

BILAGA I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Siklos 100 mg filmdragerad tablett.
Siklos 1 000 mg filmdragerad tablett.

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Siklos 100 mg filmdragerad tablett
Varje tablett innehåller 100 mg hydroxikarbamid.

Siklos 1 000 mg filmdragerad tablett
Varje tablett innehåller 1 000 mg hydroxikarbamid.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerad tablett (tablett).

Siklos 100 mg filmdragerad tablett
Benvit, kapselformad, filmdragerad tablett märkt med "" halvskårar på båda sidor.
Tabletten kan delas i två lika stora delar. Varje tablethalva är präglad med ett "H" på ena sidan.

Siklos 1 000 mg filmdragerad tablett
Benvit, kapselformad, filmdragerad tablett med tre skårar på båda sidor.
Tabletten kan delas i fyra lika delar. På varje fjärdedel av tabletten har ett T präglats på ena sidan.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Siklos är indicerat för att förebygga återkommande smärtsamma vaso-ocklusiva kriser inklusive akut bröstsyndrom hos vuxna, ungdomar och barn äldre än 2 år som lider av symtomatiskt sicklecellsyndrom (se avsnitt 5.1).

4.2 Dosering och administreringsätt

Behandlingen med Siklos skall initieras av en läkare med erfarenhet av behandling av patienter med sicklecellsyndrom.

Dosering

Vuxna, ungdomar och barn över 2 år

Doseringen skall baseras på patientens kroppsvikt.

Startdosen av hydroxikarbamid är 15 mg/kg kroppsvikt och vanlig dos är mellan 15 och 30 mg/kg kroppsvikt/dag.

Så länge patienten svarar på behandlingen, antingen kliniskt eller hematologiskt (t.ex. ökning av hemoglobin F (HbF), erytrocyternas medelvolym (MCV), minskning av neutrofilantal), bör dosen av Siklos behållas.

Om inget svar på behandlingen erhålls (om kriser inträffar på nytt eller om ingen minskning av frekvensen av kriser sker) kan den dagliga dosen ökas i steg om 2,5 till 5 mg/kg kroppsvikt/dag genom att använda den lämpligaste styrkan.

I undantagsfall kan en högsta dos på 35 mg/kg kroppsvikt/dag vara motiverad under noggrann hematologisk övervakning (se avsnitt 4.4).

Om en patient fortfarande inte svarar på den högsta dosen av hydroxikarbamid (35 mg/kg kroppsvikt/dag) administrerad under tre till sex månader, bör ett permanent avbrytande av behandlingen med Siklos övervägas.

Om blodstatus ligger inom det toxiska området, bör behandlingen med Siklos tillfälligt avbrytas tills blodstatus har återgått till normal. Hematologisk återhämtning sker vanligen inom två veckor. Behandlingen kan därefter återupptas med en reducerad dos. Dosen av Siklos kan därefter ökas igen under noggrann hematologisk övervakning. En dos som ger hematologisk toxicitet bör inte prövas fler än två gånger.

Det toxiska området kan karakteriseras av följande resultat från blodprover:

Neutrofiler	< 1 500/mm ³
Trombocyter	< 80 000/mm ³
Hemoglobin	< 4,5 g/dl
Retikulocyter	< 80 000/mm ³ om hemoglobinkoncentrationen är < 9 g/dl

Långtidsdata på kontinuerlig användning av hydroxikarbamid hos patienter med sicklecellsyndrom finns tillgängliga för barn och ungdomar, med en uppföljning under 12 år av barn och ungdomar och under 13 år av vuxna. Det är för närvarande inte känt hur länge patienter bör behandlas med Siklos. Behandlingens längd är den förskrivande läkarens ansvar och skall baseras på varje patients kliniska och hematologiska status.

Särskilda populationer

Barn yngre än 2 år

Säkerhet och effekt av hydroxikarbamid för barn upp till två års ålder har ännu inte fastställts. Begränsad information visar att 20 mg/kg kroppsvikt/dygn lindrade smärtsamma episoder och var säkra för barn under två års ålder men säkerheten vid långvarig behandling har ännu inte fastställts. Därför kan ingen doseringsrekommendation ges.

