



De Europese gezondheidsautoriteiten hebben bepaalde voorwaarden verbonden aan het in de handel brengen van het geneesmiddel Siklos®. Het verplicht plan voor risicobeperking in België, waarvan deze informatie deel uitmaakt, is een maatregel genomen om een veilig en doeltreffend gebruik van Siklos® te waarborgen (RMA versie 12/2018).

addmedica

Siklos® 100 mg filmomhulde tabletten (hydroxycarbamide)

Informatiebrochure voor de arts



Omwille van het mogelijk risico op teratogeniciteit moeten vruchtbare vrouwen en hun partners **toereikende anticonceptiemethoden** gebruiken tijdens de behandeling met Siklos®. Bij een kinderwens moet de behandeling met Siklos® worden stopgezet. In geval van blootstelling aan hydroxycarbamide tijdens de zwangerschap wordt een zorgvuldige follow-up sterk aangeraden. Borstvoeding is gecontra-indiceerd.

Dit materiaal bevat niet alle informatie. Voor de volledige informatie: Lees aandachtig de SKP (in bijlage) vooraleer Siklos® voor te schrijven. De volledige en geactualiseerde tekst van deze SKP is beschikbaar op de website www.fagg.be, rubriek 'BIJSLUITER en SKP van een geneesmiddel'.

1. Inleiding

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

Het werkzame bestanddeel van Siklos®, hydroxycarbamide, is een antineoplastisch middel dat ook bekend staat onder de naam hydroxyureum.

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

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

Een informatiefolder voor patiënten met sikkelcelziekte die behandeld worden met Siklos® is ook beschikbaar.

Siklos® 100 mg 

Gebroken witte, langwerpige filmomhulde tablet met aan weerszijden breukstrepen.

Elke helft van een tablet heeft een "H" aan een kant.

Elke tablet bevat 100 mg hydroxycarbamide (werkzame stof) en kan verdeeld worden in twee gelijke delen van 50 mg.

Siklos® 100 mg is verkrijgbaar in een plastic flacon van **60 tabletten**.

2. Dosering en aanpassing van de dosering

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

- De aanvangsdosis is **15 mg/kg lichaamsgewicht per dag**
- De gebruikelijke onderhoudsdosis ligt tussen de **15 en 30 mg/kg lichaamsgewicht per dag**
- In uitzonderlijke gevallen kan een maximale dosis van 35 mg/kg lichaamsgewicht per dag gerechtvaardigd zijn en mag deze toegediend worden onder nauwgezette hematologische controle.

De dagelijkse dosis Siklos® kan in stappen van 2,5 tot 5 mg/kg lichaamsgewicht per dag worden aangepast met:

- ½ tablet Siklos® 100 mg voor een dosis van 50 mg hydroxycarbamide
- een hele tablet Siklos® 100 mg voor een dosis van 100 mg hydroxycarbamide.

Cases	Aanbevolen dosering en aanpassingen
Volwassenen	15-30 mg/kg lichaamsgewicht per dag
Kinderen en adolescenten (2-18 jaar oud)	15-30 mg/kg lichaamsgewicht per dag
Als het bloedbeeld binnen het toxisch bereik valt	Stak de behandeling tot het bloedbeeld is hersteld (normaal binnen 2 weken), hervat met een verlaagde dosering. De dosis Siklos® kan vervolgens weer onder zorgvuldige hematologische controle worden verhoogd. Een dosering die hematologische toxiciteit veroorzaakt, mag niet vaker dan twee keer worden geprobeerd.
Nierfunctiestoornis	Als creatinineklaring > 60 ml/min: 15-30 mg/kg lichaamsgewicht per dag. Als creatinineklaring ≤ 60 ml/min, verminder de initiële dosis met 50 %. Bij deze patiënten wordt nauwlettende controle van bloedparameters geadviseerd. Siklos® dient niet te worden toegediend aan patiënten met ernstige nierfunctiestoornis (creatinineklaring < 30 ml/min).
Beenzweren	Overweeg een dosisverlaging en/of stopzetting (zie "Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik" in de SKP).

Siklos® wordt eenmaal daags ingenomen, bij voorkeur 's morgens voor het ontbijt en met een glas water of een zeer kleine hoeveelheid voedsel.

Bij patiënten die de tabletten niet kunnen doorslikken, kunnen de tabletten onmiddellijk voorafgaand aan inname op een theelepel in een kleine hoeveelheid water worden gelegd, zodat ze uiteenvallen.

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

⇒ Zorg er steeds voor dat de patiënt goed is ingelicht over de **voorzorgsmaatregelen voor het juist hanteren van de tabletten.**

- Was de handen voor en na aanraking van de tabletten.
- Vermijd contact met het gebroken oppervlak als de Siklos® tablet is gebroken. Bewerk de tabletten uit de buurt van voedingsmiddelen. Poeder dat eventueel overblijft na het breken van een tablet moet met vochtig keukenpapier worden opgenomen waarna dit in zijn geheel moet worden weggegooid.

Een waarschuwing voor het voorzichtig hanteren van de tabletten omwille van cytotoxiciteit werd aan de bijsluiters toegevoegd en is ook vermeld op de primaire verpakking (flacon).

3. Belangrijke informatie over de risico's in verband met het gebruik van Siklos®

Hydroxycarbamide is een antineoplastisch middel. Sommige risico's zijn geobserveerd voor deze farmacotherapeutische groep.

3.1. Teratogeniciteit en risico voor de vruchtbaarheid

Vruchtbare vrouwen/Anticonceptie bij mannen en vrouwen:

Hydroxycarbamide is beschreven als teratogeen bij dieren. Vruchtbare vrouwen **moeten worden geadviseerd toereikende anticonceptiemethoden** te gebruiken tijdens de behandeling met Siklos®.

