

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Siklos 100 mg filmdrasjert tablett
Siklos 1 000 mg filmdrasjert tablett

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Siklos 100 mg filmdrasjert tablett

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 100 mg hydroksykarbamid.

Siklos 1 000 mg filmdrasjert tablett

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 1 000 mg hydroksykarbamid.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett, filmdrasjert (tablett).

Siklos 100 mg filmdrasjert tablett

Off-white, avlang filmdrasjert tablett med delestrek på begge sider.

Tabletten kan deles i to like doser. Hver halvdel av tabletten er preget med "H" på én side.

Siklos 1 000 mg filmdrasjert tablett

Off-white, kapselformet, filmdrasjert tablett med tre delestreker på begge sider.

Tabletten kan deles i fire like doser. Hver kvart tablett har en gravert "T" på én side.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Siklos er indisert til forebygging av tilbakevendende smertefulle vasookklusive kriser, inkludert akutte brystlidelser hos voksne, ungdom og barn eldre enn 2 år som lider av symptomatisk sigdcellesykdom (se pkt. 5.1).

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Behandling med Siklos skal startes av lege med erfaring fra behandling av pasienter med sigdcellesykdom.

Dosering

Voksne, ungdom og barn eldre enn 2 år

Doseringen skal baseres på pasientens kroppsvekt.

Startdosen med hydroksykarbamid er 15 mg/kg kroppsvekt, og den vanlige dosen ligger på mellom 15 og 30 mg/kg kroppsvekt/dag.

Så lenge pasienten responderer på behandling enten klinisk eller hematologisk (for eksempel økning i hemoglobin F (HbF), MCV (Mean Corpuscular Volume), reduksjon i nøytrofil verdi), skal doseringen av Siklos opprettholdes.

For tilfeller uten respons (tilbakevendende kriser eller manglende reduksjon i antall kriser) kan den daglige dosen økes i trinn på 2,5 til 5 mg/kg kroppsvekt/dag ved bruk av den mest anvendelige styrken.

I unntakstilfeller kan en maksimal dose på 35 mg/kg kroppsvekt/dag forsvares under nøye hematologisk overvåking (se pkt. 4.4).

Dersom en pasient fortsatt ikke responderer på maksimal dose av hydroksykarbamid (35 mg/kg kroppsvekt/dag) gitt over tre til seks måneder, bør det vurderes å avbryte behandlingen med Siklos permanent.

Hvis blodverdiene er innenfor toksiske verdier, skal behandling med Siklos avbrytes midlertidig til blodverdiene gjenopprettes. Hematologisk gjenoppretting skjer vanligvis i løpet av to uker.

Behandlingen kan deretter gjenopptas med redusert dosering. Senere kan doseringen av Siklos økes under nøye hematologisk overvåking. En dose som gir hematologisk toksisitet, skal ikke prøves mer enn to ganger.

De toksiske verdiene gjenspeiles ved følgende blodprøveresultater:

Nøytrofiler	< 1500/mm ³
Trombocytter	< 80 000/mm ³
Hemoglobin	< 4,5 g/dl
Retikulocytter	< 80 000/mm ³ hvis hemoglobinkonsentrasjonen er < 9 g/dl

Data fra langvarig og kontinuerlig behandling med hydroksykarbamid hos pasienter med sigdcellesykdom finnes for barn og ungdom, med en oppfølging på 12 år hos barn og ungdom og over 13 år hos voksne. Det er foreløpig ukjent hvor lenge pasienter skal behandles med Siklos. Det er foreskrevende lege som har ansvaret for behandlingens varighet, og den skal baseres på den kliniske og hematologiske statusen til hver pasient.

Spesielle populasjoner

Barn under 2 år

Sikkerhet og effekt av hydroksykarbamid hos barn fra fødselen til 2 år har ennå ikke blitt fastslått. Begrensede data antyder at 20 mg/kg/d reduserte smertefulle episoder og var sikre hos barn under 2 år, men sikkerheten for langvarig behandling er enda ikke fastslått. Derfor kan ingen doseringsanbefalinger gis.

Nedsatt nyrefunksjon

Ettersom renal utskillelse er hovedelimineringsveien, skal en doseringsreduksjon av Siklos vurderes for pasienter med nedsatt nyrefunksjon. Hos pasienter med en kreatininclearance ≤ 60 ml/min skal den første dosen med Siklos reduseres med 50 %. Nøye overvåking av blodparametere anbefales for slike pasienter. Siklos skal ikke administreres til pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance < 30 ml/min) (se pkt. 4.3, 4.4 og 5.2).

