

BILAG I
PRODUKTRESUME

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Siklos 100 mg filmoverttrukket tablet.
Siklos 1 000 mg filmoverttrukket tablet.

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Siklos 100 mg filmoverttrukket tablet

Hver filmoverttrukne tablet indeholder 100 mg hydroxycarbamid.

Siklos 1 000 mg filmoverttrukket tablet

Hver filmoverttrukne tablet indeholder 1 000 mg hydroxycarbamid.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Filmoverttrukken tablet (tablet).

Siklos 100 mg filmoverttrukket tablet

Råhvid, aflang filmoverttrukken tablet med en halv delekærv på begge sider. Tabletten kan deles i to lige store dele. Hver halve tablet er præget med "H" på den ene side.

Siklos 1 000 mg filmoverttrukket tablet

Råhvid, kapselformet, filmoverttrukken tablet med tredobbelt delekærv på begge sider. Tabletten kan deles i fire lige store dele. Hver kvarte tablet er præget med "T" på den ene side.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Siklos er indiceret til forebyggelse af recidiverende smertefulde vasookklusive kriser og akut lungesvigt (acute chest syndrome) hos voksne og unge patienter samt børn over to år, der lider af symptomatisk seglcellesygdom (se pkt. 5.1).

4.2 Dosering og administration

Behandlingen med Siklos skal forestås af en læge med erfaring inden for behandling af seglcellesygdom.

Dosering

Til voksne, unge og børn over 2 år

Doseringen skal baseres på patientens legemsvægt.

Initialdosis af hydroxycarbamid er 15 mg/kg legemsvægt, og den normale dosis er mellem 15 mg og 30 mg/kg legemsvægt/dag.

Dosis af Siklos bør opretholdes, så længe patienten reagerer på behandlingen – enten klinisk eller hæmatologisk (fx stigning i hæmoglobin F (HbF), Mean Corpuscular Volume (MCV), fald i neutrofilital).

I tilfælde af manglende respons (hvis kriserne genopstår, eller der ikke er fald i frekvensen af kriser) kan den daglige dosis øges i trin á af 2,5 til 5 mg/kg legemsvægt/dag ved anvendelse af den mest passende styrke.

En maksimumdosis på 35 mg/kg legemsvægt/dag kan under ganske særlige omstændigheder være begrundet under nøje hæmatologisk overvågning (se pkt. 4.4).

Permanent seponering af Siklos bør overvejes, hvis patienten ikke responderer på den maksimale dosis hydroxycarbamid (35 mg/kg legemsvægt/dag), der gives over tre til seks måneder.

Hvis blodtællingerne er indenfor det toksiske område, bør Siklos seponeres midlertidigt, indtil blodtællingerne er normaliserede. Hæmatologisk normalisering sker normalt inden for to uger. Behandlingen kan derefter genoptages med reduceret dosis. Dosis af Siklos kan derefter øges igen under nøje hæmatologisk overvågning. En dosis, som fremkalder hæmatologisk toksicitet, bør ikke forsøges mere end to gange.

Det toksiske område kan karakteriseres af følgende blodprøveresultater:

Neutrofiler	< 1.500/mm ³
Thrombocytter	< 80.000/mm ³
Hæmoglobin	< 4,5 g/dl
Retikulytter	< 80.000/mm ³ hvis hæmoglobinkoncentrationen < 9 g/dl

Langtidsdata vedrørende den fortsatte brug af hydroxycarbamid til patienter med seglcellesygdom findes for børn og unge med 12 års opfølgning af børn og unge og mere end 13 års opfølgning af voksne. Det vides endnu ikke, hvor længe patienterne skal behandles med Siklos. Behandlingens varighed er den ordinerende læges ansvar og bør baseres på den enkelte patients kliniske og hæmatologiske status.

Særlige populationer

Børn under 2 år

Sikkerheden og virkningen af hydroxycarbamid hos børn i alderen 0-2 år er endnu ikke klarlagt. Begrænsede data tyder på, at 20 mg/kg/d reducerede smertefulde episoder og var sikre for børn under 2 år, men sikkerheden af langtidsbehandling mangler at blive etableret. Derfor kan der ikke gives nogen anbefalinger vedrørende dosering.

Nyreinsufficiens

Da eliminering hovedsageligt sker via nyrerne, bør en reduktion af dosis af Siklos overvejes for patienter med nedsat nyrefunktion. For patienter med kreatininclearance ≤ 60 ml/min bør initialdosis af Siklos reduceres med 50 %. Hos disse patienter tilrådes nøje overvågning af de hæmatologiske parametre. Siklos må ikke indgives til patienter med svær nyreinsufficiens (kreatininclearance < 30 ml/min) (se pkt. 4.3, 4.4 og 5.2).