Nedsatt njurfunktion

Eftersom utsöndring via njurarna är den huvudsakliga elimineringsvägen, bör en dosminskning av Siklos övervägas hos patienter med nedsatt njurfunktion. Hos patienter med kreatininclearance på ≤ 60 ml/min bör den inledande dosen av Siklos minskas med 50 %. Noggrann övervakning av blodparametrar hos dessa patienter rekommenderas. Siklos får inte ges till patienter med allvarligt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance < 30 ml/min) (se avsnitt 4.3, 4.4 och 5.2).

Nedsatt leverfunktion

Det finns inga data som ger stöd för specifik dosjustering hos patienter med nedsatt leverfunktion. Noggrann övervakning av blodparametrar hos dessa patienter rekommenderas. Av säkerhetsskäl är Siklos kontraindicerat hos patienter med allvarligt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.3 och 4.4).

Administreringssätt

Anpassat efter den individuella förskrivna doseringen, bör tabletten eller halvan eller fjärdedelen av tabletten tas en gång dagligen, helst på morgonen före frukost och, vid behov, med ett glas vatten eller en mycket liten mängd mat.

För patienter som inte kan svälja tabletterna kan dessa lösas upp **omedelbart före användning** i en liten mängd vatten i en tesked. En eventuell bitter smak kan döljas genom att tillsätta en droppe sirap eller genom att blanda med mat.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne.

Allvarligt nedsatt lever- (Child-Pugh-klassificering C).

Allvarligt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance < 30 ml/min).

Toxiska områden för myelosuppression beskrivs i avsnitt 4.2.

Amning (se avsnitt 4.6).

4.4 Varningar och försiktighet

Benmärgsdepression

Behandling med Siklos kräver noggrann klinisk övervakning. Patientens hematologiska status, liksom njur- och leverfunktion, skall bestämmas före och upprepade gånger under behandlingen. Under behandling med Siklos måste blodstatus kontrolleras en gång i månaden vid initiering av behandling (dvs. under de första två månaderna) och om den dagliga dosen av hydroxikarbamid är upp emot 35 mg/kg kroppsvikt. Patienter som är stabila vid lägre doser skall kontrolleras varannan månad.

Behandlingen med Siklos skall avbrytas om benmärgsfunktionen blir påtagligt nedsatt. Neutropeni är i allmänhet det första och vanligaste tecknet på hematologisk suppression. Trombocytopeni och anemi förekommer mindre ofta och ses sällan utan föregående neutropeni. Återhämtningen från myelosuppression sker vanligen snabbt när behandlingen avbryts. Behandlingen med Siklos kan därefter påbörjas på nytt med en något lägre dos (se avsnitt 4.2).

Nedsatt njur- och leverfunktion

Siklos bör användas med försiktighet hos patienter med lätt till måttligt nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.2).

Eftersom det bara finns begränsade data på patienter med lätt till måttligt nedsatt leverfunktion ska Siklos användas med försiktighet (se avsnitt 4.2).

Bensår och kutana vaskulära toxiciteter

Hos patienter med bensår bör Siklos användas med försiktighet. Bensår är en vanlig komplikation vid sicklecellsyndrom, men har även rapporterats hos patienter som behandlats med hydroxikarbamid. Kutan vaskulär toxicitet, inklusive vaskulära ulcerationer och gangrän, har förekommit hos patienter med myeloproliferativa störningar under behandling med hydroxikarbamid. Denna vaskulära toxicitet rapporterades oftast hos patienter som tidigare fått, eller för närvarande får, interferonbehandling. På grund av potentiellt allvarliga kliniska utfall av de kutana, vaskulära sår som rapporterats hos patienter med myeloproliferativ sjukdom, bör behandlingen med hydroxikarbamid avbrytas och/eller dess dos minskas om kutana, vaskulära sår utvecklas. I sällsynta fall orsakas sår av leukocytoklastisk vaskulit.

Makrocytos

Hydroxikarbamid orsakar makrocytos, som kan maskera den tillfälliga utvecklingen av folsyra- och and vitamin B₁₂-brist. Profylaktisk administrering av folsyra rekommenderas.

Karcinogenicitet

Hydroxikarbamid är otvetydigt genotoxiskt i många olika testsystem. Hydroxikarbamid antas vara karcinogen för alla arter. Hos patienter som får långtidsbehandling med hydroxikarbamid för myeloproliferativa störningar, har sekundär leukemi rapporterats. Det är inte känt om denna leukemogena effekt är sekundär till hydroxikarbamid eller har samband med patientens bakomliggande sjukdom. Det har även rapporterats hudcancer hos patienter som får långtidsbehandling med hydroxikarbamid.