Nedsatt leverfunksjon

Det finnes ingen data som støtter opp under konkrete doseringsjusteringer hos pasienter med nedsatt leverfunksjon. Nøye overvåking av blodparametere anbefales for slike pasienter. På grunn av sikkerhetshensyn er Siklos kontraindisert hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.3 og 4.4).

Administrasjonsmåte

Avhengig av den individuelle foreskrevne dosen, bør tablettene, eller halve eller en firedel av tablettene tas én gang daglig, helst om morgenen før frokost og med et glass vann eller en veldig liten mengde mat.

Pasienter som ikke klarer å svelge tablettene kan smuldre opp tablettene **umiddelbart før bruk** i litt vann i en teskje. Tilsetting av en dråpe sirup eller blanding med mat kan maskere den mulige bitre smaken.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene.

Alvorlig nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh klasse C).

Alvorlig nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance < 30 ml/min).

Toksiske verdier for myelosuppresjon er beskrevet under pkt. 4.2.

Amming (se pkt. 4.6).

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Beinmargsdepresjon

Behandling med Siklos krever nøye klinisk overvåking. Pasientens hematologiske status samt nyre- og leverfunksjoner må undersøkes før, og gjentatte ganger under behandlingen. Under behandlingen med Siklos må blodverdiene undersøkes én gang i måneden ved behandlingsoppstart (det vil si de første to månedene) og dersom den daglige dosen av hydroksykarbamid er opptil 35 mg/kg kroppsvekt. For pasienter som er stabile på lavere dosering, skal blodverdiene undersøkes annenhver måned.

Behandling med Siklos skal avbrytes hvis benmargsfunksjonen blir betydelig redusert. Nøytropeni er vanligvis den første og mest vanlige manifestasjonen av hematologisk suppresjon. Trombocytopeni og anemi forekommer sjeldnere, og er vanlig observert med foregående nøytropeni. Full bedring etter myelosuppresjon skjer vanligvis raskt når behandlingen avbrytes. Behandling med Siklos kan deretter gjenopptas med en noe lavere dosering (se pkt. 4.2).

Nedsatt nyre- og leverfunksjon

Siklos skal brukes med forsiktighet hos pasienter med lett til moderat nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 4.2).

Da det kun finnes begrensede data tilgjengelig hos pasienter med lett til moderat nedsatt leverfunksjon, bør Siklos brukes med forsiktighet (se pkt. 4.2).

Leggsår og kutane vaskulittoksisiteter

Siklos skal brukes med forsiktighet hos pasienter med leggsår. Leggsår er en vanlig komplikasjon ved sigdcellesykdom, men er også rapportert hos pasienter som behandles med hydroksykarbamid. Det er rapportert om kutan vaskulittoksisitet, inkludert vaskulitiske sårddannelser og koldbrann, hos pasienter med myeloproliferative sykdommer under behandling med hydroksykarbamid. Slik vaskulittoksisitet ble som oftest rapportert hos pasienter som tidligere har fått eller som for tiden får behandling med interferon. På grunn av de potensielt alvorlige kliniske følgene som kutane vaskulitiske sår kan få hos pasienter med myeloproliferativ sykdom, skal behandling med hydroksykarbamid avbrytes og/eller dosering reduseres hvis det oppstår kutane vaskulitiske sårddannelser. I sjeldne tilfeller er sår forårsaket av leukocytoklastisk vaskulitt.

Makrocytose

Hydroksykarbamid forårsaker makrocytose som kan skjule mulig utvikling av mangel på folinsyre og vitamin B₁₂. Profylaktisk administrasjon av folinsyre anbefales.

Karsinogenitet

Hydroksykarbamid er udiskutabelt gentoksisisk i en lang rekke testsystemer. Hydroksykarbamid antas å være et karsinogen i flere forskjellige arter. Hos pasienter som får langvarig behandling med hydroksykarbamid mot myeloproliferative sykdommer er det rapportert om sekundær leukemi. Det er ikke kjent om denne leukemogene effekten er sekundær til hydroksykarbamid eller er knyttet til pasientens underliggende sykdom. Hudkreft er også rapportert hos pasienter som får langvarig behandling med hydroksykarbamid.