Leverinsufficiens

Der findes ingen data, som understøtter særlige dosisjusteringer til patienter med nedsat leverfunktion. Hos disse patienter tilrådes nøje overvågning af blodparametrene. Siklos er af sikkerhedsmæssige årsager kontraindiceret til patienter med svær leverinsufficiens (se pkt. 4.3 og 4.4).

Administration

Tabletten eller den halve eller kvarte tablet skal alt efter den individuelle ordinerede dosis tages én gang om dagen – helst om morgenen inden morgenmaden og hvis nødvendigt sammen med et glas vand eller en meget lille portion mad.

For patienter, der ikke er i stand til at synke tabletterne, kan tabletterne **umiddelbart inden brug** opløses i en lille smule vand i en teske. Tilsætning af en dråbe sirup eller opblanding i mad kan skjule en mulig bitter smag.

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

Svær leverinsufficiens (Child-Pugh-klasse C).

Svær nyreinsufficiens (kreatininclearance < 30ml/min).

Toksiske områder af myelosuppression som beskrevet i pkt. 4.2.

Amning (se pkt. 4.6).

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Knoglemarvsdepression

Behandling med Siklos kræver nøje klinisk overvågning. Patientens hæmatologiske status samt nyre- og leverfunktion skal fastlægges inden behandlingen og gentagne gange under behandlingen. Under behandlingen med Siklos skal blodtællingerne kontrolleres en gang om måneden ved behandlingens start (dvs. i de første to måneder), og hvis den daglige dosis hydroxycarbamid er på op til 35 mg/kg legemsvægt. Patienter, som er stabile på lavere doser, skal kontrolleres hver 2. måned.

Behandlingen med Siklos skal seponeres, hvis der foreligger markant myelosuppression (knoglemarvshæmning). Neutropeni er normalt den første og mest almindelige manifestation af myelosuppression (knoglemarvshæmning).

Thrombocytopeni og anæmi forekommer mindre hyppigt og ses sjældent uden forudgående neutropeni. Restitution efter myelosuppression sker normalt hurtigt, når behandlingen seponeres. Behandlingen med Siklos kan derefter startes igen ved en lavere dosis (se pkt. 4.2).

Nedsat nyre- og leverfunktion

Siklos skal anvendes med forsigtighed til patienter med let til moderat nyreinsufficiens (se pkt. 4.2). Da der er begrænsede data vedrørende patienter med let til moderat leverinsufficiens, bør Siklos anvendes med forsigtighed (se pkt. 4.2).

Bensår og kutane vaskulære toksiciteter

Siklos skal anvendes med forsigtighed til patienter med bensår. Bensår er en almindelig komplikation ved seglcellesygdom, men er også blevet indberettet for patienter, der blev behandlet med hydroxycarbamid. Kutane vaskulære toksiciteter, herunder vaskulær ulceration og gangræn, er opstået hos patienter med myeloproliferative sygdomme under behandling med hydroxycarbamid. Disse vaskulære toksiciteter blev som oftest indberettet for patienter, som tidligere havde været eller aktuelt var i behandling med interferon. På grund af de potentielt alvorlige kliniske udfald af de kutane vaskulære ulcerationer, der blev indberettet for patienter med myeloproliferativ sygdom, skal hydroxycarbamid seponeres og/eller dosis reduceres, hvis der opstår kutane vaskulære ulcerationer. Ulcera er i sjældne tilfælde forårsaget af leukocytoklastisk vaskulit.

Makrocytose

Hydroxycarbamid forårsager makrocytose, som kan skjule den medfølgende udvikling af folinsyre- og vitamin B₁₂-mangel. Profylaktisk indgivelse af folinsyre anbefales.

Karcinogenicitet

Hydroxycarbamid er utvetydigt genotoksisk i en bred række testsystemer. Hydroxycarbamid formodes at være et tværartsligt karcinogen. Sekundær leukæmi er blevet indberettet for patienter, der fik langtidsbehandling med hydroxycarbamid for myeloproliferative sygdomme. Det vides ikke, om denne leukæmogene effekt er sekundær til hydroxycarbamid eller forbundet med patientens bagvedliggende sygdom. Hudcancer er også blevet indberettet for patienter, der var i langtidsbehandling med hydroxycarbamid.