Säker administrering och övervakning

Patienterna och/eller föräldrarna eller ansvarig person måste kunna följa anvisningar för administrering av detta läkemedel, samt för övervakning och vård.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Det har inte genomförts några specifika interaktionsstudier med hydroxikarbamid.

Potentiellt livshotande pankreatit och levertoxicitet, samt allvarlig perifer neuropati har rapporterats hos HIV-infekterade patienter som fått hydroxikarbamid i kombination med första generationens antiretrovirala läkemedel, särskilt didanosin plus stavudin. Patienter som behandlades med hydroxikarbamid i kombination med didanosin, stavudin och indinavir visade en medianminskning av antalet CD4-celler med ca 100/mm³.

Samtidig användning av hydroxikarbamid och andra myelosuppressiva läkemedel eller strålbehandling kan ge ökad benmärgsdepression, gastrointestinala störningar eller mukosit. Ett erytem orsakat av strålbehandling kan förvärras av hydroxikarbamid.

Samtidig användning av hydroxikarbamid och ett vaccin med levande virus kan potentiella riskerna. Vaccinvirusets replikation och/eller öka vaccinvirusets biverkningar, eftersom normala försvarsmekanismer kan vara undertryckta av hydroxikarbamidbehandlingen. Vaccination med ett vaccin med levande virus hos en patient som tar hydroxikarbamid kan resultera i allvarliga infektioner. I allmänhet kan patientens antikroppssvar på vacciner bli mindre. Behandling med Siklos och samtidig immunisering med vacciner med levande virus bör endast ske om fördelarna klart överväger de potentiella riskerna.

Interferens med system för kontinuerlig glukosmätning (CGM)

Hydroxikarbamid kan påverka och ge felaktigt för höga sensorglukosvärden från vissa CGM-system. Det kan leda till hypoglykemi om insulindoseringen baseras på glukosvärden från CGM.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Fertila kvinnor/Preventivmedel för män och kvinnor

Kvinnor i fertil ålder som får hydroxikarbamid skall rådas att undvika att bli gravida, och att informera behandlande läkare omedelbart om detta skulle inträffa.

Fertila kvinnor ska bestämt rådas att använda en effektiv preventivmetod.

Patienter (män och kvinnor) som står på hydroxikarbamid och som önskar bli gravida skall om möjligt avbryta behandlingen 3 till 6 månader före graviditet. Utvärderingen av risk/nytta-kvoten skall ske på individuell basis och beakta risken vid hydroxikarbamidbehandling mot risken vid ett byte till ett blodtransfusionsprogram.

Graviditet

Djurstudier har visat reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3). Patienter som står på hydroxikarbamid skall göras medvetna om riskerna för fostret.

Det finns en begränsad mängd data från användningen av hydroxikarbamid hos gravida kvinnor. Siklos rekommenderas inte under graviditet.

Patienter skall instrueras att omedelbart kontakta läkare om de misstänker att de är gravida.

Hos människor har, enligt en prognosstudie utförd på 635 kvinnor i fertil ålder som behandlades med hydroxikarbamid, 110 graviditeter rapporterats hos 101 kvinnor som behandlades med hydroxikarbamid under graviditeten. Vidare har 12 partners till män som behandlades med hydroxikarbamid blivit gravida. De flesta (64 %) resulterade i levande födslar. Följaktligen visar data från ett begränsat antal exponerade graviditeter inga biverkningar på modern eller fostret/det nyfödda barnet.

På grund av den begränsade mängden information, ska, vid exponering för hydroxikarbamid hos gravida kvinnliga patienter eller gravida partners till manliga patienter, noggrann uppföljning med lämpliga kliniska och biologiska undersökningar samt ultraljudsundersökningar övervägas.

Amning

Hydroxikarbamid utsöndras i bröstmjölk hos människa. På grund av risken för allvarliga biverkningar hos spädbarn, måste amningen avbrytas under tiden Siklos tas.

Fertilitet

Fertilitet hos män kan påverkas av behandlingen.