Sikker administrering og overvåkning

Pasienter og/eller foreldre eller juridisk ansvarlig person må kunne følge anvisninger med hensyn til administrasjon av dette legemidlet, overvåking og omsorg.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Ingen interaksjonsstudier er blitt utført med hydroksykarbamid.

Det er rapportert om potensielt dødelig pankreatitt og hepatotoksisitet, og alvorlig perifer nevropati hos HIV-infiserte pasienter som fikk hydroksykarbamid i kombinasjon med førstegenerasjons antiretrovirale legemidler, spesielt didanosin pluss stavudin. Pasienter behandlet med hydroksykarbamid i kombinasjon med didanosin, stavudin og indinavir viste en gjennomsnittlig nedgang i CD4-celler på omkring 100/mm³.

Samtidig bruk av hydroksykarbamid og andre myelosuppressive legemidler eller strålebehandling kan gi økt benmargssuppresjon, gastrointestinale forstyrrelser eller mukositt. Et erytem forårsaket av strålebehandling kan forverres av hydroksykarbamid.

Samtidig bruk av hydroksykarbamid med levende virusvaksine kan øke replikasjon av vaksinevirus og/eller bivirkninger av vaksinevirus, fordi normale forsvarsmekanismer kan svekkes ved behandling med hydroksykarbamid. Vaksinasjon med en levende vaksine hos en pasient som tar hydroksykarbamid kan føre til alvorlige infeksjoner. Generelt sett kan pasientens antistoffrespons på vaksiner bli redusert. Behandling med Siklos og samtidig immunisering med levende virusvaksiner skal bare gjennomføres hvis nytten helt klart oppveier potensiell risiko.

Interferens med systemer for kontinuerlig glukosemåling

Hydroksykarbamid kan gi feilaktig økning av sensorglukoseverdier fra visse systemer for kontinuerlig glukosemåling (CGM) og kan føre til hypoglykemi hvis sensorglukoseverdiene brukes til å dosere insulin.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Fertile kvinner/Prevensjonsmidler for kvinner og menn

Fertile kvinner som får hydroksykarbamid bør anbefales å unngå graviditet, og må straks informere behandlende lege dersom graviditet likevel skulle inntreffe.

Det er sterkt anbefalt å bruke en sikker prevensjonsmetode hos fertile kvinner.

Pasienter (kvinner og menn) som får hydroksykarbamid og som ønsker å bli gravide, bør om mulig stoppe behandlingen 3 til 6 måneder før graviditet. Risiko/nytte-vurderinger skal gjøres på individuelt grunnlag hvor risikoen ved behandling med hydroksykarbamid vurderes mot overgang til et blodoverføringsprogram.

Graviditet

Dyrestudier har vist reproduksjonstoksiske effekter (se pkt. 5.3). Pasienter som får hydroksykarbamid bør gjøres oppmerksomme på risikoen for fosteret.

Det er begrenset mengde data på bruk av hydroksykarbamid hos gravide kvinner. Siklos er ikke anbefalt under graviditet.

Pasienten skal instrueres til å ta kontakt med lege umiddelbart i tilfelle en mistenkt graviditet.

Amming

Hydroksykarbamid utskilles i morsmelk hos mennesker. På grunn av risikoen for alvorlige bivirkninger hos spedbarn må amming avbrytes under behandling med Siklos.

Fertilitet

Fertilitet hos menn kan bli påvirket av behandling. Svært hyppige tilfeller av reversibel oligospermi eller azospermi har blitt observert hos mennesker, selv om disse lidelsene også er assosiert med den underliggende sykdommen. Nedsatt fertilitet ble observert hos hannrotter (se pkt. 5.3).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Siklos har liten påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Pasienten bør unngå å kjøre bil og bruke maskiner hvis vedkommende opplever svimmelhet under behandlingen med Siklos.

4.8 Bivirkninger

Oppsummering av sikkerhetsprofilen

Sikkerhetsprofilen til hydroksykarbamid i sigdcellesykdom ble fastsatt fra kliniske studier og bekreftet med langsiktige kohortstudier, inkludert opptil 1 903 voksne og barn eldre enn 2 år.

