

**VIÐAUKI I**  
**SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS**

## 1. HEITI LYFS

Siklos 100 mg filmuhúðuð tafla.  
Siklos 1 000 mg filmuhúðuð tafla.

## 2. INNIHALDSLÝSING

### Siklos 100 mg filmuhúðuð tafla

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 100 mg af hýdroxýkarbamíði.

### Siklos 1 000 mg filmuhúðuð tafla

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 1 000 mg af hýdroxýkarbamíði.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

## 3. LYFJAFORM

Filmuhúðuð tafla (tafla).

### Siklos 100 mg filmuhúðuð tafla

Beinhvít, ílöng, filmuhúðuð tafla með helmings-deiliskoru beggja megin.

Töflunni má skipta í tvo jafna hluta. Hvor helmingur töflunnar er merktur með „H“ öðrum megin.

### Siklos 1 000 mg filmuhúðuð tafla

Beinhvít, hylkisлага, filmuhúðuð tafla með þremur deiliskorum beggja megin.

Töflunni má skipta í jafna fjórðungshluta. Hver fjórðungur töflunnar er merktur með „T“ öðrum megin.

## 4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

### 4.1 Ábendingar

Siklos er ætlað til forvarnar gegn endurtekinni sárri æðaþrengingakreppu, þar með talið bráðum brjóstverkjum, hjá fullorðnum, unglíngum og börnum eldri en 2 ára með sigðkornaheilkenni (sjá kafla 5.1).

### 4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Meðferð með Siklos skal hafin af lækni sem hefur reynslu af meðhöndlun sjúklinga með sigðkornaheilkenni.

#### Skammtastærð

#### Hjá fullorðnum, unglíngum og börnum eldri en 2 ára

Skammtastærð ætti að byggjast á líkamsþyngd sjúklings.

Upphafsskammtur af hýdroxýkarbamíði er 15 mg/kg líkamsþyngdar og venjulegur skammtur er á milli 15 og 30 mg/kg líkamsþyngdar á dag.

Svo lengi sem sjúklingur svarar meðferð, annaðhvort á klíniskan eða blóðfræðilegan hátt (t.d. aukning á blóðrauða F (HbF), meðalstærð rauðra blóðkorna (MCV), fækkun á daufkyrningum), ætti að viðhalda sama skammti af Siklos.

Ef engin svörun kemur fram (endurkoma verkjakasta eða lítil lækkun á tíðni þeirra), má auka dagskammtinn í skrefum sem nema 2,5 til 5 mg/kg líkamsþyngdar á dag og velja til þess þann töflustyrk sem hentar best.

Í undantekningartilvikum er hugsanlegt að réttlæta megi hámarksskammtinn 35 mg/kg líkamsþyngdar á dag undir nákvæmu blóðfræðilegu eftirliti (sjá kafla 4.4).  
Ef sjúklingur sýnir enga svörun við hámarksskammti af hýdroxýkarbamíði (35 mg/kg líkamsþyngdar á dag) gefnum í þrjá til sex mánuði, skal íhuga að hætta notkun Siklos algjörlega.

Ef blóðhagur er innan eitrunarmarka ætti að hætta notkun Siklos tímabundið þar til blóðhagur verður eðlilegur á ný. Blóðfræðileg gildi verða yfirleitt eðlileg á ný innan tveggja vikna. Síðan má hefja meðferð á ný með minni skömmtum. Eftir það má svo auka Siklos skammta á ný undir nánu blóðfræðilegu eftirliti. Ekki skal reyna skammta sem valda blóðfræðilegum eiturvefnum oft en tvisvar sinnum.

Eitrunarmörk eru skilgreind samkvæmt eftirfarandi niðurstöðum úr blóðrannsóknunum:

Daufkyrningar	< 1 500/mm <sup>3</sup>
Blóðflögur	< 80 000/mm <sup>3</sup>
Blóðrauði	< 4,5 g/dL
Netfrumur	< 80 000/mm <sup>3</sup> ef þéttni blóðrauða er < 9 g/dL

Langtímagögn varðandi áframhaldandi notkun hýdroxýkarbamíðs hjá sjúklingum með sigðkornaheilkenni liggja fyrir hvað varðar börn og unglunga, ásamt 12 ára eftirliti með börnum og unglungum og 13 ára eftirliti með fullorðnum. Eins og er, er enn ekki vitað hversu lengi skal meðhöndla sjúklinga með Siklos. Lengd meðferðar er í höndum læknisins sem ávísar og ætti að byggjast á klíniskri og blóðfræðilegri stöðu hvers sjúklings fyrir sig.