Sikker administration og monitorering

Patienterne og/eller forældrene eller den juridisk ansvarlige person skal være i stand til at følge anvisningerne vedrørende indgivelse af dette lægemiddel samt overvågningen og plejen af patienterne.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Der er ikke udført specifikke interaktionsundersøgelser med hydroxycarbamid.

Potentielt fatal pancreatitis og hepatotoksicitet og svær perifer neuropati er blevet indberettet for HIV-inficerede patienter, som fik hydroxycarbamid i kombination med første generations antiretrovirale lægemidler, herunder især didanosin plus stavudin. Patienter, der blev behandlet med hydroxycarbamid i kombination med didanosin, stavudin og indinavir, udviste et gennemsnitligt fald i CD4-celler på cirka 100/mm³.

Samtidig anvendelse af hydroxycarbamid og andre myelosuppressive præparater eller strålebehandling kan forværre en allerede eksisterende myelosuppression (knoglemarvshæmning), gastrointestinale forstyrrelser eller mucositis. Et erythem, som skyldes strålebehandling, kan blive forværret af hydroxycarbamid.

Samtidig anvendelse af hydroxycarbamid med en levende virusvaccine kan forstærke vaccinevirusens replikation og/eller øge vaccinevirusens bivirkning, da de normale forsvarsmekanismer kan være undertrykkede af behandlingen med hydroxycarbamid. Vaccination med en levende vaccine til en patient, der får hydroxycarbamid, kan medføre alvorlige infektioner. Patientens antistofreaktion kan generelt være nedsat. Behandling med Siklos og ledsagende immunisering med levende virusvacciner bør kun gennemføres, hvis fordelene klart opvejer de potentielle risici.

Interferens med kontinuerlige glukoseovervågningssystemer

Hydroxycarbamid kan fejlagtigt hæve sensorens glukoseresultater fra visse CGM-systemer (kontinuerlig glukoseovervågning) og kan føre til hypoglykæmi, hvis sensorens glukoseresultater bruges til at dosere insulin.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Fødedygtige kvinder/Kontraception til mænd og kvinder

Fødedygtige kvinder, der tager hydroxycarbamid, skal rådes til at undgå at blive gravide og omgående at informere den behandlende læge, hvis dette sker.

Fødedygtige kvinder tilrådes på det kraftigste at anvende en effektiv antikonceptionsmetode.

Patienter (mænd og kvinder) i behandling med hydroxycarbamid, der ønsker at blive gravide, skal om muligt seponere behandlingen 3-6 måneder inden graviditeten. Evalueringen af risici kontra fordele skal foretages på individuel basis, hvor risikoen ved behandling med hydroxycarbamid mod et skift til et blodtransfusionsprogram skal overvejes.

Graviditet

Dyreforsøg har påvist reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3). Patienter i behandling med hydroxycarbamid bør gøres opmærksomme på risiciene for fostret.

Der er utilstækkelige data fra anvendelse af hydroxycarbamid til gravide kvinder. Siklos bør ikke anvendes under graviditeten.

Patienten bør instrueres i straks at kontakte en læge i tilfælde af mistanke om graviditet.

Amning

Hydroxycarbamid udskilles i human mælk. Amning skal ophøre under behandling med Siklos på grund af risikoen for alvorlige bivirkninger på spædbørn.

Fertilitet

Fertiliteten hos mænd kan påvirkes af behandlingen. Er blevet observeret meget hyppige tilfælde af reversibel oligospermie og azoospermi hos mennesker, selvom disse tilstande også er forbundet med den bagvedliggende sygdom. Nedsat fertilitet blev set hos hanrotter (se pkt. 5.3).

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Siklos påvirker i mindre grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Patienterne skal frarådes at føre motorkøretøj og betjene maskiner, hvis de oplever svimmelhed, mens de er i behandling med Siklos.

4.8 Bivirkninger

Resumé af sikkerhedsprofilen

Sikkerhedsprofilen for hydroxycarbamid ved seglcellesyndrom blev fastlagt fra kliniske forsøg og bekræftet med langvarige kohortestudier med op til 1.903 voksne og børn over 2 år.