Den vanligst rapporterte bivirkningen er myelosuppresjon med nøytropeni som den vanligste manifestasjonen. Benmargssuppresjon er den dosebegrensende toksiske effekten av hydroksykarbamid. Når maksimal tolerert dose ikke er nådd vil transient myelotoksisitet vanligvis oppstå hos færre enn 10 % av pasientene, mens over 50 % av pasientene kan oppleve reversibel benmargssuppresjon ved maksimal tolerert dose. Disse bivirkningene er forventet basert på farmakologien til hydroksykarbamid. Gradvis dosetitrering kan bidra til å redusere disse bivirkningene (se pkt. 4.2).

Kliniske data fra pasienter med sigdcellesykdom antyder at hydroksykarbamid ikke gir bivirkninger på lever- og nyrefunksjon.

Bivirkningstabell

Bivirkningene som er vurdert å ha en mulig sammenheng med behandlingen, er oppført nedenfor etter systemorganklasse og absolutt frekvens. Frekvens er definert som svært vanlige bivirkninger (> 1/10), vanlige (> 1/100 til < 1/10), mindre vanlige (> 1/1 000 til < 1/100), sjeldne (> 1/10 000 til < 1/1 000), svært sjeldne (< 1/10 000), ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data). Innenfor hver frekvensgruppe er bivirkningene presentert etter synkende alvorlighetsgrad.

<i>Godartede, ondartede og uspesifiserte svulster</i>	
Ikke kjent:	Leukemi og, hos eldre pasienter, hudkreft
<i>Sykdommer i blod og lymfatiske organer:</i>	
Svært vanlige:	Benmargssuppresjon ¹ , inkludert nøytropeni (< 1,5 x 10 ⁹ /l), retikulocytopeni (< 80 x 10 ⁹ /l), makrocytose ²
Vanlige:	Trombocytopeni (< 80 x 10 ⁹ /l), anemi (hemoglobin < 4,5 g/dl) ³
<i>Nevrologiske sykdommer:</i>	
Vanlige:	Hodepine
Mindre vanlige:	Svimmelhet
<i>Karsykdommer:</i>	
Ikke kjent:	Blødning
<i>Gastrointestinale sykdommer:</i>	
Mindre vanlige:	Kvalme
Ikke kjent:	Gastrointestinale forstyrrelser, oppkast, gastrointestinale sår, alvorlig hypomagnesemi
<i>Sykdommer i lever og galleveier</i>	
Sjeldne:	Forhøyede leverenzymverdier
<i>Hud- og underhudssykdommer:</i>	
Vanlige:	Hudreaksjoner (for eksempel pigmentering oralt og i hud og negler) og oral mukositt
Mindre vanlige:	Utslett, melanonyki, alopesi
Sjeldne:	Leggsår
Svært vanlig :	Systemisk og kutan lupus erythematosus
Ikke kjent:	Tørr hud
<i>Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer:</i>	
Svært vanlige :	Oligospermi , azospermi ⁴
Ikke kjent:	Amenoré
<i>Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet:</i>	
Ikke kjent:	Feber
<i>Undersøkelser:</i>	
Ikke kjent:	Vektøkning ⁵

¹ Hematologisk gjenoppretting skjer vanligvis i løpet av to uker etter avsluttet bruk av hydroksykarbamid.

² Makrocytosen som forårsakes av hydroksykarbamid er ikke vitamin B₁₂- eller folinsyreavhengig.

³ Skyldes i hovedsak en infeksjon med parvovirus, miltsekvestrering eller hepatisk sekvestrering, nedsatt nyrefunksjon.

⁴ Oligospermi og azospermi er generelt sett reversible tilstander, men må tas med i betraktningen når pasienten ønsker å bli far (se pkt. 5.3). Disse sykdommene er også forbundet med den underliggende sykdommen.

⁵ Vektøkning kan være en effekt av forbedrede generelle forhold.

Pediatrik populasjon

Hypighet, type og alvorlighetsgrad av bivirkninger hos barn er generelt lik som hos voksne. Data etter markedsføring fra en observasjonsstudie med Siklos® (Escort HU) på et stort sett med pasienter (n = 1 906) med sigdcellesykdom viste at pasienter i alderen 2 til 10 år hadde høyere risiko for nøytropeni og lavere risiko for tørr hud, alopesi, hodepine og anemi. Pasienter i alderen 10 til 18 år hadde lavere risiko for tørr hud, hudsår, alopesi, vektøkning og anemi sammenlignet med voksne.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](#).

