

LISA I
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Siklos 100 mg õhukese polümeerikattega tablett.
Siklos 1 000 mg õhukese polümeerikattega tablett.

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Siklos 100 mg õhukese polümeerikattega tablett

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 100 mg hüdroksükarbamiidi.

Siklos 1 000 mg õhukese polümeerikattega tablett

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 1 000 mg hüdroksükarbamiidi.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett (tablett).

Siklos 100 mg õhukese polümeerikattega tablett

Valkjas piklik õhukese polümeerikattega tablett, mille mõlemal küljel on poolitusjoon.

Tableti saab jagada kaheks võrdseks osaks. Iga tabletipooliku ühele küljele on sisse pressitud täht "H".

Siklos 1 000 mg õhukese polümeerikattega tablett

Valkjas kapslikujuline õhukese polümeerikattega tablett, mille mõlemal küljel on kolm murdejoont.

Tableti saab jagada neljaks võrdseks osaks. Iga tabletiveerandiku ühele küljele on sisse pressitud täht „T”.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1. Näidustused

Siklos on näidustatud korduvate valulike vaso-oklusiivsete kriiside, sealhulgas ägeda rindkeresündroomi ennetamiseks sümptomaatilise sirprak-sündroomiga täiskasvanutel, noorukitel ja üle 2 aasta vanustel lastel (vt lõik 5.1).

4.2. Annustamine ja manustamisviis

Ravi Siklosega tohib alustada vaid sirprak-sündroomiga patsientide ravis kogenud arst.

Annustamine

Täiskasvanud, noorukid ja üle 2-aastased lapsed

Annus määratakse vastavalt patsiendi kehakaalule.

Hüdroksükarbamiidi algannus on 15 mg kehakaalu kg kohta ja tavaline annus on vahemikus 15 kuni 30 mg/kg ööpäevas.

Seni kuni patsient reageerib ravile kas kliiniliselt või hematoloogiliselt (nt hemoglobiin F (HbF), erütrotsüüdi keskmise mahu (*Mean Corpuscular Volume* ehk MCV) suurenemine, neutrofiilide hulga vähenemine), tuleb Siklose annus samaks jätta.

Juhul kui ravivastus puudub (kriisid korduvad või kriiside sagedus ei vähene), võib ööpäevast annust suurendada 2,5 kuni 5 mg kaupa kehakaalu 1 kg kohta päevas, kasutades selleks sobivaimat tugevust. Erandjuhtudel võib hoolika hematoloogilise jälgimise tingimustes olla õigustatud maksimaalse annuse 35 mg/kg manustamine ööpäevas (vt lõik 4.4).

Kui patsient hüdroksükarbamiidi maksimaalse annuse (35 mg/kg ööpäevas) manustamisele kolme kuni kuue kuu jooksul ei reageeri, tuleb kaaluda Siklose manustamise jäädavat lõpetamist.

Kui vererakkude arvud jäävad toksilisse vahemikku, tuleb Siklose manustamine ajutiselt katkestada, kuni verepilt taastub. Hematoloogilised näitajad taastuvad tavaliselt kahe nädala jooksul. Seejärel võib taas alustada ravi vähendatud annusega. Siklose annust võib suurendada, jälgides regulaarselt hematoloogilisi näitajaid. Hematoloogilist toksilisust põhjustavat annust ei tohi proovida rohkem kui kaks korda.

Toksilist vahemikku iseloomustavad järgmised vereanalüüside väärtused:

neutrofiilid	< 1 500/mm ³
trombotsüüdid	< 80 000/mm ³
hemoglobiin	< 4,5 g/dl
retikulotsüüdid	< 80 000/mm ³ , kui hemoglobiini kontsentratsioon on < 9 g/dl

Hüdroksükarbamiidi kestva kasutamise kohta sirprak-sündroomiga lapse- ja noorukieas patsientidel on olemas pikaajalised andmed – 12-aastane jälgimisperiood laste ja noorukite puhul ja üle 13-aastane jälgimisperiood täiskasvanute puhul. Käesoleval ajal ei ole veel selge, kui kaua tuleb patsiente Siklosega ravida. Ravi kestuse eest vastutab ravimi väljakirjutanud arst ja selle aluseks peab olema iga patsiendi individuaalne kliiniline ja hematoloogiline seisund.

Patsientide eripopulatsioonid

Alla 2-aastased lapsed

Hüdroksükarbamiidi ohutus ja efektiivsus lastel alates sünnist kuni 2 aasta vanuseni ei ole veel tõestatud. Piiratud andmed viitavad, et annus 20 mg/kg ööpäevas vähendas valuepisooide ja oli alla kahe aastastele lastele ohutu, aga pikaajalise kasutamise ohutus on veel tõendamata. Seetõttu pole võimalik anda soovitusi annustamise kohta.

