagen te worden gecontroleerd.

Als de klinische respons significant is, kan de therapie onbeperkt worden voortgezet, zolang de patiënt voldoende wordt gecontroleerd en er geen ongebruikelijke of ernstige bijwerkingen optreden.

Bij gebruik van hydroxycarbamide in combinatie met andere myelosuppressieve middelen kan aanpassing van de dosering nodig zijn.

Een proefperiode van zes weken ter bepaling van het antineoplastische effect van Hydroxycarbamide Eugia is voldoende. De behandeling moet voor onbepaalde tijd worden gestaakt als er significante voortschrijding van de aandoening optreedt. Als de klinische respons significant is, kan de therapie onbeperkt worden voortgezet.

Essentiële trombocytemie

Bij essentiële trombocytemie wordt hydroxycarbamide doorgaans toegediend in een aanvangsdosis van 15 mg/kg/dag, met een dosisaanpassing om het aantal trombocyten beneden $600 \times 10^9/l$ te houden zonder het aantal witte bloedcellen beneden $4 \times 10^9/l$ te laten dalen.

Polycythaemia vera

Bij polycythaemia vera wordt de aanvangsdosis hydroxycarbamide gesteld op 15 – 20 mg/kg/dag. De dosis hydroxycarbamide moet op individuele basis worden aangepast om de hematocriet beneden 45 % en het aantal trombocyten beneden $400 \times 10^9/l$ te houden. Bij de meeste patiënten kan dit worden bereikt als hydroxycarbamide continu wordt toegediend in een gemiddelde dagelijkse dosis van 500 tot 1000 mg.

Als de hematocriet en het aantal trombocyten voldoende onder controle kunnen worden gehouden, mag de therapie voor onbepaalde tijd worden voortgezet.

Speciale populaties

Pediatrische populatie

Omdat deze aandoeningen bij kinderen zo zeldzaam zijn, zijn geen dosisregimes vastgesteld.

Ouderen

Oudere patiënten kunnen gevoeliger zijn voor de effecten van hydroxycarbamide en hebben mogelijk een lagere dosis nodig.

Verminderde nier- en/of leverfunctie

Omdat hydroxycarbamide gedeeltelijk geëlimineerd wordt door uitscheiding via de nieren, dient in deze populatie verlaging van de dosering te worden overwogen.

Er is weinig ervaring met patiënten met verminderde leverfunctie. Hierdoor is het niet mogelijk om een aanbevolen dosis op te geven (zie rubriek 4.4).

Het wordt aanbevolen om regelmatig de hematologische parameters te controleren.

Hydroxycarbamide Eugia 500 mg, harde capsules	RVG 130795	
Module 1 Administrative information and prescribing information		
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken		Rev.nr.2410 Pag. 3 van 12

Wijze van toediening

De capsules moeten heel worden ingeslikt en mogen niet in de mond uiteenvallen.

Indien de patiënt geen hele capsules kan inslikken, kan de inhoud van de capsules in een glas water worden opgelost en onmiddellijk worden gedronken (zie rubriek 6.6). Het is mogelijk dat bepaalde hulpstoffen niet volledig oplossen en aan het oppervlak blijven drijven.

Het wordt aanbevolen om alleen aan één zijde van de capsule druk uit te oefenen om de capsule uit de blisterverpakking te halen, om zo het risico op vervormen of breken van de capsule te beperken.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen. De behandeling moet worden gestaakt als er overgevoeligheid voor Hydroxycarbamide Eugia optreedt.

- Ernstige beenmergdepressie, leukocytopenie ($< 2,5 \times 10^9$ leukocyten/l), trombocytopenie ($< 100 \times 10^9$ trombocyten/l) of ernstige anemie.
- Ernstige leverinsufficiëntie (Child Pugh klasse C), ernstige nierinsufficiëntie ($\text{CrCL} < 30 \text{ ml/min}$), zwangerschap, borstvoeding (zie rubriek 4.6), gelijktijdige behandeling met antiretrovirale middelen voor HIV, vaccinatie tegen gele koorts (gele koorts).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Bijzondere waarschuwingen

De behandeling dient niet te worden gestart bij patiënten met verzwakte beenmergfunctie.