Fall av reversibla oligo- eller azoospermi har observerats hos män, med frekvensen mycket vanlig, även om dessa störningar också är förknippade med den bakomliggande sjukdomen. Nedsatt fertilitet observerades hos hanrättor. (se avsnitt 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Siklos har mindre effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Patienterna bör avrådas från att köra fordon eller använda maskiner, om de drabbas av yrsel under tiden de tar Siklos.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Säkerhetsprofilen för hydroxikarbamid vid sicklecells syndrom har fastställts i kliniska prövningar och bekräftats med långvariga kohortstudier av upp till 1 903 vuxna och barn över 2 års ålder.

Den oftast rapporterade biverkningen är myelosuppression med neutropeni som vanligaste manifestation. Hydroxikarbamids dosbegränsande toxiska effekt är benmärgssuppression. Om den högsta tolererade dosen inte uppnås, uppstår övergående myelotoxicitet hos mindre än 10 % av patienterna, medan mer än 50 % kan drabbas av reversibel benmärgssuppression med den högsta tolererade dosen. Dessa biverkningar förväntas på grund av hydroxikarbamids farmakologi. Gradvis dositering kan hjälpa till att minska dessa effekter (se avsnitt 4.2).

Kliniska data som erhållits hos patienter med sicklecells syndrom har inte gett bevis på biverkningar av hydroxikarbamid på lever- och njurfunktion.

Tabell med biverkningar

De biverkningar som anses ha åtminstone ett troligt samband med behandlingen, anges nedan efter organklass och absolut frekvens. Frekvenserna definieras som mycket vanliga ($\geq 1/10$); vanliga ($> 1/100$, $< 1/10$); mindre vanliga ($> 1/1\ 000$, $< 1/100$); sällsynta ($> 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$); mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data). Inom varje frekvensområde presenteras biverkningarna efter fallande allvarlighetsgrad :

<i>Neoplasier; benigna, maligna och ospecificerade (samt cystor och polyper):</i>	
Inga kända:	Leukemi och hos äldre patienter, hudcancer
<i>Blodet och lymfsystemet:</i>	
Mycket vanliga:	Benmärgsdepression ¹ inklusive neutropeni (< 1,5 x 10 ⁹ /l, retikulocytopeni (< 80 x 10 ⁹ /l), makrocytos ²
Vanliga:	Trombocytopeni (< 80 x 10 ⁹ /l), anemi (hemoglobin < 4,5 g/dl) ³
<i>Centrala och perifera nervsystemet:</i>	
Vanliga:	Huvudvärk
Mindre vanliga:	Yrsel
<i>Blodkärl:</i>	
Inga kända:	Blödning
<i>Magtarmkanalen:</i>	
Mindre vanliga:	Illamående
Inga kända:	Gastrointestinala störningar, kräkningar, gastrointestinala sår, allvarlig hypomagnesemi
<i>Lever och gallvägar:</i>	
Sällsynta:	Förhöjda leverenzymmer
<i>Hud och subkutan vävnad:</i>	
Vanliga	Hudreaktioner (t.ex. oral pigmentering, nagel- och hudpigmentering) och oral mukositis.
Mindre vanliga:	Utslag, melanonyki, alopeci
Sällsynta:	Bensår
Mycket sällsynt :	Systemisk och kutan lupus erythematosus
Inga kända:	Hudtorrhet
<i>Reproduktionsorgan och bröstkörtel:</i>	
Mycket vanliga :	Oligospermi, azospermi ⁴
Inga kända:	Amenorré
<i>Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället:</i>	
Inga kända:	Feber
<i>Undersökningar:</i>	
Inga kända:	Viktökning ⁵

¹ Hematologisk återhämtning sker vanligen inom två veckor efter utsättning av hydroxikarbamid.

² Makrocytos orsakad av hydroxikarbamid är inte vitamin B₁₂- eller folsyraberoende.

³ Till största delen på grund av infektion med parvovirus, lever- eller mjältsekvestrering, nedsatt njurfunktion.

⁴ Oligospermi och azospermi är vanligen reversibelt, men måste tas hänsyn till om mannen vill skaffa barn (se avsnitt 5.3). Dessa störningar har även samband med den bakomliggande sjukdomen.

⁵ Viktökning kan vara en effekt av förbättrat allmäntillstånd.

Barnpopulation

Frekvens, typ och allvarlighetsgrad för biverkningar hos barn liknar i allmänhet de för vuxna. Data efter godkännande för försäljning från en observationsstudie med Siklos® (Escort HU) på en stor mängd patienter (n=1 906) med sickle cell sjukdom visade att patienter i åldern 2 till 10 år löper större risk för neutropeni och lägre risk för torr hud, alopeci, huvudvärk och anemi. Patienter i åldern 10 till 18 år hade lägre risk för torr hud, hudsår, alopeci, viktökning och anemi jämfört med vuxna.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#).

