

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Siklos 100 mg tabletti, kalvopäällysteinen.
Siklos 1000 mg tabletti, kalvopäällysteinen.

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Siklos 100 mg tabletti, kalvopäällysteinen
Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 100 mg hydroksikarbamidia.

Siklos 1000 mg tabletti, kalvopäällysteinen
Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 1000 mg hydroksikarbamidia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen.

Siklos 100 mg tabletti, kalvopäällysteinen
Luonnonvalkoinen, suorakaiteen muotoinen kalvopäällysteinen tabletti, jossa on jakoviiva kummallakin puolella.
Tabletti voidaan jakaa jakoviivan kohdalta kahteen yhtä suureen osaan. Kumpaankin tabletin puoliskoon on painettu ”H” toiselle puolelle.

Siklos 1000 mg tabletti, kalvopäällysteinen
Luonnonvalkoinen, kapselinmuotoinen kalvopäällysteinen tabletti, jossa on kolme jakouurretta molemmilla puolilla.
Tabletti voidaan jakaa neljään yhtä suureen osaan. Tabletin kussakin neljäsosassa on kohopainettu ”T” yhdellä puolella.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Siklos on tarkoitettu toistuvien ja kivuliaiden verisuonitukoskriisien kuten akuuttien keuhkokriisien ehkäisyyn oireilevaa sirppisoluanemiaa sairastavilla aikuisilla, nuorilla ja yli 2-vuotiailla lapsilla (ks. kohta 5.1).

4.2 Annostus ja antotapa

Sirppisoluanemian hoitoon perehtyneen lääkärin on aloitettava Siklos-hoito.

Annostus

Aikuiset, nuoret ja yli 2-vuotiaat lapset

Annostus määräytyy potilaan painon perusteella.
Hydroksikarbamidin aloitusannos on 15 mg/kg ja tavanomainen ylläpitoannos 15–30 mg/kg/vrk.
Siklos-annos pidetään samana niin kauan kuin potilas vastaa hoitoon kliinisesti tai hematologisesti (esim. F-hemoglobiiniarvon (HbF) nousu, punasolujen keskitilavuuden (MCV) nousu, neutrofiilimäärän lasku).

Jos hoitovastetta ei saavuteta (kriisit uusiutuvat tai niiden esiintymistiheys ei laske), vuorokausiannosta voidaan suurentaa 2,5–5 mg/kg/vrk kerrallaan sopivinta lääkevahvuutta käyttäen. Poikkeustapauksissa enimmäisannoksen 35 mg/kg/vrk käyttö voi olla perusteltavissa. Tällöin potilaan hematologista tilaa on seurattava tarkasti (ks. kohta 4.4).

Jos hoitovastetta ei saavuteta 3–6 kuukauden kuluessa hydroksikarbamidin enimmäisannoksella (35 mg/kg/vrk), on harkittava Siklos-hoidon lopettamista pysyvästi.

Jos potilaan veriarytmiat ovat toksisuusalueella, Siklos-hoito tulee keskeyttää tilapäisesti, kunnes verenkuvaa normalisoituu. Verenkuvaa normalisoituu yleensä kahden viikon sisällä. Tämän jälkeen hoito voidaan aloittaa uudelleen pienemmällä annoksella. Siklos-annosta voidaan suurentaa myöhemmin, mutta potilaan hematologista tilaa on seurattava tarkasti. Hematologista toksisuutta aiheuttavia annoksia ei saa kokeilla käyttää kahta kertaa enempää.

Toksisuusalue määritellään seuraavien verikoetulosten perusteella:

Neutrofiilit	< 1 500/mm ³
Trombosyytit	< 80 000/mm ³
Hemoglobiini	< 4,5 g/dl
Retikulosyytit	< 80 000/mm ³ , jos hemoglobiiniarvo on < 9 g/dl

Sirppisoluanemiaa sairastavien potilaiden jatkuvasta hydroksikarbamidihoidosta on saatu pitkäaikais-tietoja myös lapsilta ja nuorilta. Lasten ja nuorten kohdalla seuranta on kestänyt 12 vuotta ja aikuisten kohdalla yli 13 vuotta. Toistaiseksi ei tiedetä, miten kauan Siklos-hoitoa tulisi antaa. Lääkkeen määrännyt lääkäri päättää, miten kauan hoitoa jatketaan, ja päätös tulee tehdä kunkin potilaan kliinisen ja hematologisen tilan perusteella.

