

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Siklos 100 mg tabletti, kalvopäällysteinen.
Siklos 1 000 mg tabletti, kalvopäällysteinen.

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

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

Siklos 1 000 mg tabletti, kalvopäällysteinen
Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 1 000 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 1 000 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 veriarterit 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	< 45 g/l
Retikulosyytit	< 80 000/mm ³ , jos hemoglobiiniarvo on < 90 g/l

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

Hydroksikarbamidin turvallisuus ja tehokkuus alle 2-vuotiaille lapsille ei ole täysin tiedossa. Alustavien tutkimusten perusteella 20 mg/kg/vrk vähensi kivuliaiden jaksojen määrää ja oli turvallinen alle 2-vuotiaille lapsille, mutta pitkäkestoisen hoidon turvallisuus ei ole tiedossa. Tämän vuoksi tuotteen annostelusta ei voida antaa suositusta.

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 seuranta. 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 pienemmällä 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 seuranta 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-infektoituneilla potilailla, jotka saivat hydroksikarbamidia yhdessä ensimmäisen sukupolven retroviruslääkkeiden, etenkin didanosiinin ja stavudiinin kanssa.

Kun potilaat saivat hydroksikarbamidia yhdessä didanosiinin, 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 eryteemaa.

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 infektoita. 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 riskit sikiölle.

On vain vähän tietoja hydroksikarbamidin käytöstä raskaana oleville naisille. Siklosin käyttöä ei suositella raskauden aikana.

Potilasta neuvotaan ottamaan välittömästi yhteyttä lääkäriin, jos raskauden mahdollisuus on olemassa.

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 ($< 1,5 \times 10^9/l$), retikulosytopenia ($< 80 \times 10^9/l$), makrosytoosi ²
Yleinen:	Trombosytopenia ($< 80 \times 10^9/l$), anemia (hemoglobiini $< 45 \text{ g/l}$) 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 kudos:</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 Verenkuva 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.

Pediatrinen populaatio

Haittavaikutusten esiintymistiheys, tyyppi ja vakavuus ovat yleensä samankaltaisia lapsilla kuin aikuisilla.

Markkinoilletulon jälkeiset tiedot yhdestä havainnointitutkimuksesta Siklos®-valmisteella (ESCORT HU) suurella määrällä (n = 1 906) potilaita, joilla oli sirppisolusairaus, osoitti, että 2-10-vuotiailla potilailla oli suurempi neutropenian riski ja pienempi kuivan ihon, hiustenlähdön, päänsäryn ja anemian riski. 10-18-vuotiailla potilailla oli pienempi kuivan ihon, ihohaavojen, hiustenlähdön, painonnousun ja anemian riski aikuisiin verrattuna.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta –tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveydenhuollon 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 verenkuvaa 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 sekä estää siten punasolun sirppiytymistä ja vähentää näin vaso-okklusiota ja hemolyyysiä. Kaikissa kliinisissä tutkimuksissa HbF-arvot suurenevät merkittävässä määrin hydroksikarbamidihoidon jälkeen verrattuna lähtötilanteeseen. Suurentuneet HbF-arvot myös parantavat punasolujen selviytymistä ja kokonaishemoglobiinitasoa, ja täten vähentävät anemiaa näillä potilailla.

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, sirppiityneiden punasolujen muovattavuuden paraneminen sekä muutokset punasolujen kyvyssä tarttua endoteeliin.

Hydroksikarbamidi on myös DNA-synteesin välitön estäjä, sillä se estää ribonukleotidireduktaasia mutta ei häiritse ribonukleiinihapon 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 40–80 % sekä lapsilla että aikuisilla. Myös hoitoryhmäpotilaiden tarvitsemien sairaalajaksojen ja sairaalapäivien määrät vähenivät samassa määrin. Useissa tutkimuksissa myös akuuttien keuhkokriisien vuosittainen esiintyvyys laski 25–68 % hydroksikarbamidihoidon aikana. Akuutti keuhkokriisi on sirppisoluanemiaan liittyvä yleinen hengenvaarallinen komplikaatio. Tyypillisiä oireita ovat rintakipu, kuume tai hengenahdistus ja rintakehän röntgenkuvauksessa näkyvät tuoreet infiltraatit.

Kliinisen tehon todettiin pysyvän hyvänä potilailla, joiden hydroksikarbamidihoidoa jatkettiin yli 8 vuoden ajan.

ESCORT HU -kohorttitutkimuksessa havaittiin, että hydroksikarbamidilla hoidetuilla 1 906 potilaalla oli kahdentoista ja kahdenkymmenen neljän hoitokuukauden jälkeen lähtötilanteeseen verrattuna huomattavasti korkeampi Hb-taso (+14 g/l ja +15 g/l) sekä HbF-prosentti (+14,65 % ja +15 %). Vuoden hoitajakson jälkeen todettiin lisäksi merkittävää vähenemistä yli 48 tunnin pituisten kivuliaiden kriisien (lapsilla –40 % ja aikuisilla –50 %), akuuttien keuhkokriisien (lapsilla –68 % ja aikuisilla –57 %) ja sairaalahoitoa vaativien tapausten määrässä (lapsilla –44 % ja aikuisilla –45 %), ja verensiirtoa tarvitsevien potilaiden prosenttiosuus pieneni 50 %. Hydroksikarbamidin turvallisuusprofiili aikuisilla ja lapsilla oli ESCORT-HU-tutkimuksessa yhdenmukainen aiemmin julkaistujen tietojen kanssa, eikä uusia riskejä havaittu (Montalembert 2021).