Neerukahjustus

Kuna renaalne ekskretsioon on peamine eliminatsiooni tee, tuleks neerukahjustusega patsientidel kaaluda Siklose annuse vähendamist. Patsientidel, kelle kreatiini kliirens on ≤ 60 ml/min, tuleks Siklose algannust vähendada 50%. Nimetatud patsientidel tuleb hoolikalt jälgida verenäitajaid. Siklost ei tohi manustada raske neerukahjustusega patsientidele (kreatiini kliirens < 30 ml/min) (vt lõigud 4.3, 4.4 ja 5.2).

Maksakahjustus

Puuduvad andmed, mis toetaksid maksakahjustusega patsientide annuse spetsiifilist kohandamist. Nimetatud patsientidel tuleb hoolikalt jälgida verenäitajaid. Ohutuskalustel on Siklos vastunäidustatud raske maksakahjustusega patsientidele (vt lõigud 4.3 ja 4.4).

Manustamisviis

Sõltuvalt individuaalsest väljakirjutatud annusest tuleb tablett, pool tabletti või veerand tabletti võtta üks kord ööpäevas, soovitatavalt hommikul enne hommikusööki, vajaduse korral koos klaasitäie veega või väga väikese koguse toiduga.

Kui patsient ei ole võimeline tablette alla neelama, võib need **vahetult enne kasutamist** teelusikal väheses vees lagundada. Võimalikku kibedat maitset võib varjata tilga siirupi lisamisega või toiduga segamine.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või ravimi ükskõik millise abiaine suhtes.

Raske maksapuudulikkus (C-klass Child-Pugh järgi).

Raske neerupuudulikkus (kreatiini kliirens < 30 ml/min).

Müelosupressioon toksilistes piirides vastavalt lõigus 4.2 kirjeldatutele.

Imetamine (vt lõik 4.6)

4.4 Hoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Luuüdi depressioon

Ravi Siklosega tuleb läbi viia hoolika meditsiinilise järelevalve all. Enne ravi algust ja korduvalt ravi ajal tuleb hinnata patsiendi hematoloogilist seisundit, samuti neeru- ja maksafunktsiooni. Ravi ajal Siklosega tuleb verepilti kontrollida ravi alguses (st esimese kahe kuu jooksul) üks kord kuus, samuti juhul, kui hüdroksükarbamiidi päevane annus on kuni 35 mg/kg. Patsiente, kes saavad stabiilse seisundi korral väiksemaid annuseid, tuleb kontrollida iga 2 kuu tagant.

Märkimisväärse luuüdi depressiooni korral tuleb ravi Siklosega katkestada. Hematoloogilise supressiooni esimene ja kõige tavalisem avaldus on neutropeenia. Harvem tekib trombotsütopeenia või aneemia ja need ilmnevad harva ilma eelneva neutropeeniata. Ravi katkestades on müelosupressioonist taastumine tavaliselt kiire. Seejärel võib taasalustada ravi Siklosega, kasutades väiksemat annust (vt lõik 4.2).

Neeru- ja maksakahjustus

Siklost tuleb ettevaatusega kasutada kerge kuni raske neerukahjustusega patsientidel (vt lõik 4.2). Kerge või mõõduka maksakahjustusega patsientide kohta on andmeid vähe, seetõttu peab olema Siklose kasutamisel ettevaatlik (vt lõik 4.2).

Jalahaavandid ja toksilised vaskuliitilised toimed nahas

Jalahaavanditega patsientidel tuleb Siklost kasutada ettevaatusega. Jalahaavandid on sirprak-sündroomi sage tüsistus, aga neid on kirjeldatud ka patsientidel, keda on ravitud hüdroksükarbamiidiga. Müeloproliferatiivsete haigustega patsientidel, kes on saanud hüdroksükarbamiidi, on täheldatud toksilisi vaskuliitilisi toimeid nahas, sealhulgas vaskuliitilisi haavandeid ja gangreeni. Selliseid toksilisi vaskuliitilisi toimeid on täheldatud rohkem patsientidel, kes on varem saanud või saavad käesolevalt interferoonravi. Seoses vaskuliitiliste nahahaavandite võimalike raskete kliiniliste ilmingutega, mida on kirjeldatud müeloproliferatiivsete haigustega patsientidel, tuleb vaskuliitiliste nahahaavandite ilmnemise korral hüdroksükarbamiidi manustamine katkestada ja/või selle annust vähendada. Harvadel juhtudel on haavandid tingitud leukotsütoklastilisest vaskuliidist.

Limbuse tüvirakkude puudulikkus

Hüdroksükarbamiidiga ravi ajal on teatatud limbuse tüvirakkude puudulikkuse juhtudest. Mõnel juhul paranes limbuse tüvirakkude puudulikkus pärast ravi katkestamist. Patsiendid, kellel esinevad asjaomased sümptomid (nägemise nõrgenemine / halvenemine, fotofoobia, punetus ja valu), tuleb suunata silmaarsti juurde. Kui limbuse tüvirakkude puudulikkus leiab kinnitust, tuleb kaaluda ravi katkestamist.