Erityispopulaatiot

Alle 2-vuotiaat lapset

Alle 2-vuotiaiden lasten hydroksikarbamidihoidosta on niin vähän pitkäaikaista tietoa, ettei annostusohjeita ole laadittu. Tästä syystä hydroksikarbamidin käyttöä näillä potilailla ei suositella.

Munuaisten vajaatoiminta

Hydroksikarbamidi eliminoituu pääasiassa erittymällä virtsaan, joten Siklos-annoksen pienentämistä tulee harkita, jos potilaalla on munuaisten vajaatoiminta. Siklos-aloitusannosta pienennetään 50 %, jos potilaan kreatiniinipuhdistuma on ≤ 60 ml/min. Näiden potilaiden veriparametreja on syytä seurata tarkasti. Siklos-hoitoa ei saa antaa potilaille, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma < 30 ml/min) (ks. kohdat 4.3, 4.4 ja 5.2).

Maksan vajaatoiminta

Saatavana olevien tietojen perusteella maksan vajaatoimintapotilaiden annostusta ei tarvitse muuttaa. Näiden potilaiden veriparametreja on syytä seurata tarkasti. Turvallisuussyistä Siklos-hoito on vasta-aiheista, jos potilaalla on vaikea maksan vajaatoiminta (ks. kohdat 4.3 ja 4.4).

Antotapa

Kokonainen tabletti, tabletin puolikas tai neljäsosatabletti otetaan yksilöllisen annostuksen mukaisesti kerran vuorokaudessa. Lääke otetaan mieluiten aamuisin ennen aamiaista. Lääke voidaan ottaa tarvittaessa vesilasillisen tai hyvin pienen ruoka-annoksen kanssa.

Ellei potilas pysty nielemään tabletteja, ne voi murskata **juuri ennen käyttöä** vesitilkkaan teelusikassa. Pisara siirappia tai sekoittaminen ruokaan voi peittää mahdollisesti kitkerän maun.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai apuaineille.

Vaikea maksan vajaatoiminta (Child-Pugh-luokka C).

Vaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma < 30 ml/min).

Luuydinsuppression toksisuusviitearvot on kuvattu kohdassa 4.2.
Imetys (ks. kohta 4.6).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Luuydinsuppressio

Siklos-hoito vaatii tarkkaa kliinistä seurantaa. Potilaan hematologinen tila sekä munuaisten ja maksan toiminta on selvitettävä ennen hoidon aloittamista ja tarkistettava hoidon aikana säännöllisesti. Potilaan verenkuvaa tulee seurata kerran kuukaudessa Siklos-hoidon aloitusvaiheessa (ensimmäisten kahden kuukauden ajan) ja jos käytettävä hydroksikarbamidiannos on 35 mg/kg/vrk. Jos potilaan tila pysyy vakaana pienemmillä annoksilla, tutkimukset tehdään 2 kuukauden välein.

Siklos-hoito on keskeytettävä, jos potilaalla ilmenee merkittävää luuydinsuppressiota. Neutropenia on yleensä hematologisen suppression ensimmäinen ja yleisin merkki. Trombositopenia ja anemia ovat harvinaisempia, ja niitä esiintyy vain harvoin ilman edeltävää neutropeniaa. Potilas toipuu luuydinsuppressiosta yleensä nopeasti hoidon keskeyttämisen jälkeen. Tämän jälkeen Siklos-hoito voidaan aloittaa uudelleen hieman pienemmällä annoksella (ks. kohta 4.2).

Maksan ja munuaisten vajaatoiminta

Siklosia tulee antaa varoen potilaille, joilla on lievä tai kohtalainen munuaisten vajaatoiminta (ks. kohta 4.2).

Koska lievää tai kohtalaista maksan vajaatoimintaa sairastavien hoidosta on niukasti tietoa saatavana, Siklosia on käytettävä varoen (ks. kohta 4.2).

Säärihaavat ja ihon vaskuliittia aiheuttavat toksiset reaktiot

Siklosia tulee antaa varoen potilaille, joilla on säärihaavoja. Säärihaavat ovat sirppisoluanemian yleinen komplikaatio, mutta niitä on ilmoitettu myös hydroksikarbamidia saaneilla potilailla. Potilaille, joilla on myeloproliferatiivisia häiriöitä, on kehittynyt hydroksikarbamidihoidon aikana ihon vaskuliittia aiheuttavia toksisia reaktioita, mm. vaskuliitin aiheuttamia haavaumia ja kuolioita. Näitä vaskuliittiin liittyviä toksisia reaktioita ilmoitettiin useimmiten potilailla, jotka saivat tai olivat aiemmin saaneet interferonihoitoa. Potilailla, joilla on myeloproliferatiivisia häiriöitä, vaskuliittiin liittyvillä haavaumilla voi olla vaikeita kliinisiä seurauksia, joten hydroksikarbamidihoidon keskeytettävä ja/tai annosta on pienennettävä, jos potilaalle kehittyy ihovaskuliitin aiheuttamia haavaumia. Harvinaisissa tapauksissa haavaumien syynä voi olla leukosytoklastinen vaskuliitti.