Den hyppigst indberettede bivirkning er myelosuppression med neutropeni som den mest almindelige manifestation. Knoglemarvshæmning er den dosisbegrænsende toksiske effekt af hydroxycarbamid. Hvis den maksimalt tolererede dosis ikke nås, opstår der normalt forbigående myelotoksicitet hos mindre end 10 % af patienterne, mens mere end 50 % kan opleve reversibel knoglemarvshæmning under den maksimalt tolererede dosis. Disse bivirkninger er forventede på baggrund af farmakologien for hydroxycarbamid. Gradvis dosistitrering kan være med til at mindske disse effekter (se pkt. 4.2).

De kliniske data, der er indsamlet fra patienter med seglcellesygdom, har ikke vist tegn på bivirkninger af hydroxycarbamid på lever- og nyrefunktionen.

Resumé af bivirkninger

De bivirkninger, der anses for som et minimum at kunne være forbundet med behandlingen, er angivet på nedenstående liste, inddelt efter systemorganklasse og absolut hyppighed. Hyppighed defineres som meget almindelig ($\geq 1/10$); almindelig ($> 1/100$, $< 1/10$); usædvanlig ($> 1/1\,000$, $< 1/100$); sjælden ($> 1/10\,000$, $< 1/1\,000$); meget sjælden ($< 1/10\,000$), ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data). Inden for hver enkelt frekvensgruppe skal bivirkningerne opstilles efter, hvor alvorlige de er. De alvorligste bivirkninger skal anføres først:

<i>Benigne, maligne og uspecifiserede tumorer (inkl. cyster og polypper)</i>	
Ikke kendt:	Leukæmi og hos ældre patienter hudcancer
<i>Sygdomme i blod- og lymfesystem:</i>	
Meget almindelig:	Knoglemarvshæmning ¹ herunder neutropeni ($< 1,5 \times 10^9/l$), retikulocytopeni ($< 80 \times 10^9/l$), makrocytose ²
Almindelig:	Thrombocytopeni ($< 80 \times 10^9/l$), anæmi (hæmoglobin $< 4,5$ g/dl) ³
<i>Sygdomme i nervesystemet:</i>	
Almindelig:	Hovedpine
Usædvanlig:	Svimmelhed
<i>Vaskulære sygdomme:</i>	
Ikke kendt:	Blødning
<i>Gastrointestinale sygdomme:</i>	
Usædvanlig:	Kvalme
Ikke kendt:	Gastrointestinale forstyrrelser, opkastning, gastrointestinal ulceration, svær hypomagnesaemia
<i>Lever og galdeveje:</i>	
Sjælden:	Forhøjede leverenzzymer
<i>Sygdomme i hud og subkutane væv:</i>	
Almindelig	Hudreaktioner (for eksempel oral, negle- og kutan pigmentering) samt oral mucositis.
Usædvanlig:	Udslæt, melanonychia, alopecia
Sjælden:	Bensår
Meget sjælden:	Systemisk og kutan lupus erythematosus
Ikke kendt:	Hudtørhed
<i>Lever og galdeveje:</i>	
Sjælden:	Forhøjede leverenzzymer
<i>Lidelser i det reproduktive system og brystsygdomme:</i>	
Meget almindelig:	Oligospermia, azoospermia ⁴
Ikke kendt:	Amenorré
<i>Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet:</i>	
Ikke kendt:	Feber
<i>Undersøgelser:</i>	
Ikke kendt:	Vægtøgning ⁵

¹ Hæmatologisk genoprettelse sker normalt inden for to uger efter seponering af hydroxycarbamid.

² Macrocytose forårsaget af hydroxycarbamid er ikke afhængigt af vitamin B₁₂ eller folinsyre.

³ Hovedsagelig på grund af en infektion med parvovirus, sekvesterdannelse i milten eller leveren eller nedsat nyrefunktion.

⁴ Oligozoospermia og azoospermia er generelt reversibelt, men skal tages i betragtning, hvis patienten ønsker at få børn (se pkt. 5.3). Disse forstyrrelser er også forbundet med den bagvedliggende sygdom.

⁵ Som kan være et resultat af en forbedret generel tilstand.

Pædiatrisk population

Hyppigheden, typen og sværhedsgraden af bivirkninger hos børn svarer generelt til, hvad der konstateres hos voksne. Data efter markedsføring fra en observationsundersøgelse med Siklos® (Escort HU) på et stort sæt patienter (n = 1 906) med seglcellesygdom viste, at patienter i alderen 2 til 10 år havde højere risiko for neutropeni og lavere risiko for tør hud, hårtab, hovedpine og anæmi. Patienter i alderen 10 til 18 år havde lavere risiko for tør hud, hudsår, hårtab, vægtforøgelse og anæmi sammenlignet med voksne.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#).