Pediatriiset potilaat

NOHARM-tutkimuksessa (Opoka 2017) keskimäärin 2,2-vuotiaat lapset (ikäjakauma 1–3,99 vuotta) satunnaistettiin hydroksikarbamidiharaan (n=104) tai lumelääkehaaraan (n=104). Hoitoa annettiin 12 kuukauden ajan kerran vuorokaudessa annoksella $20 \pm 2,5$ mg/kg. Yhdistettyjen päätetapahtumien osalta sirppisoluanemiaan liittyvien kliinisten tapahtumien (kivuliaan verisuonitukoskriisin, daktyliitin, akuutin keuhkokriisin, pernan sekvestraation tai verensiirtojen) esiintyvyys oli alhaisempi hydroksiureahoidon aikana (45 %) verrattuna lumelääkkeeseen (69 %, $p=0,001$). Lääkeaineperäisen neutropenian aiheuttamien infektioiden lisääntyminen lapsilla oli harvinaista NOHARM-tutkimuksessa, eikä tulos poikennut lumehoidosta.

NOHARM-tutkimuksen lopussa lapset otettiin mukaan NOHARM-jatkotutkimukseen (John 2020), jossa heidät satunnaistettiin suhteessa 1:1 saamaan joko hydroksikarbamidia kiinteällä vakioannoksella (keskiarvo [\pm SD], 20 ± 5 mg per kilogramma vuorokaudessa) tai hydroksikarbamidia eskaloituna suurimpaan siedettyyn annokseen. Lapsia oli 187, ja heistä 94 (ikä $4,6 \pm 1,0$) satunnaistettiin kiinteän annoksen haaraan ($19,2 \pm 1,8$ mg/kg/vrk) ja 93 (ikä $4,8 \pm 0,9$) eskalaatiohaaraan ($29,5 \pm 3,6$ mg/kg/vrk). 18 kuukauden kuluttua eskalaatiohaarassa havaittiin kohonnut Hb-taso (+3 g/l) ja HbF-prosentti (+8 %).

Kaiken asteiset kliiniset haittavaikutukset olivat kiinteän annoksen haarassa yleisempiä, mukaan lukien sirppisoluihin liittyvät tapahtumat (245 vs. 105) ja tautispesifiset tapahtumat: kivulias verisuonitukoskriisi (200 vs. 86) ja akuutti keuhkokriisi tai keuhkokuume (30 vs. 8). Myös keskeisten lääketieteellisten interventoiden määrä oli eskalaatiohaarassa pienempi kuin kiinteän annoksen haarassa. Tämä koski sekä verensiirtoja (34 vs. 116) että sairaalahoitoa (19 vs. 90).

Satunnaistetussa kontrolloidussa Baby Hug -tutkimuksessa on raportoitu 9–23 kuukauden ikäisillä

sirppisoluanemiaa/beeta-nolla-talassemiaa sairastavilla pikkulapsilla vähemmän kipukohtauksia (-52 %, tapahtumia 177 vs. 375), daktyliittia (-80 %, 24 vs. 123), akuutteja keuhkokriisejä (8 vs. 27) ja sairaalahoitoa vaativia tapauksia (-28 %, 232 vs. 324) hydroksikarbamidihoidon aikana (n=96) verrattuna lumelääkkeeseen (n=97). Kontrolloimattomassa ESCORT HU -tutkimuksessa 1 vuoden ajan hoidettujen 25 potilaan verisuonitukoskriisien määrä väheni 42 % ja sairaalahoitoa vaativien tapauksien määrä väheni 55 % verrattuna tutkimukseen ottamista (n=25) edeltäneeseen 1 vuoteen. Riski-hyötysuhde ja pitkäaikainen turvallisuus tälle populaatiolle on vielä selvitettävä.

Kontrolloimattomassa ESCORT HU -kohorttitutkimuksessa 27 sellaisen pediatrian potilaan osajoukossa, jotka sairastivat vakavaa kroonista anemiaa ja joita hoidettiin Siklosilla 12 kuukauden ajan, hemoglobiinitasot olivat alle 70 g/l lähtötilanteessa. Näistä potilaista vain 6 (22 %) potilaalla tasot olivat alle 70 g/l 12 kuukauden kohdalla. Vaikka suurimmalla osalla potilaista (56 %) muutos lähtötasosta oli yhtä suuri tai suurempi kuin 10 g/l, ei tästä kontrolloimattomasta tutkimuksesta voida tehdä vahvoja tehoja koskevia päätelmiä, sillä puuttuvia tietoja oli paljon, regressio kohti keskiarvoa oli mahdollista ja koska verensiirtojen vaikutusta ei voitu poissulkea.

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 hyötösuhde on lähes 100 %, kun sitä on arvioitu muissa käyttöaiheissa kuin sirppisoluanemiassa.

Jakautuminen

Hydroksikarbamidi jakautuu ihmisen elimistössä nopeasti aivo-selkäydinnesteeseen, peritonealinesteeseen ja askitesnesteeseen. Se konsentroituu leukosyytteihin ja erytrosyytteihin. Hydroksikarbamidin jakautumistilavuuden arvioidaan olevan melko lähellä elimistön kokonaisvesimäärää. Biologiseen hyötösuhdeeseen 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 metaboloitu 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 hyötösuhdeeseen 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 kapseleina. 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

Natriumstearyylifumaraatti
Silikonoitu mikrokiteinen selluloosa
Emäksinen butyloitu metakrylaattikopolymeeri

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

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 1 000 mg tabletti, kalvopäällysteinen

Pakkauskoot: 30 tablettia.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Siklos-lääkevalmisteiden 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 kätet 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: question@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 1 000 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>.