Makrosytoosi

Hydroksikarbamidi aiheuttaa makrosytoosia, jolloin mahdollinen foolihappo- ja B₁₂-vitamiinipuutos voi jäädä huomaamatta. Foolihapon antamista estohoitona suositellaan.

Karsinogeenisuus

Hydroksikarbamidi on osoittautunut monissa testijärjestelmissä kiistattomasti genotoksiseksi. Hydroksikarbamidin oletetaan olevan karsinogeeninen monilla eri lajeilla. Sekundaarista leukemiaa on ilmoitettu potilailla, jotka saivat pitkäkestoista hydroksikarbamidihoidon johonkin myeloproliferatiiviseen sairauteen. Ei tiedetä, johtuiko tämä leukemiaa aiheuttava vaikutus hydroksikarbamidista vai liittyikö se potilaan perussairauteen. Pitkäaikaista hydroksikarbamidihoidon saaneilla potilailla on ilmoitettu myös ihosyöpää.

Annon turvallisuus ja seuranta

Potilaan ja/tai vanhempien tai huoltajan on pystyttävä noudattamaan tämän lääkevalmisteen antoa sekä potilaan seurantaa ja hoitoa koskevia ohjeita.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Hydroksikarbamidilla ei ole tehty spesifisiä yhteisvaikutustutkimuksia.

Mahdollisesti kuolemaan johtavaa pankreatiittia ja maksatoksisuutta sekä vaikeaa perifeeristä neuropatiaa on ilmoitettu HIV-infektioituneilla potilailla, jotka saivat hydroksikarbamidia yhdessä ensimmäisen sukupolven retroviruslääkkeiden, etenkin didanosiin ja stavudiinin kanssa.

Kun potilaat saivat hydroksikarbamidia yhdessä didanosiin, stavudiinin tai indinaviirin kanssa, heidän CD4-soluarvonsa laskivat mediaanisesti noin 100/mm³.

Hydroksikarbamidin käyttäminen samanaikaisesti muiden myelosuppressiivisten lääkeaineiden tai sädehoidon kanssa saattaa lisätä luuydinsuppression, ruoansulatuskanavan häiriöiden tai mukosiitin esiintyvyyttä. Hydroksikarbamidi saattaa pahentaa sädehoidon aiheuttamaa erytemaa.

Hydroksikarbamidin ja eläviä viruksia sisältävien rokotteiden samanaikainen anto saattaa kiihdyttää rokotteen sisältämien virusten replikaatiota ja/tai lisätä virusten aiheuttamia haittavaikutuksia, sillä hydroksikarbamidihoido saattaa heikentää elimistön normaaleja puolustusmekanismeja. Eläviä viruksia sisältävän rokotteen antaminen hydroksikarbamidihoidoa saavalle potilaalle voi aiheuttaa vaikeita infektioita. Potilaan rokotevaste saattaa olla yleisesti ottaen heikentynyt. Siklos-hoitoa saavalle potilaalle saa antaa eläviä viruksia sisältäviä rokotteita vain, jos immunisaation hyödyt ovat selvästi mahdollisia vaaroja suuremmat.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Hedelmällisessä iässä olevat naiset/Ehkäisy miehille ja naisille

Hedelmällisessä iässä olevia naisia tulee kehottaa välttämään raskaaksi tulemista

hydroksikarbamidihoidon aikana ja kertomaan hoitavalle lääkärille heti, jos niin käy.

Tehokkaan ehkäisymenetelmän käyttö on erittäin suositeltavaa, jos nainen on hedelmällisessä iässä.

Hydroksikarbamidihoidoa saaville potilaille (miehille ja naisille) tulee kertoa lääkkeen teoriassa aiheuttamista vaaroista sikiölle, ja jos potilas haluaa tulla raskaaksi, hänen tulee lopettaa hoito 3–6 kk ennen raskautta, mikäli se on mahdollista. Riski-hyötysuhde tulee arvioida tapauskohtaisesti ottaen huomioon hydroksikarbamidihoidon vaarat verrattuna verensiirtohoitoon siirtymisen aiheuttamiin vaaroihin.