4.9 Overdosering

Akutt mukokutan toksisitet er rapportert hos pasienter som får hydroksykarbamid med doseringer flere ganger høyere enn den terapeutiske dosen. Ømhet, fiolett erytem, ødemer på håndflater og fotsåler etterfulgt av flassing på hender og føtter, alvorlig generalisert hyperpigmentering av huden og stomatitt er observert.

Hos pasienter med sigdcellesykdom ble det rapportert om alvorlig beinmargsdepresjon i enkelte tilfeller med overdosering av hydroksykarbamid mellom 2 og 10 ganger foreskrevet dose (opptil 8,57 ganger maksimal anbefalt dosering på 35 mg/kg k.v./dag). Det anbefales at blodverdier overvåkes i flere uker etter overdosering da det kan ta lengre tid å oppnå full bedring.

Behandling av overdosering består av ventrikkeltømming etterfulgt av symptomatisk behandling og kontroll av beinmargsfunksjonen.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Antineoplastiske midler, andre antineoplastiske midler, ATC-kode: L01X X05

Virkningsmekanisme

Alle virkningsmekanismene til hydroksykarbamid er ikke fullt ut kartlagt. Én av virkningsmekanismene er økning i konsentrasjonene av føtalt hemoglobin (HbF) hos pasienter med sigdcellesykdom. HbF påvirker polymerisering av HbS og hindrer dermed sigdformingen av røde blodceller og reduserer i sin tur vasokklusjon og hemolyse. I alle kliniske studier var det en betydelig økning i HbF fra referanseverdien etter bruk av hydroksykarbamid. Økt HbF øker også overlevelse av røde blodlegemer og totalt hemoglobinnivå og reduserer dermed anemi hos disse pasientene.

Det har vist seg at hydroksykarbamid er forbundet med generering av nitrogenoksid, noe som tyder på at nitrogenoksid stimulerer produksjonen av syklisk guanosinmonofosfat (cGMP), som så aktiverer en proteinkinase og øker produksjonen av HbF. Andre kjente farmakologiske effekter av hydroksykarbamid som kan bidra til den fordelaktige virkningen for pasienter med sigdcellesykdom, inkluderer reduksjon i nøytrofiler, økning av vanninnhold i røde blodceller, økt deformabilitet av sigdceller og endret adhesjon av røde blodceller til endotelium.

I tillegg forårsaker hydroksykarbamid en umiddelbar hemming av DNA-syntesen ved å fungere som en hemmer for ribonukleotidreduktase uten å påvirke syntesen av ribonukleinsyre eller protein.

Farmakodynamiske effekter

I tillegg til den uregelmessige forbindelsen mellom redusert krisefrekvens og økningen i HbF, var det den cytoreduktive virkningen av hydroksykarbamid, spesielt reduksjon i nøytrofiler, som var faktoren som hadde sterkest forbindelse med reduksjonen i krisefrekvens.

Klinisk effekt og sikkerhet

I nesten alle kliniske studier som er utført på sigdcellesykdom, førte hydroksykarbamid til en reduksjon i frekvensen av vasookklusive kriser med 40 til 80 % hos barn og voksne. Samme reduksjon ble observert for antallet sykehusinnleggelses og dager på sykehus i de behandlede gruppene. Den årlige frekvensen av akutte brystlidelser ble også redusert med 25 til 68 % med hydroksykarbamid i flere studier. Akutt brystsyndrom er en hyppig forekommende, livstruende komplikasjon forbundet med sigdcellesykdom, og den kjennetegnes ved brystmerter eller feber eller dyspné med nyoppståtte infiltrater på røntgenbilder av bryst.

Det ble påvist vedvarende klinisk fordel for pasienter som opprettholdt behandling med hydroksykarbamid i mer enn åtte år.

Hos 1 906 pasienter inkludert i kohortstudien ESCORT HU, etter tolv og tjuetru måneders behandling med hydroksykarbamid og sammenlignet med baseline, ble det observert en signifikant økning av Hb-

nivået (+1,4 g/dl og 1,5 g/dl) og prosentandel av HbF (+14,65% og 15%). Parallelt etter ett år med behandling var det en signifikant reduksjon i antall smertefulle kriser som varte >48 t (-40 % hos barn og -50% hos voksne), episoder med ACS (-68% hos barn og -57% i voksne), og sykehusinnleggelses (-44% hos barn og -45% hos voksne) og prosentandelen av pasienter som trengte blodoverføring gikk ned med 50%. Sikkerhetsprofilen for hydroksykarbamid gjeldende voksne og barn observert i ESCORT-HU samsvarer med tidligere publiserte data uten noen ny risiko (Montalembert 2021).