### Sérstakir sjúklingahópar

#### *Börn yngri en 2 ára*

Ekki hefur enn verið sýnt fram á öryggi og verkun hýdroxýkarbamíðs hjá börnum á aldrinum núll til tveggja ára. Takmörkuð gögn benda til að 20mg/kg/d hafi dregið úr sársaukafullum köstum og verið öruggt fyrir börn undir tveggja ára aldri en öryggi langtíma meðferðar hefur ekki verið staðfest. Því er ekki hægt að ráðleggja neina skammta.

#### *Skert nýrnastarfsemi*

Þar sem nýrnaútskilnaður er helsta leiðin til brotthvarfs, ætti að íhuga að draga úr Siklos skömmtum hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi. Hjá sjúklingum með kreatínínúthreinsun  $\leq 60$  ml/mín. ætti að draga úr upphafsskammti af Siklos um 50%. Ráðlagt er að hafa náðið eftirlit með blóðgildum þessara sjúklinga. Siklos má ekki gefa sjúklingum með alvarlega skerta nýrnastarfsemi (kreatínínúthreinsun < 30 mL/mín.) (sjá kafla 4.3, 4.4 og 5.2).

#### *Skert lifrastarfsemi*

Engin gögn liggja fyrir til stuðnings sérstakri skammtaaðlögun hjá sjúklingum með skerta lifrastarfsemi. Ráðlagt er að hafa náðið eftirlit með blóðgildum þessara sjúklinga. Af öryggisástæðum eiga sjúklingar með alvarlega skerta lifrastarfsemi ekki að taka Siklos (sjá kafla 4.3 og 4.4).

### Aðferð við lyfjagiöf

Í samræmi við einstaklingsbundinn ávísaðan skammt skal taka töfluna, töfluhelminginn eða – fjórðungshluta töflunnar einu sinni á dag, helst að morgni fyrir morgunverð og, þegar þarf, ásamt glasi af vatni eða örlitlu magni fæðu.

Fyrir sjúklinga sem eru ekki færir um að kyngja töflunum má sundra þeim **rétt fyrir notkun** í dálitlu vatni í teskeið. Með dropa af sírópi eða blöndun við fæðu er unnt að fela hugsanlegt beiskt bragð.

## **4.3 Frábendingar**

Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna.

Alvarlega skert lifrastarfsemi (Child-Pugh flokkur C).

Alvarlega skert nýrnastarfsemi (kreatínínúthreinsun < 30 mL/mín.).

Eitrunarmörkum mergbælingar eins og lýst er í kafla 4.2.

Brjóstagjöf (sjá kafla 4.6).

#### 4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

##### Beinmergsbæling

Meðferð með Siklos kallar á náíð klínískt eftirlit. Meta skyldi blóðfræðilega stöðu sjúklings, auk nýrna- og lifrarstarfsemi, áður en meðferð hefst og reglulega meðan á henni stendur. Meðan á Siklos meðferð stendur þarf að hafa eftirlit með blóðhag einu sinni í mánuði þegar meðferð er hafin (þ.e. á fyrstu tveimur mánuðunum) og ef daglegur skammtur af hýdroxýkarbamíði er allt að 35 mg/kg líkamsþyngdar. Fylgjast ætti á 2 mánaða fresti með sjúklingum sem eru með óbreytt ástand með lægri skömmtum.

Hætta skal Siklos meðferð ef beinmergsstarfsemi minnkar greinilega. Daufkyrningafæð er venjulega fyrsta og algengasta merkið um blóðfræðilega bælingu. Blóðflagnafæð og blóðleysi koma sjaldnar fyrir og koma mjög sjaldan fram án þess að daufkyrningafæð hafi þegar komið fram. Mergbæling gengur venjulega hratt til baka eftir að meðferð er hætt. Hefja má Siklos meðferð á ný með örllítið lægri skömmtum (sjá kafla 4.2).