Raskaus

Eläinkokeissa on havaittu lisääntymistoksisuutta (ks. kohta 5.3). Hydroksikarbamidihoidoa saaville potilaille on selitettävä teoreettiset riskit sikiölle.

Ihmisillä, prospektiivisessä tutkimuksessa, jossa seurattiin 635:tä hydroksikarbamidihoidoa saavaa lisääntymisikäistä naista, raportoitiin 110 raskautta 101:llä naisella, jotka olivat altistuneet hydroksikarbamidille raskauden aikana. Lisäksi 12:n hydroksikarbamidihoidoa saavan miehen kumppani tuli raskaaksi. Useimpien raskauksien (64 %) lopputulos oli elävänä syntynyt lapsi. Näin ollen, perustuen tietoihin rajoitetusta määrästä altistuneita raskauksia, haittavaikutuksia äidille tai sikiölle/vastasyntyneelle ei havaittu.

Johtuen saatavilla olevien tietojen vähäisyydestä, jos raskaana oleva nainen altistuu hydroksikarbamidille tai hydroksikarbamidihoidoa saavan miehen kumppani on raskaana, on harkittava huolellista seurantaa, johon kuuluu riittäviä kliinisiä ja biologisia tutkimuksia sekä ultraäänitutkimuksia.

Imetys

Hydroksikarbamidi erittyy ihmisen rintamaitoon. Imeväiselle voi kehittyä vakavia haittavaikutuksia, joten imetys on keskeytettävä Siklos-hoidon ajaksi.

Hedelmällisyys

Hoito voi vaikuttaa miehen hedelmällisyyteen. Ihmisellä on todettu hyvin yleisesti korjaantuvaa oligo- ja atsoospermiaa, vaikka nämä sairaudet ovat myös yhteydessä perussairauteen.

Urosrotilla todettiin hedelmällisyshäiriöitä (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Siklos-valmisteella on vähäinen vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn. Potilasta tulee kehottaa välttämään ajamista ja koneiden käyttöä, jos hänellä esiintyy Siklos-hoidon aikana huimausta.

4.8 Haittavaikutukset

Yhteenveto turvallisuusprofiilista

Hydroksikarbamidin turvallisuusprofiili sirppisoluanemian hoidossa perustuu klinisiin tutkimuksiin, ja se vahvistettiin pitkäkestoisilla kohorttitutkimuksilla, joihin osallistui 1 903 aikuista ja yli 2-vuotiasta lasta.

Yleisimmin ilmoitettu haittavaikutus on luuydinsuppressio, joka ilmenee useimmiten neutropeniana. Luuydinsuppressio on hydroksikarbamidin annosta rajoittava toksinen vaikutus. Jos suurinta siedettyä annosta ei tarvitse käyttää, ohimenevää luuydintoksisuutta esiintyy yleensä alle 10 %:lla potilaista. Suurinta siedettyä annosta käytettäessä korjaantuvaa luuydinsuppressiota voi kuitenkin esiintyä yli 50 %:lla potilaista. Odotettavissa olevat haittavaikutukset perustuvat hydroksikarbamidin farmakologisiin ominaisuuksiin. Vähitellen tapahtuva annostitus saattaa vähentää näitä vaikutuksia (ks. kohta 4.2).

Sirppisoluanemiaa sairastavilta potilailta saadut kliiniset tiedot eivät ole osoittaneet, että hydroksikarbamidilla olisi maksan ja munuaisten toimintaan kohdistuvia haittavaikutuksia.

Taulukoitu haittavaikutusten yhteenveto

Haittavaikutukset, joiden katsotaan ainakin mahdollisesti voivan liittyä hydroksikarbamidihoidon, on esitetty seuraavassa taulukossa elinjärjestelmän ja esiintymistiheyden mukaisesti. Esiintymistiheydet luokitellaan seuraavasti: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($> 1/100, < 1/10$), melko harvinainen ($> 1/1\ 000, < 1/100$), harvinainen ($> 1/10\ 000, < 1/1\ 000$), hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin). Kunkin yleisyysluokan haittavaikutukset on esitetty niiden vakavuuden mukaisessa järjestyksessä vakavimmasta alkaen :