Makrotsütoos

Hüdroksükarbamiid tekitab makrotsütoosi, mis võib maskeerida foolhappe ja vitamiin B₁₂ defitsiidi teket. Foolhappe profülaktiline manustamine on soovitatav.

Kartsinogeensus

Hüdroksükarbamiid on paljudes testsüsteemides selgelt genotoksiline. Hüdroksükarbamiidi peetakse eri liikidele kartsinogeenseks. Patsientidel, kes saavad müeloproliferatiivsete haiguste tõttu pikaajalist ravi hüdroksükarbamiidiga, on kirjeldatud sekundaarset leukeemiat. Ei ole teada, kas selline leukeemiat tekitav toime on sekundaarne hüdroksükarbamiidi manustamisele või on see seotud patsiendi põhihaigusega. Pikaajaliselt hüdroksükarbamiidi saanud patsientidel on kirjeldatud ka nahavähki.

Ohutu manustamine ja jälgimine

Patsiendid ja/või lapsevanemad või lapse seaduslik esindaja peavad olema võimelised järgima juhiseid ravimi manustamise, patsiendi jälgimise ja ravi kohta.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Hüdroksükarbamiidiga ei ole spetsiifilisi koostoimete uuringuid tehtud.

HIV-infektsiooniga patsientidel, kes said hüdroksükarbamiidi kombinatsioonis esimese põlvkonna retroviirustevastaste ravimitega, eriti didanosini pluss stavudiiniga, on registreeritud potentsiaalselt eluohtlikku pankreatiiti ja hepatotoksilisust ning perifeerset neuropaatiat. Patsientidel, kes said hüdroksükarbamiidi kombineerituna didanosini, stavudiini ja indinaviiriga, täheldati CD4 rakkude vähenemist keskmiselt 100/mm³.

Hüdroksükarbamiidi ja teiste müelosupressiivsete ravimite või kiiritusravi samaaegse kasutuse korral võivad luuüdi depressioon, seedetrakti häired ja mukosiit süveneda. Hüdroksükarbamiid võib süvendada kiiritusravist tingitud erüteemi.

Hüdroksükarbamiidi ja elusvaktsiinide samaaegne kasutamine võib potentseerida vaktsiiniviiruse replikatsiooni ja/või see võib põhjustada rohkem soovimatuid reaktsioone vaktsiiniviiruse suhtes, kuna normaalsed kaitsemehhanismid võivad hüdroksükarbamiidravi ajal olla alla surutud.

Hüdroksükarbamiidi võtva patsiendi elusvaktsiiniga vaktsineerimise tagajärjel võivad tekkida rasked infektsioonid. Üldjuhul võib olla nõrgenenud patsiendi antikehade moodustumine vastusena vaktsiinile. Samaaegselt Siklose manustamisega võib elusvaktsiinidega vaktsineerida ainult juhul, kui oodatav kasu kaalub selgelt üles võimalikud ohud.

Glükoosisisalduse pideva jälgimise süsteemide häirimine

Hüdroksükarbamiid võib mõnedes glükoosisisalduse pideva jälgimise (CGM) süsteemides ekslikult põhjustada liiga suuri glükoosisisalduse tulemusi ja see võib viia hüpoglükeemiani, kui anduriga saadud glükoosisisalduse tulemustest lähtutakse insuliiniannuse manustamisel.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasestuda võivad naised/kontratseptsioon meestel ja naistel

Fertiilses eas naistel tuleb soovitada vältida hüdroksükarbamiidravi ajal rasestumist ja rasestumise korral sellest kohe raviarstile teatada.

Rasestuda võivatel naistel tuleb tungivalt soovitada kasutada efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid.

Hüdroksükarbamiidravi saavad mehed ja naised, kes soovivad eostada last, peavad võimaluse korral ravi katkestama 3...6 kuud enne võimalikku rasestumist. Riski-kasu suhet tuleb hinnata individuaalsetel alustel, arvestades hüdroksükarbamiidi suhtelist ohtu võrreldes üleminekuga vereülekandeprogrammidele.

Rasedus

Loomkatsed on näidanud kahjulikku toimet reproduktiivsusele (vt lõik 5.3). Hüdroksükarbamiidravi saavaid patsiente tuleb teavitada riskidest lootele.

Hüdroksükarbamiidi kasutamise kohta rasedatel on piiratud hulgal andmeid. Siklost ei ole soovitatav kasutada raseduse ajal.

Patsienti tuleb juhendada raseduse kahtluse korral viivitamatult arstiga ühendust võtma.

Imetamine

Hüdroksükarbamiid eritub inimese rinnapiima. Seoses võimalike raskete kõrvaltoimetega imikutel, tuleb imetamine Siklose võtmise ajaks lõpetada.