4.9 Overdosering

Akut mucokutan toksicitet er blevet indberettet for patienter, der fik hydroxycarbamid i doseringer, som var flere gange højere end den terapeutiske dosis. Ømhed, blåviolet erythem, ødem på håndflader og fodsåler efterfulgt af skældannelse på hænder og fødder, svær generaliseret hyperpigmentering af huden samt stomatitis er blevet observeret.

Hos patienter med seglcellesygdom blev svær knoglemarvsdepression indberettet i isolerede tilfælde af overdosering med hydroxycarbamid på mellem 2 og 10 gange den ordinerede dosis (op til 8,57 gange den anbefalede maksimumdosis på 35 mg/kg legemsvægt/dag). Det anbefales, at blodtællingerne overvåges i flere uger efter en overdosering, da genoprettelsen kan være forsinket.

Behandlingen af overdosering består af maveudskylning efterfulgt af symptomatisk behandling og kontrol af knoglemarvsfunktionen.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Antineoplastiske midler, andre antineoplastiske midler.
ATC-kode: L01XX05.

Virkningsmekanisme

Ikke alle hydroxycarbamids virkningsmekanismer kendes helt. En af mekanismerne er stigningen i koncentrationen af fetal hæmoglobin (HbF) hos seglcellepatienter. HbF bryder ind i polymeriseringen af HbS og hindrer dermed ”sickling” af røde blodceller og reducerer igen vaso-okkulsion og hæmolyse. I alle kliniske studier var der en markant stigning i HbF fra baseline efter anvendelse af hydroxycarbamid. Øget HbF øger også overlevelse af røde blodceller og det samlede hæmoglobinniveau, og reducerer dermed anæmi hos disse patienter.

Hydroxycarbamid har vist sig at være forbundet med dannelsen af nitrogenoxid, hvilket indikerer, at nitrogenoxid stimulerer produktionen af cyklisk guanosin monophosphat (cGMP), som igen aktiverer en proteinkinase og øger produktionen af HbF. Andre kendte farmakologiske effekter af hydroxycarbamid, som kan medvirke til lægemidlets fordelagtige virkninger på seglcellesygdom, omfatter reduktion af neutrofiler, forøgelse af røde blodlegemers vandindhold, forøgelse af seglcellers deformabilitet samt ændret vedhæftning af røde blodlegemer til endotelet.

Desuden medfører hydroxycarbamid en øjeblikkelig hæmning af DNA-syntesen ved at fungere som en hæmmer af ribonukleotidreduktase uden at forstyrre syntesen for ribonukleinsyre eller protein.

Farmakodynamisk virkning

Udover den ustadige sammenhæng mellem reduktionen i krisehyppighed og stigningen i HbF var den cytoreduktive virkning af hydroxycarbamid, især reduktionen af neutrofiler, den faktor, som havde den største sammenhæng med en reduceret krisehyppighed.

Klinisk virkning og sikkerhed

I næsten alle de kliniske studier, der er gennemført af seglcellesygdom, reducerede hydroxycarbamid hyppigheden af vasookklusive episoder med 40 % til 80 % hos børn og voksne. Den samme reduktion blev observeret for antallet af hospitalsindlæggelser og antallet af indlæggelsesdage for de behandlede grupper. Den årlige hyppighed af akut lungenøst blev også reduceret med 25 % til 68 % ved behandling med hydroxycarbamid i adskillige studier. Akut lungenøst er en hyppig, livstruende komplikation ved seglcellesygdom og er kendetegnet af brystmerter eller feber eller dyspnø med

nyere infiltrat på thoraxrøntgen. En vedvarende klinisk fordel blev påvist for patienter, der fortsatte i behandling med hydroxycarbamid i mere end 8 år.

Hos 1 906 patienter, der indgik i kohortestudiet ESCORT HU, blev der efter 12 og 24 måneders behandling med hydroxycarbamid og sammenlignet med baseline observeret en signifikant stigning i Hb-niveauet (+1,4 g/dl og 1,5 g/dl) og procentdelen af hæmoglobinniveauet HbF (+14,65 % og 15 %). Parallelt hermed var der efter et års behandling en betydelig reduktion af antallet af smertefulde kriser, der varede >48 timer (-40 % hos børn og -50 % hos voksne), episoder af ACS (-68 % hos børn og -57 % hos voksne) og hospitalsindlæggelser (-44 % hos børn og -45 % hos voksne), og procentdelen af patienter, der havde brug for blodtransfusion, faldt med 50 %. Sikkerhedsprofilen for hydroxycarbamid hos voksne og børn, som blev observeret i ESCORT-HU, var i overensstemmelse med tidligere offentliggjorte data uden nye risici (Montalembert 2021).