4.9 Överdoser

Akut mukokutan toxicitet har rapporterats hos patienter som får hydroxikarbamid i doser som är flera gånger högre än den terapeutiska dosen. Ömhet, violett erytem, ödem på handflator och på fotsulor

följt av fjällning på händer och fötter, allvarlig generaliserad hyperpigmentering av huden och stomatit har observerats.

Hos patienter med sicklecellsyndrom rapporterades benmärgsdepression i enstaka fall med överdosering av hydroxikarbamid mellan 2 och 10 gånger den förskrivna dosen (upp till 8,57 gånger den maximala rekommenderade dosen 35 mg/kg kroppsvikt/dag). Det rekommenderas att blodstatus kontrolleras under flera veckor efter en överdos, eftersom återhämtningen kan vara fördröjd. Behandling av överdosering består av ventrikelsköljning, följt av symtomatisk behandling och kontroll av benmärgsfunktion.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: cytostatiska/cytotoxiska medel, övriga cytostatiska/cytotoxiska medel, ATC-kod: L01XX05.

Verkningsmekanism

Alla hydroxikarbamids verkningsmekanismer är inte helt klarlagda. En av mekanismerna är ökning av koncentrationerna av fosterhemoglobin (HbF) hos sicklecellpatienter. HbF stör polymeriseringen av HbS och hindrar därför att röda blodkroppar i sin tur minskar blodkärlsblockering och hemolys. I alla kliniska studier förekom en signifikant ökning av HbF från baseline efter användning av hydroxikarbamid. Ökad HbF ökar också överlevnad av röda blodkroppar och total hemoglobinnivå och minskar därmed anemi hos dessa patienter.

Hydroxikarbamid har visat sig vara förknippat med bildningen av kväveoxid, vilket tyder på att kväveoxid stimulerar produktionen av cykliskt guanosinmonofosfat (cGMP), vilket sedan aktiverar ett proteinkinase och ökar produktionen av HbF. Andra kända farmakologiska effekter av hydroxikarbamid, vilka kan bidra till dess fördelaktiga effekter vid sicklecellsyndrom omfattar minskat neutrofilantal, ökat vatteninnehåll i röda blodceller, ökad plasticitet hos halvmånformade blodkroppar och förändrad adhesion av röda blodkroppar till endotelet.

Dessutom ger hydroxikarbamid en omedelbar hämning av DNA-syntesen genom att verka som hämmare av ribonukleotidreduktas, utan att störa syntesen av ribonukleinsyra eller protein.

Farmakodynamisk effekt

Utöver sambandet mellan minskad krisfrekvens och ökad HbF-halt, var hydroxikarbamids cytoreduktiva effekt, särskilt det minskade antalet neutrofiler, den faktor som hade starkast korrelation med minskningen av krisfrekvens.

Klinisk effekt och säkerhet

I nästan alla kliniska studier som genomfördes på sicklecellsyndrom, minskade hydroxikarbamid frekvensen av vaso-ocklusiva händelser med 40 % till 80 % hos barn och hos vuxna. Samma minskning observerades för antalet sjukhusinläggningar och antalet dagar med sjukhusvistelse i de behandlade grupperna. Den årliga frekvensen av akut bröstsyndrom minskade också med 25 till 68 % med hydroxikarbamid i flera studier. Akut bröstsyndrom är en vanlig livshotande komplikation av sicklecellsyndrom och karakteriseras av bröstsmärta eller feber eller dyspné med nytt infiltrat på bröstströngten.

Kvarstående klinisk nytta visades hos patienter som kvarstod på hydroxikarbamidbehandling i mer än 8 år.

Hos 1 906 patienter som ingick i kohortstudien ESCORT HU, observerades efter tolv och tjugofyra månaders behandling med hydroxikarbamid och jämfört med baslinjen, en signifikant ökning av Hb-nivå (+1,4 g/dl och 1,5 g/dl) och procentandelen av HbF (+14,65 % och 15 %). Parallellt efter ett års behandling fanns en signifikant reduktion av antalet smärtsamma kriser som varade > 48 timmar (-40 % hos barn och -50 % hos vuxna), ACS-episoder (-68 % hos barn och -57 % hos vuxna),

sjukhusinläggningar (-44 % hos barn och -45 % hos vuxna) och procentandelen patienter som krävde blodtransfusion minskade med 50 %. Säkerhetsprofilen för hydroxikarbamid hos vuxna och hos barn som observerades i ESCORT-HU var förenlig med tidigare publicerade data utan någon ny risk (Montalembert 2021).