Fertiilsus

Ravi võib mõjutada meestel fertiilsust. Väga sageli on täheldatud pöörduvat oligospermiat ja azospermiat meestel, kuigi need häired kaasnevad ka ravitava haigusega. Isastel rottidel täheldati fertiilsuse häireid (vt lõik 5.3).

4.7 Toime reaktsioonkiirusele

Siklos mõjutab kergelt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet. Patsiente tuleb hoiatada, et nad ei juhiks autot ega töötaks masinatega, kui neil tekib Siklose võtmise ajal peeringlus.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Hüdroksükarbamiidi ohutusprofiil sirprakk-sündroomi puhul koostati kliiniliste uuringute põhjal ja kinnitati pikaajaliste kohortuuringutega, milles osales kuni 1 903 täiskasvanut ja vähemalt 2-aastast last.

Kõige sagedamini kirjeldatud kõrvaltoime on müelosupressioon, mille kõige tavapärasem ilming on neutropeenia. Luuüdi depressioon on hüdroksükarbamiidi puhul annust piirav toksiline toime. Kui annus jääb maksimaalsest talutavast annusest väiksemaks, tekib mööduv müelotoksilisus vähem kui 10% patsientidest, seevastu maksimaalse talutava annuse korral tekib pöörduv luuüdi supressioon rohkem kui 50% patsientidest. Need kõrvaltoimed on hüdroksükarbamiidi farmakoloogilisi omadusi arvestades ootuspärased. Neid toimeid võib aidata vähendada annuse järkjärguline tiitrimine (vt lõik 4.2).

Sirprakk-sündroomiga patsientide kohta saadud kliinilised andmed ei ole näidanud hüdroksükarbamiidi kõrvaltoimeid maksa- ja neerude funktsioonile.

Kõrvaltoimed koondtabelina

Kõrvaltoimed, mille seotust raviga ei saanud välistada, on esitatud alljärgnevalt organsüsteemi klasside ja absoluutsete esinemissageduste kaupa. Esinemissagedused on määratletud järgmiselt: väga sage ($\geq 1/10$); sage ($> 1/100$ kuni $< 1/10$); aeg-ajalt ($> 1/1\ 000$ kuni $< 1/100$); harv ($> 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$); väga harv ($< 1/10\ 000$), teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel). Kõikides sagedusrühmades on kõrvaltoimed toodud raskusastme vähenemise järjekorras :

<i>Hea-, pahaloomulised ja täpsustamata kasvavad</i>	
Teadmata	Leukeemia ja vanematel patsientidel nahavähk
<i>Vere ja lümfisüsteemi häired</i>	
Väga sage	Luuüdi depressioon ¹ , sh neutropeenia (< 1,5 x 10 ⁹ /l), retikulotsütopeenia (< 80 x 10 ⁹ /l), makrotsütoos ²
Sage	Trombotsütopeenia (< 80 x 10 ⁹ /l), aneemia (hemoglobiin < 4,5 g/dl) ³
<i>Närvisüsteemi häired</i>	
Sage	Peavalu
Aeg-ajalt	Pearinglus
<i>Silma kahjustused</i>	
Teadmata	Limbuse tüvirakkude puudulikkus
<i>Vaskulaarsed häired</i>	
Teadmata	Verejooks
<i>Seedetrakti häired</i>	
Aeg-ajalt	Iiveldus
Teadmata	Seedetrakti häired, oksendamise, seedetrakti haavandid, raske hüpomagneseemia
<i>Maksa ja sapiteede häired</i>	
Harv	Maksaensüümide aktiivsuse tõus
<i>Naha ja nahaaluskoe häired</i>	
Sage	Nahareaktsioonid (nt suu, keele ja naha pigmentatsioonid) ja suuõõne mukosiit.
Aeg-ajalt	Lööve, melanonühhia, alopeetsia
Harv	Jalahaavandid
Väga harv	Süsteemne ja naha erütematoosluupus
Teadmata	Nahakuivus
<i>Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired</i>	
Väga sage	Oligospermia, azospermia ⁴ ,
Teadmata	Amenorröa
<i>Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid</i>	
Teadmata	Palavik
<i>Uuringud</i>	
Teadmata	Kehakaalu tõus ⁵

¹ Hematoloogilised näitajad taastuvad tavaliselt kahe nädala jooksul pärast hüdroksükarbamiidravi lõpetamist.

² Hüdroksükarbamiidist tingitud makrotsütoos on vitamiin B₁₂- või foolhappesõltuv.

³ Peamiselt seoses parvoviirusinfektsiooniga, sekvestratsiooniga põrnas või maksas või neerupuudulikkusega.

⁴ Oligospermia ja azospermia on üldjuhul pöörduvad, kuid neid tuleb arvesse võtta isaduse planeerimisel (vt lõik 5.3). Need häired on seotud ka põhihaigusega.

⁵ Mis võib olla seotud üldseisundi paranemisega.