##### Skert nýrna- og lifrarstarfsemi

Sýna skal aðgát þegar Siklos er gefið sjúklingum með vægt eða miðlungi skerta nýrnastarfsemi (sjá kafla 4.2).

Þar sem takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um sjúklinga með vægt eða miðlungi skerta lifrarstarfsemi skal sýna aðgát við notkun Siklos (sjá kafla 4.2).

##### Fótasár og eiturverkanir vegna æðabólgu

Sýna skal aðgát þegar Siklos er gefið sjúklingum með fótasár. Fótasár eru algengur fylgikvilli sigðkornaheilkennis, en einnig hefur verið tilkynnt um þau hjá sjúklingum sem fá hýdroxýkarbamíð meðferð. Eiturverkanir vegna æðabólgu í húð, þar með talin sár og drep af völdum æðabólgu, hafa komið fram hjá sjúklingum með mergfrumnafjölgunarraskanir meðan á hýdroxýkarbamíð meðferð stendur. Oftast var tilkynnt um þessar eiturverkanir vegna æðabólgu hjá sjúklingum sem fengu, eða höfðu áður fengið, interferon meðferð. Vegna hugsanlegra alvarlegra afleiðinga sára á húð af völdum æðabólgu hjá sjúklingum með mergfrumnafjölgunarsjúkdóm, á að hætta notkun hýdroxýkarbamíðs og/eða draga úr skammtinum ef sár myndast á húð vegna æðabólgu. Í mjög sjaldgæfum tilvikum stafa sár af hvítkornasundrandi æðabólgu.

##### Risarauðkornager

Hýdroxýkarbamíð veldur risarauðkornageri sem hugsanlega getur hulið tilfallandi þróun skorts á fólínsýru og B<sub>12</sub> vítamíni. Mælt er með að gefa fólínsýru til forvarnar.

##### Krabbameinsvaldandi áhrif

Hýdroxýkarbamíð veldur tvímælalaust skemmdum á erfðaeftni samkvæmt breiðum hópi prófkerfa. Gert er ráð fyrir að hýdroxýkarbamíð sé krabbameinsvaldur hjá mönnum og dýrum. Tilkynnt hefur verið um hvítblæði sem aukakvilla hjá sjúklingum sem fá hýdroxýkarbamíð til lengri tíma við mergfrumnafjölgunarkvillum. Ekki er vitað hvort hvítblæðisáhrifin stafa af notkun hýdroxýkarbamíðs eða hvort þau tengjast undirliggjandi sjúkdómi sjúklings. Einnig hefur verið tilkynnt um húðkrabbamein hjá sjúklingum sem fá hýdroxýkarbamíð í lengri tíma.

##### Örugg lyfjagjöf og eftirlit

Sjúklingar og/eða foreldrar eða forráðamenn þurfa að geta farið eftir leiðbeiningum varðandi lyfjagjöf, eftirlit og umönnun.

#### 4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Ekki hafa verið gerðar sérstakar rannsóknir á milliverkunum við hýdroxýkarbamíð.

Tilkynnt hefur verið um hugsanlega banvæna brisbólgu, lifrareitrun og alvarlegan útlægan taugakvilla hjá HIV smituðum sjúklingum sem fengu hýdroxýkarbamíð ásamt andretróveirulyfjum af fyrstu kynslóð, sérstaklega didanósíni ásamt stavúdíni. Hjá sjúklingum sem meðhöndlaðir voru með hýdroxýkarbamíði ásamt didanósíni, stavúdíni og indínáviri reyndist miðgildi fækkunar CD4 frumna vera nálægt 100/mm<sup>3</sup>.

Samhliða notkun hýdroxýkarbamíðs og annarra mergbælandi lyfja eða geislameðferðar getur aukið mergbælingu, truflanir í meltingarfærum eða slímhúðarbólgu. Roði í húð vegna geislameðferðar getur versnað við notkun hýdroxýkarbamíðs.

Samhliða notkun hýdroxýkarbamíðs ásamt lifandi veirubóluefni getur hugsanlega magnað afritun bóluefnisveirunnar og/eða aukið aukaverkanir af bóluefnisveirunni þar sem hugsanlegt er að venjulegar varnir líkamans bælist af hýdroxýkarbamíð meðferð. Bólusetning með lifandi bóluefni getur orsakað alvarlegar sýkingar hjá sjúklingi sem tekur hýdroxýkarbamíð. Yfirleitt getur dregið úr mótefnasvörum sjúklings gegn bóluefnum. Aðeins á að gefa Siklos meðferð og framkvæma samhliða ónæmisáðgerð með lifandi veirubóluefnum ef ávinningur vegur greinilega þyngra en hugsanleg áhætta.