<i>Hyvän- ja pahanlaatuiset kasvaimet:</i>	
Tuntematon:	Leukemia ja iäkkäillä potilailla ihosyövät
<i>Veri ja imukudos:</i>	
Hyvin yleinen:	Luuydinsuppressio ¹ , ml. neutropenia (< 1,5 x 10 ⁹ /L), retikulosytopenia (< 80 x 10 ⁹ /L), makrosytoosi ²
Yleinen:	Trombosytopenia (< 80 x 10 ⁹ /L), anemia (hemoglobiini < 4,5 g/dl) ³
<i>Hermosto:</i>	
Yleinen:	Päänsärky
Melko harvinainen:	Huimaus
<i>Verisuonisto:</i>	
Tuntematon:	Verenvuoto
<i>Ruoansulatuselimistö:</i>	
Melko harvinainen:	Pahoinvointi
Tuntematon:	Ruoansulatuskanavan häiriöt, oksentelu, ruoansulatuskanavan haavaumat, vakava hypomagnesemia
<i>Maksa ja sappi:</i>	
Harvinainen:	Kohonneet maksaentsyymiarvot
<i>Iho ja ihonalainen kudokset:</i>	
Yleinen:	Ihoreaktiot (esim. suun, kynsien ja ihon pigmenttimuutokset) ja suun limakalvotulehdus
Melko harvinainen:	Ihottuma, kynsien mustuminen, hiustenlähtö
Harvinainen:	Säärihaavat
Hyvin harvinainen :	Systeeminen ja kutaaninen lupus erythematosus
Tuntematon:	Ihon kuivuus
<i>Sukupuolielimet ja rinnat:</i>	
Hyvin yleinen :	Oligospermia , atsoospermia ⁴
Tuntematon:	Amenorrea
<i>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat:</i>	
Tuntematon:	Kuume
<i>Tutkimukset:</i>	
Tuntematon:	Painonnousu ⁵

¹ Verenkuvaa normalisoituu yleensä kahden viikon kuluessa hydroksikarbamidihoidon lopettamisesta.

² Hydroksikarbamidin aiheuttama makrosytoosi ei liity B₁₂-vitamiinin eikä foolihapon pitoisuuksiin.

³ Johtuu useimmiten parvovirusinfektiosta, pernan tai maksan sekvestraatiosta tai munuaisten vajaatoiminnasta.

⁴ Oligospermia ja atsoospermia ovat yleensä korjaantuvia, mutta ne on otettava huomioon, jos miespotilas haluaa saada lapsia (ks. kohta 5.3). Myös perussairaus voi aiheuttaa näitä häiriöitä.

⁵ Saattaa johtua yleistilan paranemisesta.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteiden hyöty-haitta –tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista liitteessä V luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Potilailla, joiden saamat hydroksikarbamidiannokset olivat useita kertoja hoitoannoksia suurempia, on ilmoitettu akuuttia mukokutaanista toksisuutta. Potilailla on ilmoitettu arkuutta, sinipunaista eryteemaa, kämmenten ja jalkapohjien turvotusta, jota seuraa käsien ja jalkojen ihon kesiminen, vaikeaa yleistynyttä ihon hyperpigmentaatiota sekä suutulehdusta.

Sirppisoluanemiaa sairastavilla potilailla hydroksikarbamidin yliannostuksissa, joissa annostus on ylitetty 2–10-kertaisesti (enintään 8,57 kertaa suositeltu enimmäisannos, 35 mg/kg/vrk), on

yksittäistapauksissa ilmoitettu vaikeaa luuydinsuppressiota. Potilaan verenkuva on syytä seurata useiden viikkojen ajan yliannostuksen jälkeen, sillä arvojen normalisoituminen saattaa viivästyä.

Yliannostuksen hoitona on mahahuuhtelu. Sen jälkeen potilaalle annetaan oireenmukaista hoitoa ja seurataan luuytimen toimintaa.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Solunsalpaajat, muut syöpälääkkeet, ATC-koodi: L01XX05.

Vaikutusmekanismi

Kaikkia hydroksikarbamidin vaikutusmekanismeja ei tunneta täysin. Aine vaikuttaa muun muassa suurentamalla sirppisoluanemiaa sairastavien potilaiden fetaalihemoglobiiniarvoja (HbF). HbF häiritsee HbS:n polymerisaatiota ja estää siten punasolun sirppiytymistä sekä vähentää näin vaso-okklusiota ja hemolyyysiä. HbF-arvot suurenevät kaikissa kliinisissä tutkimuksissa merkitsevässä määrin hydroksikarbamidihoidon jälkeen verrattuna lähtötilanteeseen.