Lapsed

Laste kõrvaltoimete esinemissagedus, tüüp ja raskusaste on üldiselt sarnane täiskasvanute omaga. Turuletulekujärgsed andmed ühest Siklos® vaatlusuuringust (Escort HU) sirprakulise haigusega patsientide suure hulga (n = 1 906) kohta näitasid, et 2...10-aastastel patsientidel oli suurem risk neutropeenia ja väiksem risk naha kuivuse, alopeetsia, peavalu ja aneemia tekkimiseks. 10...18-aastastel patsientidel oli naha kuivuse, nahahaavandite, alopeetsia, kehakaalu tõusu ja aneemia risk väiksem kui täiskasvanutel.

Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest riikliku teavitamissüsteemi, mis on loetletud V lisas, kaudu.

4.9 Üleannustamine

Terapeutilisest annusest mitu korda suuremates annustes hüdroksükarbamiidi saanud patsientidel on täheldatud ägedat mukokutaanset toksilisust. Täheldatud on peopesade ja jalataldade hellust, violetset erüteemi, käelabade ja taldade turset, millele järgneb käte ja jalgade ketendus, naha hüperpigmentatsiooni ja stomatiiti.

Sirprakk-sündroomiga patsientidel on üksikutel juhtudel, kui hüdroksükarbamiidi on võrreldes väljakirjutatud annusega 2- kuni 10-kordselt üleannustatud (kuni 8,57 korda suuremas annuses kui maksimaalne soovitatav annus 35 mg/kg ööpäevas), täheldatud rasket luuüdi depressiooni. Soovitatav on verepilti jälgida mitme nädala jooksul pärast üleannustamist, kuna taastumine võib hilineda. Üleannustamise ravi koosneb maoloputusest, millele järgneb luuüdi funktsiooni kontroll ja sümptomaatiline ravi.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline grupp: kasvjavastased ained, teised kasvjavastased ained, ATC kood: L01XX05.

Toimemehhanism

Kõik hüdroksükarbamiidi toimemehhanismid ei ole veel täielikult selged. Üheks mehhanismiks on fetaalse hemoglobiini (HbF) kontsentratsiooni suurenemine sirprakk-sündroomiga patsientidel. HbF sekkub HbS-i polümerisatsiooni ja takistab seeläbi punalible muutumist sirpjaks, vähendades omakorda vaso-oklusiooni ja hemolüüsi. Kõikides kliinilistes uuringutes suurenes hüdroksükarbamiidravi korral HbF-i algnäitajaga võrreldes oluliselt. Suurenenud HbF kontsentratsioon suurendab ka punaste vereliblede elulemust ja üldist hemoglobiinisisaldust ning vähendab seega nende patsientide aneemiat.

Näidatud on, et hüdroksükarbamiid on seotud lämmastikoksiidi tekkega, mis annab alust oletada, et lämmastikoksiid stimuleerib tsüklilise guanosiinmonofosfaasi (cGMP) tootmist, mis aktiveerib proteiinkinaasi ja suurendab HbF-i tootmist. Teised hüdroksükarbamiidi farmakoloogilised toimed, mis võivad aidata kaasa selle positiivsele toimele sirprakk-sündroomi korral, on neutrofiilide hulga vähenemine, punaliblede veesisalduse suurenemine, sirprakude deformeeritavuse suurenemine ja punaliblede muutunud adhesioon endoteelile.

Peale selle inhibeerib hüdroksükarbamiid vahetult DNA sünteesi, toimides kui ribonukleotiidi reduktaasi inhibiitor, ilma ribonukleiinhapete või valkude sünteesi sekkumata.

Farmakodünaamilised toimed

Peale ebapüsiva seose kriisi sageduse vähenemise ja HbF-i suurenemise vahel seondus kriiside sageduse vähenemisega kõige tugevamalt hüdroksükarbamiidi tsütoreduktseeriv toime, eriti neutrofiilide hulga vähenemine.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Peaaegu kõikides sirprakk-sündroomi kliinilistes uuringutes vähendas hüdroksükarbamiid vaso-oklusiivsete episoodide sagedust lastel ja täiskasvanutel 40...80%. Ravirühmades täheldati sama suurt langust ka hospitaliseerimise ja haiglaravi päevade osas. Mõnedes hüdroksükarbamiidi uuringutes vähenes ka ägeda rindkeresündroomi aastane sagedus 25...68%. Äge rindkeresündroom on sirprakk-sündroomi sage eluohtlik tüsistus, mida iseloomustavad valu rindkeres või palavik või düspnoe koos uue infiltraadiga rindkere röntgenülevõtetel.

Üle kaheksa aasta hüdroksükarbamiidravi saanutel on näidatud püsivat kliinilist kasu.