#### 4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf

##### Konur á barneignaraldri/Getnaðarvarnir karla og kvenna

Konum á barneignaraldri sem fá hýdroxýkarbamíð skal ráðlagt að forðast þungun og láta lækinn tafarlaust vita ef svo fer.

Eindregið er ráðlagt að konur á barneignaraldri noti örugga getnaðarvörn.

Sjúklingar (karlar og konur) sem nota hýdroxýkarbamíð og óska eftir getnaði ættu að hætta meðferð 3 til 6 mánuðum áður en meðganga hefst ef mögulegt er. Meta skyldi hlutfallið milli áhættu og ávinnings á einstaklingsbundinn hátt og bera saman áhættu af hýdroxýkarbamíð meðferð og áhættuna af því að skipta henni út fyrir blóðgjöf.

##### Meðganga

Dýrarannsóknir hafa sýnt eiturvekanir á æxlun (sjá kafla 5.3). Gera þarf sjúklingum sem taka hýdroxýkarbamíð grein fyrir möguleika á hættu fyrir fóstur.

Takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um notkun hýdroxýkarbamíðs á meðgöngu. Siklos er hvorki ætlað til notkunar á meðgöngu..

Ef grunur leikur á meðgöngu skal strax leiðbeina sjúklingi að hafa samband við lækni.

##### Brjóstgjöf

Hýdroxýkarbamíð skilst út í brjóstamjólk. Vegna hættu á alvarlegum aukaverkunum hjá ungbörnum verður að hætta brjóstgjöf meðan á töku Siklos stendur.

##### Frjósemi

Frjósemi karlmannna kann að verða fyrir áhrifum af meðferð. Mjög algengar tilvik um afturkræfa sæðisfrumnafæð eða sæðisfrumnaleysi komu fram hjá körlum, en þessar raskanir tengjast einnig undirliggjandi sjúkdómi. Vart varð við skerta frjósemi hjá karlkyns rottum (sjá kafla 5.3).

#### 4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Siklos hefur lítil áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla. Ráðleggja ætti sjúklingum að aka hvorki né stjórna vélum, ef vart verður við sundl við töku Siklos.

#### 4.8 Aukaverkanir

### Samantekt á öryggi

Sýnt var fram á öryggi hýdroxýkarbamíðs við meðferð á sigðkornaheilkenni í klínískum rannsóknum og það staðfest með langtíma ferilrannsókn með 1 903 fullorðnum og börnum eldri en tveggja ára.

Algengasta aukaverkunin sem tilkynnt var um var mergbæling og var daufkyrningafæð algengasta einkennið. Beinmergsbæling er sú eiturvekun hýdroxýkarbamíðs sem takmarkar skammta.

Tímabundnar eiturvekanir í beinmerg koma yfirleitt fram hjá færri en 10% sjúklinga þegar skammtur er minni en hámarks þolanlegur skammtur, en 50% sjúklinga geta upplifað afturkræfa beinmergsbælingu við hámarks þolanlegan skammt. Búist er við þessum aukaverkunum í samræmi við líflyfjafræði hýdroxýkarbamíðs. Jöfn og þétt titrun getur hjálpað til við að draga úr þessum áhrifum (sjá kafla 4.2).

Klínísk gögn varðandi sjúklinga með sigðkornaheilkenni hafa ekki sýnt fram á aukaverkanir af hýdroxýkarbamíði hvað varðar lifrar- og nýrnastarfsemi.