Hydroksikarbamidin on äskettäin osoitettu vaikuttavan typpioksidin tuotantoon. Tämä viittaa siihen, että typpioksidi stimuloi syklisen guanosiinimonofosfaatin (cGMP) tuotantoa, mikä puolestaan aktivoi tietyn proteiinikinaasin ja kiihdyttää HbF:n tuotantoa. Hydroksikarbamidin muita tunnettuja farmakologisia vaikutuksia, jotka saattavat osaltaan selittää sen edullisia vaikutuksia sirppisoluanemian hoidossa, ovat neutrofiilien väheneminen, punasolujen vesipitoisuuden nousu, sirppiytyneiden punasolujen muovattavuuden paraneminen sekä muutokset punasolujen kyvyssä tarttua endoteeliin.

Hydroksikarbamidi on myös DNA-synteesin välitön estäjä, sillä se estää ribonukleotidireduktaasia mutta ei häiritse ribonukleinihapon eikä proteiinien synteesiä.

Farmakodynaamiset vaikutukset

Kriisien esiintymistiheyden laskun ja HbF-arvon nousun välillä olleen epäselvän yhteyden lisäksi hydroksikarbamidin sytoreduktiivisella vaikutuksella, etenkin neutrofiilien vähenemisellä, oli voimakkain yhteys kriisien esiintyvyyden vähenemiseen.

Kliininen teho ja turvallisuus

Lähes kaikissa sirppisoluanemiaa koskeneissa kliinisissä tutkimuksissa hydroksikarbamidi vähensi verisuonitukosten esiintyvyyttä 66–80 % sekä lapsilla että aikuisilla. Myös hoitoryhmäpotilaiden tarvitsemien sairaalajaksojen ja sairaalapäivien määrät vähenivät samassa määrin. Useissa tutkimuksissa myös akuuttien keuhkokriisien vuosittainen esiintyvyys laski 25–33 % hydroksikarbamidihoidon aikana. Akuutti keuhkokriisi on sirppisoluanemiaan liittyvä yleinen hengenvaarallinen komplikaatio. Tyypillisiä oireita ovat rintakipu, kuume tai hengenahdistus ja rintakehän röntgenkuvauksessa näkyvät tuoret infiltraatit. Kliinisen tehon todettiin pysyvän hyvänä potilailta, joiden hydroksikarbamidihoidoa jatkettiin yli 8 vuoden ajan.

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Suun kautta otettu 20 mg/kg:n hydroksikarbamidiannos imeytyy nopeasti. Huippupitoisuus plasmassa on noin 30 mg/L, ja se saavutetaan sirppisoluanemiaa sairastavilla lapsilla 0,75 tunnin kuluttua ja aikuisilla 1,2 tunnin kuluttua. Kokonaisaltistus lääkkeenantoa seuraavien 24 tunnin aikana on lapsilla ja nuorilla 124 mg*h/L ja aikuisilla 135 mg*h/L. Suun kautta otetun hydroksikarbamidin biologinen hyötöyosuus on lähes 100 %, kun sitä on arvioitu muissa käyttöaiheissa kuin sirppisoluanemiassa.

Jakautuminen

Hydroksikarbamidi jakautuu ihmisen elimistössä nopeasti aivo-selkäydinnesteeseen, peritoneaalinnesteeseen ja askitesnesteeseen. Se konsentroituu leukosyytteihin ja erytrosyytteihin. Hydroksikarbamidin jakautumistilavuuden arvioidaan olevan melko lähellä elimistön kokonaisvesimäärää. Biologiseen hyötyosuuteen suhteutettu vakaan tilan jakautumistilavuus on sirppisoluanemiaa sairastavilla potilailla 0,57 L/kg (lapsilla noin 72 L ja aikuisilla noin 90 L). Ei tiedetä, miten voimakkaasti hydroksikarbamidi sitoutuu proteiineihin.

Biotransformaatio

Hydroksikarbamidin biotransformaatioreittejä ja metaboliitteja ei vielä tunneta täysin. Urea on yksi hydroksikarbamidin metaboliiteista.

Hydroksikarbamidi (pitoisuuksina 30, 100 tai 300 µM) ei metaboloidu ihmisen maksan mikrosomien sytokromi P450 -entsyymien vaikutuksesta *in vitro*. Pitoisuuksina 10–300 µM hydroksikarbamidi ei stimuloi rekombinantin ihmisen P-glykoproteiinin (PGP) ATPaasi-aktiviteettia *in vitro*, mikä viittaa siihen, ettei hydroksikarbamidi ole PGP:n substraatti. Yhteisvaikutuksia ei siis ole odotettavissa, jos samanaikaisesti käytetään sytokromi P450 -entsyymien tai P-glykoproteiinin substraatteja.