Kohortuuringusse ESCORT HU kaasatud 1 906 patsiendil täheldati pärast 12- ja 24-kuulist ravi hüdroksükarbamiidiga võrreldes algtaasemega Hb väärtuste (+1,4 g/dl ja 1,5 g/dl) ja HbF protsendi (+14,65% ja 15%) olulist tõusu. Paralleelselt vähenes üheaastase ravi järel oluliselt > 48 tundi kestvate

valukriiside arv (−40% lastel ja −50% täiskasvanutel), ACS episoodide arv (−68% lastel ja −57% täiskasvanutel) ja hospitaliseerimine (−44% lastel ja −45% täiskasvanutel) ning vereülekannet vajavate patsientide protsent vähenes 50%. Uuringus ESCORT-HU täheldatud hüdroksükarbamiidi ohutusprofiil täiskasvanutel ja lastel oli kooskõlas varasemate avaldatud andmetega, ilma uute riskideta (Montalembert 2021).

Lapsed

Uuringus NOHARM (Opoka 2017) randomiseeriti lapsed keskmise vanusega 2,2 aastat (1 kuni 3,99 aastat) saama kas hüdroksükarbamiidi (n = 104) või platseebot (n = 104). Ravi manustati üks kord ööpäevas 20 ±2,5 mg/kg 12 kuu jooksul. SCD-ga seotud kombineeritud kliiniline tulemus (vaso-oklusiivne valukriis, daktüliit, äge rindkeresündroom, sekvestratsioon põrnas või vereülekannet) oli hüdroksüurea puhul harvem (45%) kui platseebo puhul (69%, p = 0,001). Suurenenud infektsioonirisk ravimistest põhjustatud neutropeeniaga lastel oli uuringus NOHARM haruldane ega erinenud hüdroksüurea ja platseebo puhul.

Uuringu NOHARM lõpus kaasati lapsed uuringu NOHARM jätku-uuringusse (John 2020) ja randomiseeriti vahekorras 1 : 1 saama hüdroksükarbamiidi fikseeritud standardannuses (keskmise [±SD], 20 ±5 mg/kg ööpäevas) või suurendati hüdroksükarbamiidi annust. Randomiseeriti 187 last: 94 (vanus 4,6 ±1,0) fikseeritud annuse rühmas (19,2 ±1,8 mg/kg ööpäevas) ja 93 (vanus 4,8 ±0,9) annuse suurendamise rühmas (29,5 ±3,6 mg/kg ööpäevas). 18 kuu pärast täheldati annuse suurendamise rühmas Hb väärtuste (+0.3 g/dl) ja %HbF (+8%) tõusu.

Kõigi raskusastmetega kliinilised kõrvaltoimed oluliselt sagedasemad, sealhulgas kõik sirprak-sündroomiga seotud sündmused (245 vs 105) ja spetsiifilised sündmused: vaso-oklusiivne valukriis (200 vs 86) ja äge rindkeresündroom või kopsupõletik (30 vs 8). Peamiste meditsiiniliste sekkumiste arv oli annuse suurendamise rühmas fikseeritud annuse rühmaga võrreldes samuti väiksem, nii vereülekannete (34 vs 116) kui ka hospitaliseerimiste (19 vs 90) puhul.

Randomiseeritud kontrolliga uuringus Baby Hug vähenes SS/Sb0-ga imikutel vanuses 9...23 kuud valuepisoodide (−52%, 177 juhtu vs 375), daktüliidi (−80%, 24 vs 123), ägeda rindkeresündroomi (8 vs 27) ja hospitaliseerimiste arv (−28%, 232 vs 324) hüdroksükarbamiidi puhul (n=96) võrreldes platseeboga (n=97). 25 patsiendil, keda raviti 1 aasta kontrollita uuringus ESCORT HU, vähenes 1 aasta jooksul võrreldes 1 aastaga enne registreerimist (n = 25) vaso-oklusiivsete kriiside arv −42% ja hospitaliseerimine −55%.

Tuleb kindlaks teha kasu ja riski suhe selles populatsioonis ja pikaajaline ohutus.

Kontrollita kohortuuringus ESCORT HU oli 27 raske kroonilise aneemiaga pediatrilise patsiendi, keda raviti 12 kuud Siklosega, hemoglobiinisaldus uuringu eelselt madalam kui 7 g/dl. Neist ainult 6 (22%) patsiendil oli 12. kuul tase alla 7 g/dl. Kuigi enamikul patsientidel (56%), kellel muutus algväärtusest oli võrdne või ületas 1 g/dl, ei saa puuduvate andmete suure osakaalu ja haiguse keskmise taandumispotentsiaali ning vereülekannete mõju välistamatuse tõttu, selle kontrollita uuringu põhjal teha kindlaid efektiivsuse järeldusi.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Pärast hüdroksükarbamiidi suukaudset manustamist annuses 20 mg/kg on sirprak-sündroomiga lastel ja täiskasvanutel täheldatud kiiret imendumist – maksimaalne plasmakontsentratsioon 30 mg/l saavutatakse vastavalt 0,75 ja 1,2 tunniga. Totaalne ekspositsioon kuni 24 tundi pärast manustamist on lastel 124 mg*h/l ja täiskasvanutel 135 mg*h/l. Hüdroksükarbamiidi suukaudne biosaadavus on sirprak-sündroomist erinevate näidustuste puhul olnud peaaegu täielik.