Pediatrik populasjon

I NOHARM-studien (Opoka 2017) ble barn i en gjennomsnittsalder på 2,2 år (fra 1 til 3,99 år) randomisert til enten hydroksykarbamid (n= 104) eller placebo (n = 104). Behandlingen ble gitt én gang om dagen ved $20 \pm 2,5$ mg/kg i 12 måneder. Et sammensatt SCD-relatert klinisk utfall (vaso-okklusiv smertefull krise, daktylitt, akutte brystlidelser, miltsekvensering eller blodoverføring) opptrådte sjeldnere med hydroksyurea (45%) enn med placebo (69%, $p=0,001$). Når det gjelder risikoen for økt infeksjon hos barn med legemiddelindusert nøytropeni, viste den seg å være minimal i NOHARM og det var ingen stor forskjell mellom behandling med hydroksyurea versus placebo.

På slutten av NOHARM-studien ble barn registrert i NOHARM-forlengelsesstudien (John 2020), tilfeldig tildelt i et 1:1-forhold enten for å motta hydroksykarbamid i en fast standarddose (gjennomsnittlig [\pm SD], 20 ± 5 mg per kilogram per dag) eller for å eskalere hydroksykarbamid-behandlingen til maksimal tolerert dose. 187 barn ble randomisert: 94 (alder $4,6 \pm 1,0$) i fastdosegruppen ($19,2 \pm 1,8$ mg/kg/d) og 93 (alder $4,8 \pm 0,9$) i dose-eskaleringsgruppen ($29,5 \pm 3,6$ mg/kg/d). Etter 18 måneder ble det påvist en økning i Hb-nivået ($+0,3$ g/dl) og % HbF (+8%) i eskaleringsgruppen.

Kliniske bivirkninger av hvilken som helst grad var hyppigere i fastdosegruppen, inkludert alle sigdcelle-relaterte hendelser (245 vs 105) og spesifikke hendelser: vaso-okklusiv smertekrise (200 vs 86) og akutt brystsyndrom eller lungebetennelse (30 vs 8). Antallet medisinske intervensjoner var også færre i dose-eskaleringsgruppen enn i fastdosegruppen, både gjeldende blodoverføringer (34 vs. 116) og sykehusinnleggelses (19 vs. 90).

Hos spedbarn med SS/Sb0 i alderen 9–23 måneder, var det en reduksjon i smerteepisoder (-52%, 177 hendelser vs 375), daktylitt (-80%, 24 vs 123), akutt brystsyndrom (8 vs 27) og sykehusinnleggelses (-28%, 232 vs 324) ble innrapportert med henholdsvis hydroksykarbamid (n=96) sammenlignet med placebo (n=97) i den randomiserte kontrollerte Baby Hug-studien. Hos 25 pasienter behandlet i 1 år i den ukontrollerte ESCORT HU over 1 år sammenlignet med 1 år før innrulling (n=25), reduksjon av vaso-okklusive kriser: -42% og sykehusinnleggelses: -55%.

Nytte/risiko-forholdet og den langsiktige sikkerheten må etableres i denne populasjonen.

I den ukontrollerte kohorten ESCORT HU hadde en undergruppe på 27 pediatriske pasienter med alvorlig kronisk anemi som ble behandlet med Siklos i 12 måneder lavere hemoglobinnivåer enn 7 g/dl ved baseline. Av disse hadde bare 6 (22 %) pasienter nivåer under 7 g/dl ved måned 12. Mens det har vært et flertall pasienter (56 %) som hadde en endring fra baseline lik eller over 1 g/dl, på grunn av den store andelen av manglende data, potensialet for regresjon til gjennomsnittet og at effekten av transfusjoner ikke kunne ekskluderes, kan ingen robuste effektkonklusjoner dras fra denne ukontrollerte studien.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Etter oral administrasjon av 20 mg/kg av hydroksykarbamid, skjer en hurtig absorpsjon med maksimal serumkonsentrasjon på omkring 30 mg/l etter omkring 0,75 og 1,2 timer hos henholdsvis barn og voksne pasienter med sigdcellesykdom. Samlet eksponering opptil 24 timer etter dosering er 124 mg.time/l hos barn og ungdom og 135 mg.time/l hos voksne pasienter.