Pædiatrisk population

I NOHARM-forsøget (Opoka 2017) blev børn i en gennemsnitsalder på 2,2 år (fra 1 til 3,99 år) randomiseret til enten hydroxycarbamid (n=104) eller placebo (n=104). Behandlingen blev administreret en gang dagligt med $20 \pm 2,5$ mg/kg i 12 måneder. Et sammensat SCD-relateret klinisk udfald (smertefuld vaso-okklusiv krise, dactylitis, akut thoraxsyndrom, multisolering eller blodtransfusion) var mindre hyppigt med hydroxyurea (45 %) end placebo (69 %, $p = 0,001$). Hvad angår risikoen for øget infektion hos børn med lægemiddelinduceret neutropeni, var den sjælden i NOHARM og var ikke forskellig ved hydroxyurea-behandling i forhold til placebobehandling.

Ved afslutningen af NOHARM-forsøget blev børnene indskrevet i NOHARM-forlængelsesforsøget (John 2020) og tilfældigt tildelt i et 1:1-forhold enten til at modtage hydroxycarbamid i en fast standarddosis (gennemsnit $[\pm SD]$, 20 ± 5 mg pr. kg pr. dag) eller til at eskalere hydroxycarbamid til den maksimalt tolererede dosis. 187 børn blev randomiseret: 94 (alder $4,6 \pm 1,0$) i gruppen med fast dosis ($19,2 \pm 1,8$ mg/kg/d) og 93 (alder $4,8 \pm 0,9$) i dosiseskaleringsgruppen ($29,5 \pm 3,6$ mg/kg/d). Efter 18 måneder blev der fundet en stigning i Hb-niveauet ($+0,3$ g/dL) og % HbF ($+8$ %) i eskaleringsgruppen.

Kliniske bivirkninger af enhver grad var hyppigere i gruppen med fast dosis, herunder alle seglcelle-relaterede hændelser (245 vs. 105) og specifikke hændelser: vaso-okklusiv smertekrise (200 vs. 86) og akut brystsyndrom eller lungebetændelse (30 vs. 8). Antallet af vigtige medicinske indgreb var også færre i dosiseskaleringsgruppen end i gruppen med fast dosis, både hvad angår transfusioner (34 vs. 116) og hospitalsindlæggelser (19 vs. 90).

Hos spædbørn med SS/Sb0 i alderen 9-23 måneder er der rapporteret et fald i antallet af smerteepisoder (-52 %, 177 hændelser vs. 375), dactylitis (-80 %, 24 vs. 123), akut brystsyndrom (8 vs. 27) og hospitalsindlæggelser (-28 %, 232 vs. 324) med hydroxycarbamid (n=96) sammenlignet med placebo (n=97) i det randomiserede kontrollerede forsøg Baby Hug. Hos 25 patienter, der blev behandlet i 1 år i det ukontrollerede ESCORT HU over 1 år sammenlignet med 1 år før indskrivning (n=25), reduktion af vaso-okklusive kriser: -42 % og hospitalsindlæggelser: -55%. Forholdet mellem fordele og risici og sikkerheden på lang sigt skal stadig fastlægges i denne population.

I den ukontrollerede kohorte ESCORT HU havde en delmængde af 27 pædiatriske patienter med alvorlig kronisk anæmi, der blev behandlet med Siklos i 12 måneder, et hæmoglobinniveau på under 7 g/dl ved *baseline*. Af disse havde kun 6 (22%) patienter niveauer på under 7 g/dl i måned 12. Om end der hos et flertal af patienter (56%) er blevet konstateret en ændring ved *baseline* svarende til eller over 1 g/dl, kan en mulighed for regression til middelværdien og en transfusionseffekt på grund af den store andel af manglende data ikke udelukkes, og der kan derfor ikke drages nogen holdbare konklusioner vedrørende effektivitet af denne ikke-kontrollerede undersøgelse.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Absorption

Efter oral indgivelse af 20 mg/kg hydroxycarbamid ses en hurtig absorption med maksimale plasmaniveauer på cirka 30 mg/l efter 0,75 og 1,2 timer hos henholdsvis pædiatriske og voksne

patienter med seglcellesygdom. Den samlede eksponering indtil 24 timer efter dosering er 124 mg*t/l for børn og unge og 135 mg*t/l for voksne patienter. Den orale biotilgængelighed af hydroxycarbamid er næsten fuldstændig, hvilket er vurderet for andre indikationer end seglcellesygdom.