Jaotumine

Hüdroksükarbamiid jaotub kogu inimorganismis kiiresti, tungib liikvorisse, peritonealvedelikku ja astsiidivedelikku ja kontsentreerub leukotsüütides ja erütrotsüütides. Hüdroksükarbamiidi hinnanguline jaotusruumala on ligikaudu võrdne organismi kogu vaba vee hulga.

Biosaadavusega kohandatud tasakaalukontsentratsiooni korral on sirprakk-sündroomiga patsientidel jaotusruumala 0,57 l/kg (kokku ligikaudu 72 l lastel ja 90 l täiskasvanutel). Hüdroksükarbamiidi valkudega seonduvuse ulatus ei ole teada.

Biotransformatsioon

Biotransformatsiooni radasid ja ka metaboliite ei ole täpselt välja selgitatud. Uurea on üks hüdroksükarbamiidi metaboliit.

30, 100 ja 300 μM hüdroksükarbamiidi ei metaboliseeru *in vitro* inimese maksa mikroosomide tsütokroom P450 süsteemis. Kontsentratsioonide vahemikus 10 kuni 300 μM ei stimuleeri hüdroksükarbamiid *in vitro* inimese rekombinantse P-glükoproteiini (PGP) ATP-aasi aktiivsust, mis näitab, et hüdroksükarbamiid ei ole PGP substraat. Seetõttu ei ole oodata koostoimeid, kui seda manustatakse koos tsütokroom P450 või P-glükoproteiini substraatidega.

Eritumine

Hüdroksükarbamiidi korduva manustamise uuringus sirprakk-sündroomiga patsientidele leiti tasakaalukontsentratsiooni juures umbes 60% toimeainest uriinist. Täiskasvanutel oli biosaadavusega kohandatud totaalne kliirens 9,89 l/h (0,16 l/h/kg), millest 5,64 l/h oli renaalne ja 4,25 l/h mitterenaalne kliirens. Lastel oli vastav kliirens 7,25 l/h (0,20 l/h/kg), millest 2,9 l ja 4,34 l/h olid vastavalt renaalne ja mitterenaalne kliirens.

Sirprakk-sündroomiga täiskasvanutel oli hüdroksükarbamiidi keskmine kumulatiivne eritumine 8 tunniga 62% manustatud annusest ja seega kõrgem kui vähihaigetel (35...40%). Sirprakk-sündroomiga patsientidel oli hüdroksükarbamiidi eliminatsiooni poolväärtusaeg ligikaudu kuus kuni seitse tundi, mis on kauem kui teiste näidustuste puhul on täheldatud.

Geriaatrilised patsiendid, soolised ja rassilised erinevused

Andmed puuduvad vanuseliste (va laste kohta), sooliste ja rassiliste farmakokineetiliste erinevuste kohta.

Lapsed

Sirprakk-sündroomiga lastel on süsteemne ekspositsioon hüdroksükarbamiidile tasakaaluolekus kontsentratsioonikõveraalse pindala sarnane täiskasvanutele. Maksimaalsed kontsentratsioonid plasmas ja kehakaaluga seotud näiv jaotusruumala olid eri vanuserühmades sarnased. Lastel oli maksimaalse kontsentratsiooni saavutamiseks kulunud aeg pikem ja uriini erituvate annuste osakaal suurem kui täiskasvanutel. Lastel on poolväärtusaeg veidi pikem ja kehakaalust sõltuv totaalne kliirens veidi suurem kui täiskasvanud patsientidel (vt lõik 4.2).

Neerukahjustus

Et renaalne ekskretsioon on peamine eliminatsiooni tee, tuleks neerukahjustusega patsientidel kaaluda Siklose annuste vähendamist. Hüdroksükarbamiidi ühekordse manustamise uuringus sirprakk-sündroomiga täiskasvanud patsientidele (Yan JH *et al.*, 2005) hinnati neerufunktsiooni mõju selle farmakokineetikale. Normaalse neerufunktsiooniga (kreatiniini kliirens > 80 ml/min), kerge (kreatiniini kliirens 60 ... 80 ml/min), mõõduka (kreatiniini kliirens 30-60 ml/min) või raske (<30 ml/min) neerukahjustusega patsientidele manustati hüdroksükarbamiidi annuses 15 mg/kg kasutades 200 mg, 300 mg või 400 mg kapsleid. Patsientidel, kelle kreatiniini kliirens oli vähem kui 60 ml/min või lõppstaadiumis neeruhaigusega patsientidel oli ekspositsioon hüdroksükarbamiidile ligikaudu 64% kõrgem kui normaalse neerufunktsiooniga patsientidel. Hilisemas uuringus leiti, et patsientidel kelle kreatiniini kliirens oli <60 ml/min, oli kontsentratsioonikõveraalse pindala ligikaudu 51% suurem kui patsientidel, kelle kreatiniini kliirens oli ≥ 60 ml/min, millest tulenevalt tuleks patsientidel, kellel kreatiniini kliirens on ≤ 60 ml/min, annust vähendada 50%. Hemodialüüs vähendas ekspositsiooni hüdroksükarbamiidile 33% (vt lõik 4.2 ja lõik 4.4). Nimetatud patsientidel tuleb hoolikalt jälgida verenäitajaid.