Eliminaatio

Sirppisoluanemiaa sairastavilla aikuispotilailla tehdyssä toistuvien annosten tutkimuksessa noin 60 % hydroksikarbamidiannoksesta erittyi vakaassa tilassa virtsaan. Aikuisilla biologiseen hyötyosuuteen suhteutettu kokonaispuhdistuma oli 9,89 L/h (0,16 L/h/kg), josta munuaispuhdistuman osuus oli 5,64 L/h ja muiden eliminaatioreittien osuus 4,25 L/h. Lapsipotilaiden vastaava kokonaispuhdistuma oli 7,25 L/h (0,20 L/h/kg), josta munuaispuhdistuman osuus oli 2,91 L/h ja muiden eliminaatioreittien osuus 4,34 L/h.

Sirppisoluanemiaa sairastavilla aikuisilla keskimäärin 62 % hydroksikarbamidiannoksesta erittyi kumulatiivisesti virtsaan 8 tunnin kuluessa annostelusta, mikä on enemmän kuin syöpäpotilailla (35 – 40 %). Sirppisoluanemiaa sairastavilla potilailla hydroksikarbamidin eliminaation puoliintumisaika oli noin 6–7 tuntia eli pidempi kuin muissa käyttöaiheissa.

Ikä, sukupuoli, rotu

Ikään (lapsipotilaita lukuun ottamatta), sukupuoleen tai rotuun liittyvistä farmakokinetiikan eroista ei ole tietoa.

Lapset

AUC-arvona mitattu vakaan tilan systeeminen hydroksikarbamidialtistus oli sirppisoluanemiaa sairastavilla lapsipotilailla samaa luokkaa kuin aikuispotilailla. Sekä lääkeaineen huippupitoisuudet plasmassa että potilaan painoon suhteutettu näennäinen jakautumistilavuus olivat eri ikäryhmissä hyvin vertailukelpoisia. Lapsilla huippupitoisuuksien saavuttaminen kesti kauemmin kuin aikuisilla, ja annoksesta erittyi prosentuaalisesti suurempi osuus virtsaan. Lapsipotilailla puoliintumisaika oli hieman pidempi ja painoon suhteutettu kokonaispuhdistuma hieman suurempi kuin aikuispotilailla (ks. kohta 4.2).

Munuaisten vajaatoiminta

Hydroksikarbamidi eliminoituu erittymällä virtsaan, joten Siklos-annoksen pienentämistä tulee harkita, jos potilaalla on munuaisten vajaatoiminta. Sirppisoluanemiaa sairastavilla aikuispotilailla tehdyssä avoimessa kerta-annostutkimuksessa (*Yan JH et al, 2005*) arvioitiin munuaistoiminnan vaikutusta hydroksikarbamidin farmakokinetiikkaan. Potilaat, joiden munuaistoiminta oli normaali (kreatiniinipuhdistuma > 80 ml/min) tai joilla oli lievä (kreatiniinipuhdistuma 60–80 ml/min), kohtalainen (kreatiniinipuhdistuma 30–60 ml/min) tai vaikea (kreatiniinipuhdistuma < 30 ml/min) munuaisten vajaatoiminta, saivat 15 mg/kg:n kerta-annoksen hydroksikarbamidia 200 mg:n, 300 mg:n tai 400 mg:n kapselina. Potilailla, joiden kreatiniinipuhdistuma oli alle 60 ml/min tai joilla oli loppuvaiheen munuaissairaus, keskimääräinen hydroksikarbamidialtistus oli noin 64 % suurempi kuin potilailla, joiden munuaistoiminta oli normaali. Jatkotutkimuksessa todettiin, että potilailla, joiden kreatiniinipuhdistuma oli < 60 ml/min, AUC-arvo oli noin 51 % suurempi kuin potilailla, joiden kreatiniinipuhdistuma oli ≥ 60 ml/min. Hydroksikarbamidiannoksen pienentäminen 50 %:lla voi siis olla aiheellista, jos potilaan kreatiniinipuhdistuma on ≤ 60 ml/min. Hemodialyysi pienensi hydroksikarbamidialtistusta 33 % (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

Näiden potilaiden veriparametreja on syytä seurata tarkasti.