Door de myelosuppressieve activiteit van Hydroxycarbamide Eugia kunnen granulopenie, trombocytopenie en anemie optreden en zelden zonder voorgaande leukopenie (granulopenie is hiervan de eerste en meest voorkomende manifestatie); daarom moet regelmatig volledig bloedonderzoek plaatsvinden.

Bij een granulopenie van minder dan $1000/\text{mm}^3$ of een trombocytopenie van minder dan $100.000/\text{mm}^3$ dient in principe de behandeling te worden onderbroken.

Als het aantal witte bloedcellen beneden $2,5 \times 10^9/\text{l}$ daalt of het aantal trombocyten beneden $100 \times 10^9/\text{l}$ daalt, moet de behandeling worden onderbroken totdat de tellingen significant stijgen en in de buurt van normale waarden komen.

Het beenmerg herstelt snel na onderbreken van de behandeling (zie rubriek Voorzorgen bij gebruik).

Gevallen van ernstige hemolytische anemie zijn gemeld bij patiënten die werden behandeld met Hydroxycarbamide Eugia voor myeloproliferatieve aandoeningen (zie rubriek 4.8). Bij patiënten die aanhoudende anemie ontwikkelen, moet monitoring van de biologische parameters van hemolyse worden ingesteld. Het opnieuw optreden van hemolytische anemie na herintroductie van Hydroxycarbamide Eugia is ook beschreven. In het kader van een bevestigde diagnose van hemolytische anemie, moet de behandeling met Hydroxycarbamide Eugia worden stopgezet.

Als er sprake is van reeds bestaande anemie, dient dit te worden gecorrigeerd voordat de behandeling met hydroxycarbamide wordt gestart.

Omdat het risico op onderdrukking van het beenmerg hoger is bij patiënten die eerder een radiotherapie of chemotherapie hebben ondergaan, dient behandeling van deze patiënten met grote zorg te geschieden.

Hydroxycarbamide Eugia 500 mg, harde capsules	RVG 130795	
Module 1 Administrative information and prescribing information		
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken		Rev.nr.2410 Pag. 4 van 12

Bij gelijktijdige behandeling met andere myelosuppressieve middelen kan dosisaanpassing nodig zijn. Ernstige myelosuppressie kan leiden tot koorts en infecties. Patiënten dienen gecontroleerd te worden op tekenen en symptomen van infectie en direct te worden behandeld.

Erythrocytafwijkingen: bij de start van de behandeling wordt regelmatig macrocytose waargenomen, welke vanzelf zal herstellen. Dit is niet te wijten aan een tekort aan foliumzuur of vitamine B12. Macrocytose kan het secundair optreden van foliumzuurtekort maskeren, daarom wordt regelmatige controle van het serum foliumzuurgehalte aanbevolen.

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

Een al dan niet fatale pancreatitis werd gemeld bij patiënten geïnfecteerd met HIV, bij behandeling met hydroxycarbamide en didanosine, al dan niet samen met stavudine. Hepatotoxiciteit en hepatische insufficiëntie met dodelijke afloop werden gemeld bij de controle na het op de markt brengen bij patiënten geïnfecteerd met HIV die 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 combinatie moet vermeden worden. Perifere neuropathie, in sommige gevallen ernstig, is gemeld bij met HIV geïnfecteerde patiënten die hydroxycarbamide kregen in combinatie met antiretrovirale middelen waaronder didanosine al dan niet in combinatie met stavudine.

Verschijselen van cutane vasculitis waaronder ulcera en gangreen zijn opgetreden bij patiënten met myeloproliferatief syndroom tijdens behandeling met hydroxycarbamide. Dit werd het vaakst gemeld bij patiënten die voorafgaand of gelijktijdig interferontherapie ontvingen.

Vanwege het potentieel ernstige beloop van deze patiënten moet de behandeling met hydroxycarbamide worden onderbroken en moet indien nodig een alternatieve behandeling worden overwogen.