Maksakahjustus

Puuduvad andmed, mis toetaksid annuste spetsiifilist kohandamist maksakahjustusega patsientide puhul, kuid ohutuskaalutlustel on Siklos vastunäidustatud raske maksakahjustusega patsientidele (vt lõik 4.3). Maksakahjustusega patsientidel on soovitatav hoolikalt jälgida verenäitajaid.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Prekliinilistes toksilisuse uuringutes olid kõige sagedasemateks toimeteks luuüdi depressioon, lümfoidkoe atroofia ja peen- ja jämesoole epiteeli degeneratiivsed muutused. Mõnedel liikidel täheldati kardiovaskulaarseid toimeid ja hematoloogilisi muutusi. Rottidel ilmnes ka testikulaarne atroofia koos spermatogeneesi vähenemisega, koertel täheldati pöörduvat spermatogeneesi peetust.

Hüdroksükarbamiid on paljudes testsüsteemides selgelt genotoksiline. Hüdroksükarbamiidi võimalike kartsinogeensete omaduste hindamiseks ei ole korraldatud ühtegi konventsionaalset pikaajalist uuringut. Hüdroksükarbamiidi peetakse kartsinogeenseks eri liikidel.

Hüdroksükarbamiid läbib platsentaarbarjääri ja on leitud, et see on inimese terapeutilise annuse ja sellest väiksemate annuste puhul paljudes loomudelites tugeva teratogeense ja embrüotoksilise toimega. Teratogeensuse ilminguteks olid kraniaalluude osaline luustumine, silmakoobaste puudumine, hüdrotsefaalia, sternumi lõhestumine, lumbaallülide puudumine. Embrüotoksilisuse ilmingutena kirjeldati loote elujõulisuse vähenemist, pesakondade suuruse vähenemist ja arengu hilinemist.

Isastele rottidele manustatud hüdroksükarbamiid annuses 60 mg/kg ööpäevas (umbes poole suurem inimesele soovitatavast maksimaalsest annusest) põhjustas testikulaarset atroofiat, spermatogeneesi vähenemist ja vähendas oluliselt nende võimet emaseid viljastada.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Naatriumstearüülfumaraat
Räniga seotud mikrokristalliline tselluloos
Aluseline butüleeritud metakrülaatkopolümeer

6.2 Sobimatus

Ei ole kohaldatav.

6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat.

Osadeks jagatud tabletid

Kasutamata osadeks jagatud tabletid tuleb panna tagasi pudelisse ja kasutada ära kolme kuu jooksul.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida temperatuuril kuni 30 °C

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Lastekindel polüpropüleenist sulguriga kõrgtihedast polüetüleenist (HDPE) pudel, mis sisaldab kuivatusainet .

Siklos 100 mg õhukese polümeerikattega tablett

Pakendi suurused 60,90 või 120 tabletti.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Siklos 1 000 mg õhukese polümeerikattega tablett

Pakendis 30 tabletti.

6.6 Erihoiatused ravimi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Siklos on ravim, mida tuleb ettevaatusega käsitseda. Isikud, kes Siklost ei võta, ja eriti rasedad, peavad vältima kontakti hüdroksükarbamiidiga.

Kõik, kes puutuvad Siklosega kokku, peavad pesema käsi enne ja pärast kokkupuudet tablettidega.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

Juhul kui ravi näeb ette tableti poolitamist või veeranditeks jaotamist, tuleb seda teha eemal toiduainetest. Murtud tablettist järele jäänud pulber tuleb kokku pühkida niiske ühekordse lapiga ning seejärel hävitada.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

THERAVIA

16 Rue Montrosier

92200 Neuilly-sur-Seine

Prantsusmaa

Tel: +33 1 72 69 01 86

Faks: +33 1 73 72 94 13

E-post: question@theravia.com

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

Siklos 100 mg õhukese polümeerikattega tablett

EU/1/07/397/002

EU/1/07/397/003

EU/1/07/397/004

Siklos 1 000 mg õhukese polümeerikattega tablett

EU/1/07/397/001

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 29/06/2007

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 24/04/2017

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

13/04/2026

Täpne informatsioon selle ravimi kohta on kättesaadav Euroopa Raviameti kodulehel <http://www.ema.europa.eu>.