Pediatrik population

I NOHARM-prövningen (Opoka 2017) randomiserades barn med en genomsnittsålder på 2,2 år (från 1 till 3,99 år) till antingen hydroxikarbamid (n=104) eller placebo (n=104). Behandling administrerades en gång dagligen vid 20 +/- 2,5 mg i 12 månader. Ett sammansatt SCD-relaterat kliniskt utfall (smärtsam vaso-ocklusiv kris, daktylit, akut bröstsyndrom, mjältsekvestrering eller blodtransfusion) var mindre frekvent med hydroxiurea (45 %) än med placebo (69 %, p=0,001). När det gäller risken för ökad infektion hos barn med läkemedelsinducerad neutropeni, var det sällsynt i NOHARM och skilde sig inte när det gällde behandling med hydroxiurea jämfört med placebo.

I slutet av NOHARM-prövningen rekryterades barn till den förlängda NOHARM-prövningen (John 2020), och tilldelades slumpvis i förhållandet 1:1 till att få antingen hydroxikarbamid vid en fast standarddos (genomsnitt [+/- SD], 20 +/- 5 mg per kilogram per dag) eller till att eskalera hydroxikarbamid till den högsta tolererade dosen. 187 barn randomiserades: 94 (ålder 4,6 +/- 1,0) i gruppen med fast dos (19,2 +/- 1,8 mg/kg/d) och 93 (ålder 4,8 +/- 0,9) i gruppen med doseskalering (29,5 +/- 3,6 mg/kg/d). Efter 18 månader sågs en ökning av Hb-nivå (+0,3 g/dL) och % HbF (+8%) i eskaleringsgruppen.

Kliniska biverkningar oavsett grad var mer frekventa i gruppen med fast dos, inklusive alla sicklecellrelaterade händelser (245 mot 105) och specifika händelser: smärtsam vaso-ocklusiv kris (200 mot 86) och akut bröstsyndrom eller pneumoni (30 mot 8). Antalet viktiga medicinska interventioner var också färre i gruppen med doseskalering än i gruppen med fast dos, både avseende transfusioner (34 mot 116) och sjukhusinläggningar (19 mot 90).

Hos spädbarn med SS/Sb0 i åldern 9–23 månader har en minskning av episoder med smärta (-52 %), 177 händelser mot 375), daktylit (-80 %, 24 mot 123), akut bröstsyndrom (8 mot 27) och sjukhusinläggningar (-28 %, 232 mot 324) rapporterats med hydroxikarbamid (n=96) jämfört med placebo (n=97) i den randomiserade kontrollerade prövningen Baby Hug. Hos 25 patienter som behandlats under 1 år i den okontrollerade ESCORT HU i 1 år jämfört med 1 år före rekrytering (n=25), reduktion av vaso-ocklusiva kriser: -42 % och sjukhusinläggningar: -55 %. Nyttariskförhållandet och den långsiktiga säkerheten har ännu inte fastställts i denna population.

I den okontrollerade kohorten ESCORT HU hade en undergrupp av 27 pediatrika patienter med svår kronisk anemi som behandlats med Siklos i 12 månader hade hemoglobinnivåer under 7 g/dl vid baslinjen. Av dessa var endast 6 (22 %) patienter hade nivåer under 7 g/dl efter 12 månader. Medan det har varit en majoritet av patienterna (56 %) som hade en förändring från baslinjen som var lika med eller översteg 1 g/dl, på grund av den stora andelen saknade data, potential för regression till medelvärde och att en effekt av transfusioner inte kunde uteslutas, kan inga robusta effektslutats dras från denna okontrollerade studie.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Efter oral administrering av 20 mg/kg av hydroxikarbamid, ses snabb absorption med maximala plasmanivåer på ca 30 mg/l efter 0,75 och 1,2 tim hos barn respektive vuxna patienter med sicklecellsyndrom. Den totala exponeringen upp till 24 tim efter dosering är 124 mg.tim/l hos barn och ungdomar, och 135 mg.tim/l hos vuxna patienter. Den orala biotillgängligheten för hydroxikarbamid är nästan fullständig enligt bedömning vid andra indikationer än sicklecellsyndrom.