Oral biotilgjengelighet av hydroksykarbamid er nesten fullstendig slik det er vurdert ved andre indikasjoner enn sigdcellesykdom.

Distribusjon

Hydroksykarbamid distribueres raskt i kroppen hos mennesker, går inn i cerebrospinalvæsken, vises i peritonealvæske og ascites, og konsentreres i leukocytter og erytrocytter. Det beregnede distribusjonsvolumet for hydroksykarbamid er tilnærmet lik kroppens vannfase. Distribusjonsvolumet ved steady-state justert for biotilgjengelighet, er 0,57 l/kg hos pasienter med sigdcellesykdom (tilsvarende omkring 72 og 90 l hos henholdsvis barn og voksne). Graden av proteinbinding for hydroksykarbamid er ukjent.

Biotransformasjon Metabolismeveiene og metabolittene er ikke fullstendig karakterisert. Urea er én metabolitt av hydroksykarbamid.

Hydroksykarbamid på 30, 100 og 300 mikroM metaboliseres ikke *in vitro* av cytokrom P450 i humane levermikrosomer. Ved konsentrasjoner fra 10 til 300 mikroM stimulerer ikke hydroksykarbamid ATPase-aktiviteten til rekombinant human P-glykoprotein (P-gp) *in vitro*, noe som indikerer at hydroksykarbamid ikke er et P-gp substrat. Derfor er ingen interaksjon forventet ved samtidig administrasjon av stoffer som er substrater av cytokrom P450 eller P-glykoprotein.

Eliminasjon

I en studie med gjentatte doser hos voksne pasienter med sigdcellesykdom ble omkring 60 % av hydroksykarbamid-dosen målt i urin ved steady-state. Hos voksne var total clearance justert for biotilgjengelighet, 9,89 l/time (0,16 l/time/kg) hvor 5,64 og 4,25 l/time via henholdsvis renal og ikke-renal clearance. De tilsvarende verdiene for total clearance hos barn var 7,25 l/time (0,20 l/time/kg) med 2,91 og 4,34 l/time ved renal og ikke-renal clearance.

Hos voksne med sigdcellesykdom var gjennomsnittlig kumulativ utskillelse av hydroksykarbamid 62 % av den administrerte dosen ved 8 timer, og dermed høyere enn hos kreftpasienter (35–40 %). Hos pasienter med sigdcellesykdom ble hydroksykarbamid eliminert med en halveringstid på omtrent 6 til 7 timer, noe som er lenger enn det som er rapportert for andre indikasjoner.

Eldre, kjønn, rase

Det finnes ingen tilgjengelig informasjon om farmakokinetiske forskjeller med hensyn til alder (med unntak av barn), kjønn eller rase.

Pediatrik populasjon

Hos barn og voksne pasienter med sigdcellesykdom var den systemiske eksponeringen for hydroksykarbamid ved steady-state lik med hensyn til arealet under kurven. Maksimale plasmakonsentrasjoner og tilsynelatende distribusjonsvolum i forhold til kroppsvekt var sammenlignbare mellom aldersgruppene. Tiden det tok å nå maksimal plasmakonsentrasjon og prosentandelen av doseutskillelse i urin økte hos barn sammenlignet med voksne. Hos barn var halveringstiden noe lenger, og total clearance i forhold til kroppsvekt var noe høyere enn hos voksne pasienter (se pkt. 4.2).

Nedsatt nyrefunksjon

Etttersom renal utskillelse er en elimineringsvei, bør det vurderes å redusere doseringen av Siklos hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon. I en åpen enkeltdosestudie hos voksne pasienter med sigdcellesykdom (Yan JH et al, 2005) ble virkningen av nyrefunksjonen på de farmakokinetiske egenskapene til hydroksykarbamid vurdert. Pasienter med normal nyrefunksjon (kreatininclearance $CrCl > 80$ ml/min), lett nedsatt ($CrCl$ 60–80 ml/min), moderat nedsatt ($CrCl$ 30–< 60 ml/min) eller alvorlig nedsatt (< 30 ml/min) nyrefunksjon fikk hydroksykarbamid som en enkeltdose på 15 mg/kg kroppsvekt med kapsler på 200 mg, 300 mg eller 400 mg. Hos pasienter med $CrCl$ på under 60 ml/min eller pasienter med nyresykdom i slutfasen, var den gjennomsnittlige eksponeringen for hydroksykarbamid omkring 64 % høyere enn hos pasienter med normal nyrefunksjon. En senere studie viste at for pasienter med $CrCl < 60$ ml/min var arealet under kurven omkring 51 % større enn for pasienter med $CrCl \geq 60$ ml/min, noe som tyder på at en reduksjon av hydroksykarbamid-doseringen på 50 % kan være egnet for pasienter med $CrCl \leq 60$ ml/min. Hemodialyse reduserte eksponeringen for hydroksykarbamid med 33 % (se pkt. 4.2 og 4.4). Nøye overvåking av blodparametere anbefales for slike pasienter.