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

Bij een kinderwens van de mannelijke of vrouwelijke patiënt moet de behandeling met Siklos® indien mogelijk 3 tot 6 maanden voor de zwangerschap worden stopgezet.

Als de patiënt zwanger raakt tijdens behandeling met Siklos®, dient ze geïnformeerd te worden over het potentiële risico voor de foetus. Op grond van de beperkte hoeveelheid beschikbare informatie wordt in geval van blootstelling aan hydroxycarbamide tijdens de zwangerschap een zorgvuldige follow-up met adequaat klinisch, biologisch en echografisch onderzoek sterk aangeraden.

Borstvoeding is gecontra-indiceerd.

Vruchtbaarheid bij mannen:

De behandeling kan invloed hebben op de vruchtbaarheid bij mannen. Zeer frequente gevallen van omkeerbare oligospermie en azoöspermie werden waargenomen bij de man, hoewel deze aandoeningen ook verband houden met de onderliggende ziekte.

⇒ Nadat de patiënt op de hoogte is gesteld kan de arts in bepaalde gevallen voorstellen om sperma te cryopreserveren voordat de behandeling start.

3.2. Hematologische toxiciteit

Beenmergsuppressie is de meest voorkomende bijwerking geassocieerd met hydroxycarbamide. Het gaat meestal gepaard met neutropenie, reticulocytopenie en macrocytosis. Hierom is regelmatig bloedonderzoek vereist bij behandeling met Siklos®.

Monitoren van hematologische toxiciteit:

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

neutrofielen	$< 2,0 \times 10^9/l$ ($< 2.000/mm^3$)
bloedplaatjes	$< 80 \times 10^9/l$ ($< 80.000/mm^3$)
hemoglobine	$< 2,8$ mmol/l ($< 4,5$ g/dl)
reticulocyten	$< 80 \times 10^9/l$ ($< 80.000/mm^3$) bij een hemoglobineconcentratie $< 5,6$ mmol/l (< 9 g/dl)

⇒ Als het bloedbeeld binnen het toxische bereik valt, **moet behandeling met Siklos® tijdelijk worden gestaakt tot het bloedbeeld is hersteld.**

⇒ Hematologisch herstel treedt doorgaans binnen twee weken op. De behandeling kan daarop opnieuw worden ingesteld met een verlaagde dosis. De dosis Siklos® kan vervolgens weer onder zorgvuldige hematologische controle worden verhoogd.

⇒ Een dosis die hematologische toxiciteit veroorzaakt, mag niet vaker dan twee keer worden geprobeerd.

3.3. Beenzweren

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

⇒ Bij patiënten met **beenzwere**n of die in het verleden **beenzwere**n hebben gehad moet Siklos® met voorzichtigheid worden toegepast.

3.4. Toxiciteit op de lange termijn

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

4. Monitoren van patiënten die met Siklos® worden behandeld

4.1. Monitoren hematologisch beeld

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

Het bloedbeeld van de patiënt moet periodiek worden gecontroleerd:

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

4.2. Monitoren van de groei bij het kind

De behandeling met Siklos® kan invloed hebben op de ontwikkeling van het kind. Langdurig monitoren van de groei van behandelde kinderen en adolescenten wordt aanbevolen.

4.3. Management van bijwerkingen na behandeling met Siklos®

De onderstaande tabel geeft een samenvatting van de meest voorkomende bijwerkingen die gerapporteerd zijn gedurende de behandeling met Siklos®. Bij het optreden van iedere bijwerking dient een afweging gemaakt te worden of het voordeel van de behandeling opweegt tegen de bijwerking die de patiënt ondervindt.

Bijwerkingen die het meest worden gemeld tijdens de behandeling vindt u op de volgende pagina.

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

5. Postmarketing onderzoek ESCORT-HU

Addmedica heeft een prospectieve, observationele Europese cohortstudie opgezet als onderdeel van het risicobeheerplan voor Siklos® en op verzoek van het Europese Geneesmiddelenagentschap (European Medicines Agency – EMA). Deze studie loopt sinds januari 2009 en is gericht op het verbeteren van de kennis van hydroxycarbamide in de populatie getroffen door sikkelcelziekte, met name wat betreft het voordeel op de lange termijn.

De inclusie van patiënten werd afgesloten in juni 2017, maar de follow-up van de geregistreerde patiënten duurt nog voort tot januari 2019.

6. Bijkomende informatie

Voor alle aanvullende informatie over Siklos® kunt u contact opnemen met de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

ADDMEDICA

37 rue de Caumartin, 75009 Paris, France

Tel: +33 1 72 69 01 86

Fax: +33 1 73 72 94 13

E-mail: siklos@addmedica.com

Voor het opvragen van bijkomende exemplaren van de brochure voor artsen en/of de brochure voor patiënten kunt u eveneens contact opnemen met de houder van de vergunning voor het in de handel brengen.

7. Melden van bijwerkingen

De gezondheidszorgbeoefenaars worden verzocht de bijwerkingen geassocieerd met het gebruik van Siklos® te melden aan de afdeling Vigilantie van het FAGG. Het melden kan online gebeuren via www.gelefiche.be of via de “papieren gele fiche” die op verzoek verkrijgbaar is bij het FAGG of die kan worden afgedrukt op de website van het FAGG, www.fagg.be. De gele fiche kan worden verzonden per post naar het adres Fagg – afdeling Vigilantie – Eurostation II – Victor Hortaplein 40/40 – 1060 Brussel, per fax op het nummer 02/528.40.01, of per email naar adversedrugsreactions@fagg-afmps.be.

Bijwerkingen kunt u ook rapporteren via siklos@addmedica.com.