Fordeling

Hydroxycarbamid fordeles hurtigt i hele kroppen, kommer ind i cerebrospinalvæsken, optræder i peritonealvæske og ascites og koncentrerer i leukocytter og erythrocytter. Det estimerede fordelingsvolumen af hydroxycarbamid ligger tæt på den samlede mængde kropsvand.

Fordelingsvolumen ved steady state justeret for biotilgængelighed er 0,57 l/kg for patienter med seglcellesygdom (i alt cirka 72l og 90l for henholdsvis børn og voksne). Udstrækningen af hydroxycarbamids proteinbinding kendes ikke.

Biotransformation

Biotransformationsvejene og metabolitterne er ikke beskrevet fuldt ud. Urea er en af hydroxycarbamids metabolitter.

Hydroxycarbamid som 30, 100 og 300 µM metaboliseres ikke in vitro af cytochrom P450 i humane levermikrosomer. I koncentrationer inden for området 10 til 300 µM stimulerer hydroxycarbamid ikke adenosintriphosphatase-aktiviteten in vitro af rekombinant human P-glykoprotein (PGP), hvilket indikerer, at hydroxycarbamid ikke er et PGP-substrat. Der forventes derfor ingen interaktion i tilfælde af ledsagende indgivelse af stoffer, som er substrater af cytochrom P450 eller P-glykoprotein.

Elimination

I en undersøgelse med gentagne doser på voksne patienter med seglcellesygdom blev cirka 60 % af hydroxycarbamid-dosis konstateret i urin ved steady state. Den samlede clearance justeret for biotilgængelighed var hos voksne 9,89 l/t (0,16 l/t/kg), heraf 5,64 og 4,25 l/t ved henholdsvis renal og ikke-renal clearance. Den tilsvarende værdi for den samlede clearance for børn var 7,25 l/t (0,20 l/t/kg) med 2,91 og 4,34 l/t ved renal og ikke-renal clearance.

Hos voksne med seglcellesygdom var den gennemsnitlige kumulative udskillelse af hydroxycarbamid i urin 62 % af den indgivne dosis efter 8 timer og dermed højere end hos cancerpatienter (35 – 40 %). Hos patienter med seglcellesygdom blev hydroxycarbamid elimineret med en halveringstid på cirka 6-7 timer, hvilket er længere, end det, der er indberettet for andre indikationer.

Geriatrisk, køn, race

Der findes ingen oplysninger om farmakokinetiske forskelle, som skyldes alder (bortset fra pædiatriske patienter), køn eller race.

Børn

Den systemiske eksponering for hydroxycarbamid ved steady state var ens for pædiatriske og voksne patienter med seglcellesygdom målt efter AUC (Area Under the Curve). De maksimale plasmaniveauer og det synlige distributionsvolumen i forhold til legemsvægt var udmærket sammenlignelige mellem aldersgrupperne. Tiden indtil den maksimale plasmakoncentration var nået, og den procentdel af dosis, der blev udskilt i urin, var forhøjet hos børn sammenlignet med voksne. Hos pædiatriske patienter var halveringstiden en anelse længere, og den samlede clearance i forhold til legemsvægt var en anelse højere end hos voksne patienter (se pkt. 4.2).

Nedsat nyrefunktion

Da udskillelse via nyren er en elimineringsvej, skal det overvejes at reducere doseringen af Siklos for patienter med nedsat nyrefunktion. I et åbent forsøg med enkeltdoser til voksne patienter med seglcellesygdom (Yan JH et al, 2005) blev nyrefunktionens betydning for farmakokinetikken for hydroxycarbamid vurderet. Patienter med normal (kreatininclearance CrCl > 80 ml/min), let (CrCl 60 – 80 ml/min), moderat (CrCl 30 - < 60 ml/min) eller svær (<30 ml/min) nyresvækkelse fik hydroxycarbamid som en enkeltdosis på 15 mg/kg legemsvægt med anvendelse af kapslerne på 200 mg, 300 mg eller 400 mg. Hos patienter, hvis CrCl var under 60 ml/min, eller patienter med nyresygdom i sidste stadie var den gennemsnitlige eksponering for hydroxycarbamid cirka 64 % højere end hos patienter med normal nyrefunktion. Hos patienter med en CrCl på <60 ml/min var AUC (Area Under the Curve) cirka 51 % højere end hos patienter med en CrCl på ≥60 ml/min. Dette blev evalueret i yderligere en undersøgelse og indikerer, at en reduktion af dosis af hydroxycarbamid

på 50 % kan være hensigtsmæssig for patienter med en CrCl på ≤ 60 ml/min. Hæmodialyse reducerede eksponeringen for hydroxycarbamid med 33 % (se pkt. 4.2 og 4.4). Hos disse patienter tilrådes nøje overvågning af blodparametrene.