Distribution

Hydroxikarbamid distribueras snabbt i hela människokroppen, går över i cerebrospinalvätskan, visar sig i peritonealvätska och ascites, och koncentreras i leukocyter och erythrocyter. Den uppskattade distributionsvolymen för hydroxikarbamid är ungefär lika med totala kroppsvattnet. Distributionsvolymen vid steady state, justerad för biotillgänglighet, är 0,57 l/kg hos patienter med

sicklecellsyndrom (uppgår till ca 72 och 90 l hos barn respektive vuxna). Omfattningen av hydroxikarbamidens proteinbindning är inte känd.

Metabolism

Biotransformationsvägarna liksom metaboliterna är inte fullt klarlagda. Urea är en metabolit av hydroxikarbamid.

Hydroxikarbamid i koncentrationerna 30, 100 och 300 μM metaboliseras inte av cytokrom P450-enzymerna i humana levermikrosomer *in vitro*. I koncentrationer mellan 10 och 300 μM stimulerar inte hydroxikarbamid ATPas-aktiviteten hos rekombinant humant P-glykoprotein (PGP) *in vitro*, vilket tyder på att hydroxikarbamid inte är ett PGP-substrat. Därför förväntas ingen interaktion vid samtidig administrering av substanser som är substrat till cytokrom P450-enzymerna eller P-glykoprotein.

Eliminering

I en studie med upprepade doser till vuxna patienter med sicklecellsyndrom, återfanns ca 60 % av hydroxikarbamid-dosen i urinen vid steady state. Hos vuxna var total clearance justerad för biotillgänglighet 9,89 l/tim (0,16 l/tim/kg), därav 5,64 och 4,25 l/tim via renal respektive icke-renal clearance. Motsvarande värde för total clearance hos barn var 7,25 l/tim (0,20 l/tim/kg) med 2,91 och 4,34 l/tim via renala och icke-renala vägar.

Hos vuxna med sicklecellsyndrom var den genomsnittliga kumulativa hydroxikarbamidutsöndringen i urin 62 % av den administrerade dosen vid 8 timmar och följaktligen högre än hos cancerpatienter (35–40 %). Hos patienter med sicklecellsyndrom eliminerades hydroxikarbamid med en halveringstid på ca sex till sju timmar, vilket är längre tid än vad som rapporterats för andra indikationer.

Ålder, kön, ras

Det finns ingen information tillgänglig avseende farmakokinetiska skillnader på grund av ålder (förutom pediatrika patienter), kön eller ras.

Pediatrika patienter

Hos pediatrika och vuxna patienter med sicklecellsyndrom var den systemiska exponeringen för hydroxikarbamid vid steady state likartad med avseende på yta under kurvan. De högsta plasmanivåerna och den synbara distributionsvolymen i förhållande till kroppsvikt var liknande i olika åldersgrupper. Tiden till maximal plasmakoncentration och den andel av dosen som utsöndras i urin ökade hos barn jämfört med hos vuxna. Hos pediatrika patienter var halveringstiden något längre och total clearance i förhållande till kroppsvikt något högre än hos vuxna patienter (se avsnitt 4.2).

Nedsatt njurfunktion

Eftersom en elimineringsväg är utsöndring via njurarna, bör man överväga att sänka dosen av Siklos hos patienter med nedsatt njurfunktion. I en öppen singeldosstudie på vuxna patienter med sicklecellsyndrom (Yan JH *et al*, 2005) utvärderades njurfunktionens inverkan på hydroxikarbamidens farmakokinetik. Patienter med normal njurfunktion (kreatininclearance $\text{CrCl} > 80 \text{ ml/min}$), samt lätt ($\text{CrCl} 60\text{--}80 \text{ ml/min}$), måttligt ($\text{CrCl} 30\text{--}60 \text{ ml/min}$) eller allvarligt ($< 30 \text{ ml/min}$) nedsatt njurfunktion fick hydroxikarbamid som en singeldos på 15 mg/kg kroppsvikt genom att använda 200 mg, 300 mg eller 400 mg kapslar. Hos patienter vars CrCl låg under 60 ml/min eller patienter med terminal njursjukdom var den genomsnittliga exponeringen för hydroxikarbamid ca 64 % högre än hos patienter med normal njurfunktion. Enligt utvärdering i ytterligare en studie var ytan under kurvan hos patienter med $\text{CrCl} < 60 \text{ ml/min}$ ca 51 % större än hos patienter med $\text{CrCl} \geq 60 \text{ ml/min}$, vilket tyder på att en dosminskning av hydroxikarbamid med 50 % kan vara lämpligt hos patienter med $\text{CrCl} \leq 60 \text{ ml/min}$. Hemodialys minskade exponeringen för hydroxikarbamid med 33 % (se avsnitt 4.2 och 4.4)

Noggrann övervakning av blodparametrar hos dessa patienter rekommenderas.