Bij patiënten die langdurig met hydroxycarbamide worden behandeld vanwege myeloproliferatieve aandoeningen als primaire polycythaemia vera en trombocytemie, is secundaire leukemie opgetreden. Het is niet vastgesteld of dit leukemogene effect samenhangt met de behandeling met hydroxycarbamide of 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 moet de huid van patiënten geïnspecteerd worden tijdens de behandeling en na stopzetting van de behandeling met hydroxycarbamide en ze moeten worden gecontroleerd op secundaire maligniteiten tijdens routinematig geplande follow-up bezoeken.

Respiratoire aandoeningen

Er is melding gemaakt van interstitiële longaandoeningen, waaronder longfibrose, longinfiltratie, pneumonitis en allergische alveolitis/ 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).

Controle van diurese

Wanneer sprake is van ernstige leukocytose, noemenswaardige splenomegalie of hoge urinezuurconcentratie in serum, dient de patiënt geadviseerd te worden om veel te drinken om goede diurese te verkrijgen.

Hydroxycarbamide Eugia 500 mg, harde capsules	RVG 130795	
Module 1 Administrative information and prescribing information		
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken		Rev.nr.2410 Pag. 5 van 12

Gelijktijdig gebruik van Hydroxycarbamide Eugia met een levend virusvaccin, fenytoïne of fosfenytoïne dient vermeden te worden (zie rubriek 4.5).

Genotoxiciteit

Vanwege het genotoxisch potentieel van hydroxycarbamide mogen vrouwen niet zwanger worden en mannen geen kind verwekken tijdens de behandeling met hydroxycarbamide. Bij vrouwen in de vruchtbare leeftijd dient voor toediening van hydroxycarbamide de afwezigheid van zwangerschap te worden geverifieerd.

Mannen en vrouwen die vruchtbaar zijn moeten worden geïnformeerd over het risico en dienen effectieve anticonceptie te gebruiken gedurende de behandeling en respectievelijk minstens 3 maanden en 6 maanden na het stoppen van de behandeling met hydroxycarbamide (zie rubriek 4.6).

Vruchtbaarheid

De vruchtbaarheid van mannen kan worden aangetast tijdens de behandeling met hydroxycarbamide. Daarom moeten mannen tevens worden ingelicht over het risico op schade aan de gameten en de mogelijkheid om voorafgaand aan de behandeling sperma te laten opslaan (zie rubriek 4.6).

Pediatrische populatie

De veiligheid en effectiviteit zijn niet onderzocht bij kinderen.

Voorzorgen bij gebruik

Wekelijks bloedonderzoek bij aanvang van de behandeling. De onderzoeken zullen worden gepland op geleide van hematologische tolerantie en reactie op de behandeling (zie rubriek Speciale waarschuwingen). Controle van nierfunctie en diurese.

Hydroxycarbamide kan massale cellyse veroorzaken, in het bijzonder bij aanvang van de behandeling, hyperurucemie en hyperuricosurie wat voorkomen dient te worden (absorptie van overvloedig drinken, alkalinisatie van urine, voorschrijven van een uraat-verlagend middel) en gecontroleerd tijdens de behandeling. Omdat hydroxycarbamide een toename van urinezuur in serum kan veroorzaken, kan uricosurische dosisaanpassing nodig zijn.

Omdat hydroxycarbamide voornamelijk door de nieren geëlimineerd wordt, dient bij vastgestelde nierinsufficiëntie met voorzichtigheid te worden behandeld.

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.

Lactose

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

Natrium

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per capsule, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

Hydroxycarbamide Eugia 500 mg, harde capsules	RVG 130795	
Module 1 Administrative information and prescribing information		
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken		Rev.nr.2410 Pag. 6 van 12

4.5 Interactie met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Ernstige maagklachten zoals misselijkheid, braken en anorexia die worden veroorzaakt door combinatiebehandeling nemen meestal af door het onderbreken van de toediening van hydroxycarbamide. Pijn en ongemak veroorzaakt door ontsteking van bestraalde slijmvliezen (mucositis) worden gewoonlijk behandeld met topicale verdoving of orale pijnbestrijding. Als de reactie ernstig is, kan de behandeling met hydroxycarbamide tijdelijk worden onderbroken. Als de reactie zeer ernstig is, kan de bestraling tijdelijk worden uitgesteld.