Nedsat leverfunktion

Der findes ingen data, som understøtter en speciel vejledning til dosisjustering for patienter med nedsat leverfunktion, men af sikkerhedsmæssige årsager er Siklos kontraindiceret til patienter med kraftigt nedsat leverfunktion (se pkt. 4.3). Hos patienter med nedsat leverfunktion tilrådes nøje overvågning af blodparametrene.

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

I non-kliniske undersøgelser af toksiciteten var knoglemarvshæmning, lymfoid atrofi og degenerative ændringer i tyndtarmens og tyktarmens epitel de mest almindelige virkninger, der blev iagttaget. Kardiovaskulære effekter og hæmatologiske ændringer blev iagttaget hos nogle arter. Desuden opstod der testikelatrofi hos rotter med nedsat spermatogenese, mens der hos hunde blev konstateret reversibel modningshæmning.

Hydroxycarbamid er utvetydigt genotoksisk i en bred række testsystemer. Der er ikke gennemført konventionelle langsigtede undersøgelser til evaluering af hydroxycarbamids karcinogenicitet. Hydroxycarbamid formodes dog at være et tværartsligt karcinogen.

Hydroxycarbamid krydser placenta, og det er påvist, at det er stærkt teratogent og embryotoksisk i en lang række dyremodeller ved eller under den humane terapeutiske dosis. Teratogeniciteten var kendetegnet ved delvist ossificerede kranieknogler, manglende øjenhuler, hydrocefali, tvedelt sternebra og manglende lændehvirvler. Embryotoksiciteten var kendetegnet ved nedsat levedygtighed for fosteret, reduceret antal levende kuld samt forsinkelser i udviklingen.

Hydroxycarbamid, der blev indgivet til hanrotter som 60 mg/kg legemsvægt/dag (cirka det dobbelte af den anbefalede maksimale humane dosering), medførte testikelatrofi, nedsat spermatogenese og reducerede markant rotternes evne til at befrugte hunnerne.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpestoffer

Natriumstearylfulmarat
Silicificeret mikrokrySTALLinsk cellulose
Grundbutyleret methacrylatcopolymer

6.2 Uforlideligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

3 år.

I brug

Ubrugte, brudte tabletter skal lægges tilbage i flasken og bruges inden for 3 måneder.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Opbevares under 30 °C

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Højdensitetspolyethylen (HDPE) -flaske med børnesikret polypropylen-skruelåg med en tørrende enhed.

Siklos 100 mg filmoverttrukket tablet

Pakningsstørrelser på 60,90 eller 120 tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

Siklos 1000 mg filmoverttrukket tablet

Pakningsstørrelse på 30 tabletter.

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

Siklos er et lægemiddel, som skal håndteres med forsigtighed. Personer, der ikke tager Siklos, herunder især gravide kvinder, skal undgå kontakt med hydroxycarbamid.

Alle personer, der håndterer Siklos, skal vaske hænder inden og efter kontakt med tabletterne.

Ikke anvendte lægemidler samt affald heraf bør destrueres i henhold til lokale retningslinjer.

Hvis den ordinerede dosis kræver, at tabletten deles i halve eller kvarter stykker, skal dette gøres væk fra madvarer. Pulver, der eventuelt spildes fra den brudte tablet, skal tørres op med en fugtig engangsklud, som efterfølgende kasseres.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

THERAVIA

16 Rue Montrosier

92200 Neuilly-sur-Seine

Frankrig

Telefon: +33 1 72 69 01 86

Fax: +33 1 73 72 94 13

E-mail: question@theravia.com

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

Siklos 100 mg filmoverttrukket tablet

EU/1/07/397/002

EU/1/07/397/003

EU/1/07/397/004

Siklos 1000 mg filmoverttrukket tablet

EU/1/07/397/001

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 29/06/2007

Dato for seneste fornyelse: 24/04/2017

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

14/10/2024

Yderligere information om dette lægemiddel er tilgængelig på Det europæiske

Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.