Nedsatt leverfunktion

Det finns inga data som stöder någon specifik riktlinje för dosjustering hos patienter med nedsatt leverfunktion, men av säkerhetsskäl är Siklos kontraindicerat hos patienter med allvarligt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.3). Noggrann övervakning av blodparametrar hos patienter med nedsatt leverfunktion rekommenderas.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

I prekliniska toxicitetsstudier omfattade de vanligast observerade effekterna benmärgsdepression, lymfoid atrofi och degenerativa förändringar av epitelet i tunn- och tjocktarm. Hos vissa arter observerades kardiovaskulära effekter och hematologiska förändringar. Hos råttor inträffade även testikelatrofi med minskad spermatogenes, medan man hos hund observerade ett reversibelt avbrott i spermatogenesen.

Hydroxikarbamid är otvetydigt genotoxiskt i många olika testsystem. Det har inte utförts några konventionella långtidsstudier för utvärdering av hydroxikarbamids karcinogena potential. Hydroxikarbamid antas dock vara karcinogen för alla arter.

Hydroxikarbamid passerar placentabarriären och har visat sig vara en potent teratogen och embyotoxisk substans i en mängd olika djurmodeller vid eller under den terapeutiska dosen för människa. Teratogeniciteten karakteriserades av partiellt förbenade kranialben, avsaknad av ögonhålor, hydrocefalus, tvådelad sternbrae, avsaknad av lumbalkotor. Embryotoxiciteten karakteriserades av minskad fetal viabilitet, minskad storlek på kullar med levande ungar och försenad utveckling.

Hydroxikarbamid som administrerades till hanrättor med 60 mg/kg kroppsvikt/dag (omkring dubbel rekommenderad vanlig maximal dos hos människa) gav testikelatrofi, minskad spermatogenes och signifikant minskad förmåga att befrukta honor.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Natriumstearylfumarat
Kiseldioxidbehandlad mikrokristallin cellulosa
Basisk, butylerad metakrylatsampolymer

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år.

Efter delning av tablett

Oanvända, delade tabletter måste åter placeras i tablettburken och ska användas inom tre månader.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 30 °C.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Burk av polyeten med hög densitet (HDPE) med barnskyddande förslutning av polypropen med en torkmedelsenhet.

Siklos 100 mg filmdragerad tablett

Förpackningar om 60,90 eller 120 tabletter. Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

Siklos 1 000 mg filmdragerad tablett

Förpackningsstorlek 30 tabletter.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Siklos är ett läkemedel som måste hanteras med försiktighet. Personer som inte tar Siklos, och särskilt gravida kvinnor, skall undvika att komma i kontakt med hydroxikarbamid.

Alla som handskas med Siklos skall tvätta sina händer före och efter kontakten med tablettorna. Ej använt läkemedel och avfall skall kasseras enligt gällande anvisningar.

Om den ordinerade dosen kräver att tablett bryts i halv eller fjärdedel, skall detta ske utom räckhåll för mat. Pulver som eventuellt spills från den brutna tablett skall torkas upp med en fuktig engångstrasa, som därefter kasseras

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

THERAVIA

16 Rue Montrosier

92200 Neuilly-sur-Seine

Frankrike

Tel: +33 1 72 69 01 86

Fax: +33 1 73 72 94 13

E-post: question@theravia.com

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Siklos 100 mg filmdragerad tablett

EU/1/07/397/002

EU/1/07/397/003

EU/1/07/397/004

Siklos 1 000 mg filmdragerad tablett

EU/1/07/397/001

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 29/06/2007

Datum för den senaste förnyelsen: 24/04/2017

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Information om detta läkemedel finns tillgänglig på europeiska läkemedelsmyndighetens hemsida <http://www.emea.europa.eu/>.