Maksan vajaatoiminta

Saatavana olevien tietojen perusteella maksan vajaatoimintapotilaiden annostus ei vaadi erityisiä ohjeita, mutta turvallisuussyistä Siklos-hoito on vasta-aiheista, jos potilaalla on vaikea maksan vajaatoiminta (ks. kohta 4.3) Maksan vajaatoimintapotilaiden veriparametreja on syytä seurata tarkasti.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Prekliinisissä toksisuustutkimuksissa havaituista vaikutuksista yleisimpiä olivat luuydinsuppressio, imukudoksen atrofia sekä ohut- ja paksusuolen epiteelin degeneratiiviset muutokset. Joillakin eläinlajeilla todettiin kardiovaskulaarisia vaikutuksia ja hematologisia muutoksia. Rotalla esiintyi myös kivesatrofiaa ja spermatogeneesin vähenemistä. Koiralla todettiin korjaantuvaa spermatogeneesin keskeytymistä.

Hydroksikarbamidi on osoittautunut monissa testijärjestelmissä kiistattomasti genotoksiseksi. Tavanomaisia pitkäaikaistutkimuksia hydroksikarbamidin mahdollisen karsinogeenisuuden selvittämiseksi ei ole tehty. Hydroksikarbamidin oletetaan kuitenkin olevan karsinogeeninen monilla eri lajeilla.

Hydroksikarbamidi läpäisee istukan. Sen on myös osoitettu olevan voimakkaasti teratogeeninen ja alkiotoksinen monissa eläinmalleissa ihmisen hoitoannosta vastaavilla tai sitä pienemmillä annoksilla. Teratogeenisuus ilmeni kalloluiden luutumishäiriöinä, silmäkuoppien puuttumisena, hydrokefaliana, sikiön rintalastan segmenttien kaksijakoisuutena ja lannenikamapuutoksina. Alkiotoksisuus ilmeni sikiön elinkelpoisuuden heikkenemisenä, elävänä syntyneiden poikasten määrän vähenemisenä ja kehityshäiriöinä. Kun urosrotille annettiin hydroksikarbamidia annoksena 60 mg/kg/vrk (noin kaksi kertaa ihmiselle suositellun enimmäisannoksen suuruinen annos), seurauksena oli kivesatrofiaa, spermatogeneesin vähenemistä ja urosrottien siitoskyvyn merkitsevää heikkenemistä.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Natriumstearyyli-fumaraatti
Silikonoitu mikrokiteinen selluloosa
Emäksinen butyloitu metakrylaattikopolymeeri

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto-aika

3 vuotta.

Käytön aikana

Käyttämättömät, rikutut tabletit on pantava takaisin purkkiin ja käytettävä kolmen kuukauden kuluessa.

6.4 Säilytys

Säilytä alle 30 °C.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko

Suurtiheysisestä polyeteenistä (HDPE) valmistettu purkki, jossa on polypropeeninen turvasuljin, jossa on kuivausainekapseli.

Siklos 100 mg tabletti, kalvopäällysteinen

Pakkauskoot: 60, 90 tai 120 tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

Siklos 1000 mg tabletti, kalvopäällysteinen

Pakkauskoot: 30 tablettia.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Siklos-lääkevalmisteen käsittely vaatii varovaisuutta. Henkilöiden, joille ei ole määrätty Siklos-hoitoa, on vältettävä hydroksikarbamidin käsittelyä. Tämä koskee etenkin raskaana olevia naisia.

Siklosia käsittelevien henkilöiden on pestävä kädet sekä ennen tablettien käsittelyä että sen jälkeen.

Käyttämätön valmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

Jos lääkärin määräämä annostus edellyttää tabletin puolittamista tai sen jakamista neljänneksiin, tämän tulee tapahtua niin, että lääkeainetta ei pääse elintarvikkeisiin. Jos tabletista irtoaa jakamisen yhteydessä jauhetta, se pyyhitään kostealla kertakäyttöliinalla, joka hävitetään käytön jälkeen.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Addmedica

37 rue de Caumartin

75009 Pariisi

Ranska

Puhelinnumero: +33 1 72 69 01 86

Faksi: +33 1 73 72 94 13

Sähköposti: contact@addmedica.com

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

Siklos 100 mg tabletti, kalvopäällysteinen

EU/1/07/397/002

EU/1/07/397/003

EU/1/07/397/004

Siklos 1000 mg tabletti, kalvopäällysteinen

EU/1/07/397/001

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 29/06/2007

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 24/04/2017

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston kotisivuilta

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