Interacties die veel voorkomen bij alle cytotoxische middelen

Vanwege het verhoogde risico op stolling bij tumorziekten wordt behandeling met anticoagulantia frequent toegepast. De grote variatie in coagulabiliteit onder deze omstandigheden en daaraan toegevoegd het mogelijk optreden van een interactie tussen orale anticoagulantia en oncologische chemotherapie, vereist een verhoogde frequentie van INR controles als voor behandeling met orale anticoagulantia wordt gekozen.

Gecontra-indiceerde combinaties

(zie rubriek 4.3)

Gele koorts vaccin (gele koorts)

Risico op fatale systemische vaccinale ziekte.

Combinaties niet aanbevelen

(zie rubriek 4.4)

Fenytoïne (en, door extrapolatie, fosfenytoïne)

Risico op convulsies vanwege verminderde digestieve absorptie van fenytoïne alleen door het cytotoxisch middel, of risico op verhoogde toxiciteit of verlies van effectiviteit van het cytotoxisch middel door verhoogd hepatisch metabolisme door fenytoïne of fosfenytoïne.

Levend verzwakte vaccins, behalve gele koorts vaccin

Het gelijktijdig gebruik van hydroxycarbamide en levende vaccins kan de replicatie van het vaccivirus mogelijk maken en/of de bijwerkingen van het vaccin versterken omdat de natuurlijke afweer van het lichaam mogelijk onderdrukt wordt door hydroxycarbamide.

Vaccinatie met een levend vaccin bij patiënten die behandeld worden met hydroxycarbamide kan leiden tot ernstige infectie. Bij deze patiënten kan de antilichaam response op vaccins verminderd zijn.

Er is risico op ernstige, mogelijk fatale infectie. Dit risico is hoger in patiënten die reeds immunogecompromitteerd zijn vanwege de onderliggende ziekte.

Gelijktijdig gebruik van levende vaccins wordt niet aanbevolen.

Gebruik een geïnactiveerd vaccin wanneer beschikbaar (poliomyelitis).

Combinaties om rekening mee te houden

Immunosuppressieve middelen

Overmatige immunosuppressie met risico op lymfoproliferatief syndroom.

Gelijktijdig gebruik van hydroxycarbamide en andere myelosuppressieve therapie of radiotherapie kan het risico verhogen op onderdrukking van het beenmerg of andere bijwerkingen (zie rubrieken 4.4 en 4.8).

Houdt in geval van radiotherapie rekening met het radiosensibiliserend effect van hydroxycarbamide.

Andere interacties

Studies hebben aangetoond dat er zich een analytische interferentie voordoet tussen hydroxycarbamide en 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 hydroxycarbamide.

Hydroxycarbamide Eugia 500 mg, harde capsules	RVG 130795	
Module 1 Administrative information and prescribing information		
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken		Rev.nr.2410 Pag. 7 van 12

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Anticonceptie bij mannen en vrouwen

Vanwege het genotoxisch potentieel van hydroxycarbamide mogen vrouwen niet zwanger worden en mannen geen kind verwekken tijdens de behandeling met hydroxycarbamide. Bij vrouwen in de vruchtbare leeftijd dient voor toediening van hydroxycarbamide de afwezigheid van zwangerschap te worden geverifieerd. Mannen die behandeling ondergaan wordt geadviseerd om effectieve anticonceptie te gebruiken gedurende de behandeling en tot minstens 3 maanden na de behandeling. Vruchtbare vrouwen moeten geadviseerd worden om effectieve anticonceptie te gebruiken tijdens de behandeling en tot minstens 6 maanden na de behandeling (zie rubriek 4.4).

Zwangerschap

Er is een beperkte hoeveelheid gegevens over het gebruik van hydroxycarbamide bij zwangere vrouwen. Uit dieronderzoek bij meerdere soorten is reproductietoxiciteit gebleken (zie rubriek 5.3). Hydroxycarbamide heeft een genotoxisch effect en kan schadelijk zijn voor de foetus bij gebruik tijdens de zwangerschap.