### Tafla yfir aukaverkanir

Aukaverkanir eru taldar upp hér að neðan samkvæmt flokkun eftir líffærum og heildartíðni. Tíðni er skilgreind sem: mjög algengar ( $\geq 1/10$ ), algengar ( $> 1/100$  til  $< 1/10$ ), sjaldgæfar ( $> 1/1\ 000$  til  $< 1/100$ ), mjög sjaldgæfar ( $> 1/10\ 000$  til  $< 1/1\ 000$ ), koma örsjaldan fyrir ( $< 1/10\ 000$ ), tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum). Innan tíðniflokka eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst :

<i>Æxli, góðkynja og illkynja</i>	
Tíðni ekki þekkt:	Hvítblæði, húðkrabbamein hjá öldruðum
<i>Blóð og eitlar:</i>	
Mjög algengar:	Beinmergsbæling <sup>1</sup> ásamt daufkyrningafæð (< 1,5 x 10 <sup>9</sup> /L), netfrumnafæð (< 80 x 10 <sup>9</sup> /L), risarauðkornager <sup>2</sup>
Algengar:	Blóðflagnafæð (< 80 x 10 <sup>9</sup> /L), blóðleysi (blóðrauði < 4,5 g/dL) <sup>3</sup>
<i>Taugakerfi:</i>	
Algengar:	Höfuðverkur
Sjaldgæfar:	Sundl
<i>Æðar</i>	
Tíðni ekki þekkt:	Blæðing
<i>Meltingarfæri:</i>	
Sjaldgæfar:	Ógleði
Tíðni ekki þekkt:	Truflanir í meltingarfærum, uppköst, sár í meltingarvegi, alvarlega lágt magnesíummagn í blóði
<i>Lifur og gall</i>	
Mjög sjaldgæfar:	Hækkuð lifrarendím
<i>Húð og undirhúð:</i>	
Algengar	Aukaverkanir á húð (til dæmis litun í munni, á nöglum og á húð) og slímhúðarbólga í munni.
Sjaldgæfar:	Útbrot, svartar neglur (melanonychia), skalli
Mjög sjaldgæfar:	Fótasár
Koma mjög sjaldan fyrir :	Dreifðir rauðir úlfar (Systemic lupus erythematosus (SLE)) og staðbundinn helluroði (cutaneous lupus erythematosus (CLE))
Tíðni ekki þekkt:	Þurrkur í húð
<i>Æxlunarfæri og brjóst:</i>	
Mjög algengar :	Sæðisfrumnafæð, sæðisfrumnaleysi <sup>4</sup>
Tíðni ekki þekkt:	Tíðaleysi
<i>Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á ikomustað</i>	
Tíðni ekki þekkt:	Hiti
<i>Rannsóknaniðurstöður:</i>	
Tíðni ekki þekkt:	Þyngdaraukning <sup>5</sup>

<sup>1</sup> Blóðgildi verða yfirleitt eðlileg á ný á innan við tveimur vikum eftir að hætt er við hýdroxýkarbamíð.

<sup>2</sup> Risarauðkornagerið sem orsakast af hýdroxýkarbamíði er ekki háð B<sub>12</sub> vítamíni eða fólínsýru.

<sup>3</sup> Orsakast fyrst og fremst af smáveirusýkingu (Parvovirus), fráhlutun í milta eða lifur, skertri nýrnastarfsemi.

<sup>4</sup> Sæðisfrumnafæð og sæðisfrumnaleysi eru yfirleitt afturkræf en þó þarf að taka slíkt ástand til greina ef óskað er eftir getnaði (sjá kafla 5.3). Þessar raskanir tengjast einnig undirliggjandi sjúkdómi.

<sup>5</sup> Þyngdaraukning getur stafað af bættu almennu ástandi.

## Börn

Tíðni, tegund og alvarleiki aukaverkana hjá börnum eru yfirleitt svipuð og hjá fullorðnum.

Áhorfsrannsókn eftir markaðssetningu með Siklos® (Escort HU) með stórum hópi þátttakenda (n=1 906) með sigðkornablóðleysi sýndi að sjúklingar á aldrinum 2ja til 10 ára áttu í meiri hættu á að fá daufkyrningafæð og í minni hættu á að fá húðþurrk, skalla, höfuðverk og blóðleysi. Sjúklingar á aldrinum 10 til 18 ára áttu í minni hættu á að fá húðþurrk, húðsár, skalla, þyngdaraukningu og blóðleysi samanborið við fullorðna.

### Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

## 4.9 Ofskömmun

Tilkynnt hefur verið um bráðar eiturvekanir á slímhúð hjá sjúklingum sem fengu skammta af hýdroxýkarbamíði sem voru margfalt hærri en ráðlagður meðferðarskammtur. Vart hefur orðið við eymsli, fjólubláan roða á húð, bjúg í lófum og á iljum og síðan hreisturmyndun á höndum og fótum, alvarlega og almenna oflitun á húð og munnbólgu.