Nedsatt leverfunksjon

Det finnes ingen data som støtter opp under spesielle råd for dosejustering hos pasienter med nedsatt leverfunksjon. Men, på grunn av sikkerhetshensyn er Siklos kontraindisert hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.3). Nøye overvåking av blodparametere anbefales for pasienter med nedsatt leverfunksjon.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

I prekliniske toksisitetstudier inkluderte de vanligste rapporterte effektene benmargssuppresjon, lymfoid atrofi og degenerative endringer i tynntarmens og tykktarmens epitel. Kardiovaskulære effekter og hematologiske endringer ble observert hos enkelte arter. I tillegg forekom det testikkelatrofi med redusert spermatogenese hos rotter, mens det ble registrert reversibel stopp i spermatogenesisen hos hund.

Hydroksykarbamid er udiskutabelt gentoksisk i en lang rekke testsystemer. Det er ikke utført langvarige studier for å vurdere karsinogent potensiale til hydroksykarbamid. Hydroksykarbamid antas imidlertid å være et karsinogen i flere forskjellige arter.

Hydroksykarbamid passerer placentabarrieren og er påvist å ha potente fosterskadelige og embryotoksiske effekter i en lang rekke dyremodeller ved eller under den menneskelige terapeutiske dosen. Fosterskadelige effekter ble karakterisert ved delvis ossifikasjon av skalleben, manglende øyehuler, hydrocefalus, todelt sternebra og manglende lumbale virvler. Embryotoksisitet ble karakterisert ved redusert levedyktighet av foster, redusert levende kullstørrelse og forsinket utvikling.

Hydroksykarbamid administrert til hannrotter i doser på 60 mg/kg kroppsvekt/dag (omkring det dobbelte av den anbefalte maksimaldosen for mennesker) utviklet testikkelatrofi, redusert spermatogenese og betydelig redusert evne til å befrukte hunner.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Natriumstearylfumarat
Cellulose, silisiumholdig mikrokrystallinsk
Butylert metakrylatkopolymer, basisk

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

3 år.

Ubrukte, delte tabletter må legges tilbake i boksen og må brukes innen 3 måneder.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 30 °C.

6.5 Emballasje (type og innhold)

HDPE (polyetylen med høy tetthet)-boks med barnesikker skrukork i polypropylen med tørkemiddel.

Siklos 100 mg filmdrasjert tablett

Pakningsstørrelser på 60, 90 eller 120 tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

Siklos 1 000 mg filmdrasjert tablett
Pakningsstørrelse på 30 tabletter.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Siklos er et legemiddel som må håndteres med forsiktighet. Personer som ikke tar Siklos og i særlig grad gravide kvinner, skal unngå kontakt med hydroksykarbamid.

Alle som håndterer Siklos skal vaske hendene før og etter kontakt med tablettene.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

Hvis den foreskrevne dosen krever at en tablett deles i to eller fire, skal dette gjøres uten å komme i kontakt med mat. Pulver som kommer fra den delte tablett, skal tørkes opp med en fuktig papirserviett som deretter kasseres.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

THERAVIA
16 Rue Montrosier
92200 Neuilly-sur-Seine
Frankrike
Telefon: +33 1 72 69 01 86
Faks: +33 1 73 72 94 13
E-post: question@theravia.com

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

Siklos 100 mg filmdrasjert tablett
EU/1/07/397/002
EU/1/07/397/003
EU/1/07/397/004

Siklos 1 000 mg filmdrasjert tablett
EU/1/07/397/001

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 29. juni 2007

Dato for siste fornyelse: 24. april 2017

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu>.