Hydroxycarbamide is gecontra-indiceerd tijdens de zwangerschap (zie rubriek 4.3).

Bij aanvang van de behandeling:

- Patiënten moeten worden geïnformeerd over het risico voor de foetus in geval van blootstelling tijdens de zwangerschap.
- Voordat hydroxycarbamide wordt toegediend is het belangrijk om door middel van een zwangerschapstest vast te stellen dat er geen sprake is van zwangerschap.
- Vrouwen in de vruchtbare leeftijd moeten effectieve contraceptie gebruiken. Vanwege het genotoxisch potentieel moeten mannen die behandeld worden (of hun partner) effectieve contraceptie gebruiken (zie rubriek 4.4).

In geval van blootstelling aan hydroxycarbamide van een zwangere patiënt of de zwangere partner van een behandelde patiënt tijdens behandeling of na behandeling met hydroxycarbamide (zie rubriek 4.4), dienen er controles te worden uitgevoerd, inclusief klinische, biologische en echo's in gespecialiseerde centra.

Borstvoeding

Hydroxycarbamide wordt uitgescheiden in de moedermelk. Vanwege het risico op ernstige bijwerkingen van hydroxycarbamide bij zuigelingen is borstvoeding gecontra-indiceerd en dient daarom gestaakt te worden tijdens behandeling met hydroxycarbamide (zie rubriek 4.3).

Vruchtbaarheid

Studies laten een verhoogde frequentie zien van oligo- en azoöspermie (gewoonlijk omkeerbaar) in mannen behandeld met hydroxycarbamide. De vruchtbaarheid van mannen kan worden beïnvloed door de behandeling. Voor aanvang van de behandeling moeten mannen worden geïnformeerd over het risico op schade aan de gameten en over de mogelijkheid om voorafgaand aan de behandeling sperma te laten opslaan.

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

Tijdens de behandeling met hydroxycarbamide kan het reactievermogen geremd zijn. Hiermee moet rekening worden gehouden in situaties die verhoogde oplettendheid vereisen, bijvoorbeeld het besturen van voertuigen en het bedienen van machines.

4.8 Bijwerkingen

Hydroxycarbamide Eugia 500 mg, harde capsules	RVG 130795	
Module 1 Administrative information and prescribing information		
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken		Rev.nr.2410 Pag. 8 van 12

De volgende bijwerkingen zijn waargenomen en gerapporteerd tijdens behandeling met hydroxycarbamide met de volgende frequenties:

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 ($< 1/10.000$);

Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

MedDRA Systeem/orgaanklasse	Frequentie	Bijwerkingen
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen	Zeer vaak	Azoöspermie, oligospermie (gewoonlijk reversibel)
Infecties en parasitaire aandoeningen	Zelden	Gangreen
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Zeer vaak	Beenmergdepressie, CD4-lymphocyten verlaagd, leukocytopenie, trombocytopenie, bloedplaatjes verlaagd, anemie.
	Niet bekend	Hemolytische anemie
Neoplasmata, benigne, maligne en niet-gespecificeerd (inclusief cysten en poliepen)	Vaak	Huidkanker
Huid- en onderhuidaandoeningen	Zeer vaak	Cutane vasculitis, dermatomyositis, alopecia, maculopapulaire huiduitslag, papulaire huiduitslag, huidschildering, huidatrofie, huidulcera, erytheem, hyperpigmentatie van huid, aandoening van nagels
	Niet bekend	Pigmentatie van nagels, cutane lupus erythematosus
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Zeer vaak	Anorexia
	Zelden	Tumorlyssyndroom
Psychische stoornissen	Vaak	Hallucinaties, desoriëntatie
Zenuwstelselaandoeningen	Vaak	Convulsies, duizeligheid, perifere neuropathie, slaperigheid, hoofdpijn

Hydroxycarbamide Eugia 500 mg, harde capsules	RVG 130795	
Module 1 Administrative information and prescribing information		
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken		Rev.nr.2410 Pag. 9 van 12

Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Niet bekend	Interstitiële longaandoeningen, pneumonitis, alveolitis, allergische alveolitis, hoest
Maagdarmsstelselaandoeningen	Zeer vaak	Pancreatitis, misselijkheid, braken, diarree, obstipatie, stomatitis, mucositis, ongemak van maag, dyspepsie, mondulcera.
Lever- en galaandoeningen	Vaak	Hepatotoxiciteit, hogere leverenzymwaarde, cholestase, hepatitis
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	Niet bekend	Systemische lupus erythematosus
Nier- en urinewegaandoeningen	Zeer vaak	Dysurie, verhoogd serum creatinine, uremie, uricemie
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Zeer vaak	Koorts, asthenie, rillingen, malaise

Hypersensitiviteit

Hoge koorts

Er zijn gevallen gerapporteerd van non-infectieuze hoge koorts ($> 39^{\circ}\text{C}$), in sommige gevallen waarvan ziekenhuis opname nodig was, alleen of vergezeld van gastro-intestinale, pulmonaire, musculoskeletale, hepatobiliaire, dermatologische of cardiovasculaire manifestaties. De koorts trad meestal op binnen 6 weken na starten van de behandeling en verdween snel na stoppen van hydroxycarbamide. De koorts trad weer op binnen 24 uur na hervatten van de behandeling.

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 Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website: www.lareb.nl.

4.9 Overdosering

Bij patiënten die hydroxycarbamide in doseringen meerdere malen hoger dan de aanbevolen dosering ontvingen zijn acute mucocutane symptomen beschreven. Tevens zijn beschreven: pijnlijkheid, blauwpaars erytheem, oedeem van de handpalmen en voetzolen gevolgd door huidschilfering van handen en voeten, ernstige gegeneraliseerde hyperpigmentatie van de huid en stomatitis.

De onmiddellijke behandeling bestaat uit een maagspoeling gevolgd door ondersteunende zorg en bewaking van het hematopoëtisch systeem.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Hydroxycarbamide Eugia 500 mg, harde capsules	RVG 130795	
Module 1 Administrative information and prescribing information		
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken		Rev.nr.2410 Pag. 10 van 12

Farmacotherapeutische categorie: overige antineoplastische stoffen, ATC-code: L01XX05.

Werkingsmechanisme

Het exacte werkingsmechanisme van hydroxycarbamide is niet bekend. Het belangrijkste effect van hydroxycarbamide lijkt een blokkering van het ribonucleotide reductase systeem te zijn, waardoor de DNA-synthese wordt geremd. Cellulaire resistentie is doorgaans het gevolg van een toegenomen concentratie ribonucleotide reductase veroorzaakt door gen-amplificatie.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

De farmacokinetische informatie is beperkt. Hydroxycarbamide wordt goed geabsorbeerd en is na orale toediening volledig biologisch beschikbaar. Na orale toediening bereikt de plasmaconcentratie een piek na 0,5 tot 2 uur.

Distributie

Hydroxycarbamide passeert de bloed-hersenbarrière.

Biotransformatie

De metabolische omzetting van hydroxycarbamide bij de mens is niet grondig onderzocht.

Eliminatie

Hydroxycarbamide wordt gedeeltelijk geëlimineerd door uitscheiding via de nieren. De bijdrage van deze eliminatieroute aan de volledige eliminatie van hydroxycarbamide is onduidelijk omdat de fractie van de toegediende dosis die in de urine werd teruggevonden, varieerde van 9 tot 95%.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

In pre-klinische toxiciteitsstudies zijn de meest waargenomen effecten in dieren beenmergsuppressie, lymfoïde atrofie en degeneratieve laesies in het epitheel van de dikke darm en dunne darm. In sommige soorten zijn cardiovasculaire effecten en hematologische afwijkingen waargenomen. In ratten is testiculaire atrofie tezamen met verlaagde spermatogenese waargenomen, terwijl reversibele azoöspermie gezien werd bij honden.

Hydroxycarbamide toonde duidelijk genotoxiciteit in de diverse gebruikte onderzoekssystemen. Hoewel conventionele lange-termijn studies om het carcinogeen potentieel van hydroxycarbamide te beoordelen niet zijn uitgevoerd, wordt aangenomen dat hydroxycarbamide in meerdere soorten carcinogeen is.

Hydroxycarbamide passeert de placenta en heeft in een grote variëteit diermodellen laten zien dat het krachtig teratogeen en embryotoxisch is bij doseringen lager dan of gelijk aan de humane therapeutische dosis. De teratogeniciteit kenmerkte zich door gedeeltelijke vergroeiing van de schedelbeenderen, afwezigheid van oogkassen, hydrocephalus, sternebra bipartites, en afwezigheid van lendenwervels. De embryotoxiciteit kenmerkte zich door verlaagde levensvatbaarheid van de foetus, kleiner formaat van levende nakomelingen en vertraging in 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 testiculaire atrofie, daling van de spermatogenese en significante vermindering van de vruchtbaarheid.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

Hydroxycarbamide Eugia 500 mg, harde capsules	RVG 130795	
Module 1 Administrative information and prescribing information		
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken		Rev.nr.2410 Pag. 11 van 12

6.1 Lijst van hulpstoffen

Lactosemonohydraat
Citroenzuur
Dinatriumfosfaat
Magnesiumstearaat

In kap:

IJzeroxide geel (E 172)
Indigotine (E 132)
Titaandioxide (E 171)
Gelatine

In romp:

IJzeroxide rood (E 172)
Titaandioxide (E171)
Gelatine

Drukinkt (zwart):

Schellak
IJzeroxide zwart (E172)
Kaliumhydroxide

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

2 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Hydroxycarbamide Eugia 500 mg, harde capsules, zijn beschikbaar in blisterverpakkingen (transparante PVC/PVdC Aluminium folie blisterverpakking en transparante PVC/Aclar - Aluminium folie) van 20 en 100 harde capsules.

Het is mogelijk dat niet alle genoemde verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Restanten van het geneesmiddel en tevens alle materialen die zijn gebruikt voor reconstitutie, voor verdunnen en toedienen moeten worden vernietigd volgens de klinische standaard procedures die van toepassing zijn op antineoplastische middelen, in lijn met de actuele wetgeving omtrent het afvoeren van gevaarlijke stoffen.

Personen die geen Hydroxycarbamide Eugia 500 mg, harde capsules nemen, mogen er niet aan blootgesteld worden. Om het risico op blootstelling te verminderen, moet u altijd wegwerphandschoenen dragen als u Hydroxycarbamide Eugia 500 mg, harde capsules hanteert. Alle personen die Hydroxycarbamide Eugia 500

Hydroxycarbamide Eugia 500 mg, harde capsules	RVG 130795	
Module 1 Administrative information and prescribing information		
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken		
		Rev.nr.2410 Pag. 12 van 12

mg, harde capsules hanteren, moeten hun handen wassen vóór en na contact met de capsules. Zwangere vrouwen mogen Hydroxycarbamide Eugia 500 mg, harde capsules niet hanteren.

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. Hydroxycarbamide Eugia buiten het bereik van kinderen en huisdieren houden. Zoals bij elk cytostatisch middel, als de capsules door medisch personeel worden geopend, dan moeten deze met voorzichtigheid worden gehanteerd. Daarbij moeten beschermende handschoenen en een masker worden gedragen en de nodige voorzorgen worden genomen om elk contact met de huid of slijmvliezen of inhalatie van het product te voorkomen bij het openen van capsules. Was uw handen met zeep en water na het hanteren van Hydroxycarbamide Eugia.

De verwerking en verwijdering van cytotoxische geneesmiddelen moet overeenkomstig lokale voorschriften plaatsvinden.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient in overeenstemming met lokale voorschriften te worden vernietigd.

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

Eugia Pharma (Malta) Limited
Vault 14, Level 2, Valletta
Waterfront, Floriana
FRN 1914, Malta

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

RVG 130795

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 28 november 2024.

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 4.4: 28 november 2024.