Hjá sjúklingum með sigðkornaheilkenni var tilkynnt um alvarlega beinmergsbælingu í einstökum tilvikum ofskömmunar af hýdroxýkarbamíði milli tvöfalds og tífalds ávísaðs skammts (með allt að 8,57 sinnum hámarks ráðlögðum skammti, sem nemur 35 mg/kg líkamsþyngdar á dag). Mælt er með að fylgjast með blóðhag í nokkrar vikur eftir ofskömmun þar sem hætt er við hægum bata. Meðferð við ofskömmun samanstendur af magaskolun og síðan einkennamiðaðri meðferð og eftirliti með beinmergsstarfsemi.

## 5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

### 5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Æxlishefjandi lyf, önnur æxlishefjandi lyf, ATC flokkur: L01XX05.

#### Verkunarháttur

Ekki er fyllilega vitað um alla verkunarmáta hýdroxýkarbamíðs. Einn verkunarmáti hýdroxýkarbamíðs er aukin þéttni fósturbloðrauða (HbF) hjá sigðkornasjúklingum. HbF truflar fjölliðun HbS og hindrar því sigðun rauðra blóðfrumna, sem á hinn bóginn minnkar æðastíflu og blóðrof. Í öllum klínískum rannsóknum kom fram merkjanleg aukning HbF eftir notkun hýdroxýkarbamíðs miðað við grunnviðmið. Aukin þéttni fósturbloðrauða eykur einnig lifun rauðra blóðfrumna og heildarmagn blóðrauða og dregur þar af leiðandi úr blóðleysi í þessum sjúklingum.

Sýnt hefur verið fram á tengsl hýdroxýkarbamíðs við framleiðslu köfnunarefnismónoxíðs, sem gefur til kynna að köfnunarefnismónoxíð örvi framleiðslu hringlaga gúanásinmónófosfats (cGMP) sem síðan virkjar próteínkinasa og eykur framleiðslu HbF. Önnur þekkt lyfjafræðileg áhrif hýdroxýkarbamíðs sem hugsanlega eiga sinn þátt í jákvæðum áhrifum þess á sigðkornaheilkenni eru meðal annars fækkun á dauðfyrningum, aukning á vatnsinnihaldi rauðra blóðkorna, aukin afmyndun sigðkorna og breytt viðloðun rauðra blóðkorna við æðapæl.

Auk þessa orsakar hýdroxýkarbamíð tafarlausa hemlun DNA-nýmyndunar með því að virka eins og ribónúkleótíðredúktasa-hemill, án þess að trufla nýmyndun ribónúkleótíðsýru eða próteins.

#### Lyfhrif

Auk óreglulegs samhengis á milli lækkaðrar tíðni verkjakasta og aukningar HbF voru frumueyðandi áhrif hýdroxýkarbamíðs, sérstaklega hvað varðar fækkun á dauðfyrningum, sá þáttur sem var í mestu hlutfalli við lækkaða tíðni verkjakastanna.

#### Verkun og öryggi

Í nánast öllum klínískum rannsóknum sem framkvæmdar voru á sigðkornaheilkenni dró hýdroxýkarbamíð úr tíðni æðaþrenginga hjá börnum og fullorðnum um 40% til 80%. Sama fækkun kom fram á fjölda sjúkrahússvistana og fjölda daga sem sjúkrahússvistun stóð hjá hópum sem hlutu meðhöndlun. Einnig dró úr árlegri tíðni bráðra brjóstverjakasta um 25% til 68% í mörgum rannsóknum. Bráð brjóstverjaköst er algengur og lífshættulegur fylgikvilli sigðkornaheilkennis og lýsir sér í verkjum fyrir brjósti, hita eða mæði með nýlegum íferðum samkvæmt röntgenmynd af brjóstakassa.

Varanlegur klínískur ávinningur kom fram hjá sjúklingum sem héldu áfram meðferð með hýdroxýkarbamíði í meira en 8 ár.

Hjá 1 906 sjúklingum sem tóku þátt í hóprannsókninni ESCORT HU, eftir tólf og tuttugu og fjögurra mánaða meðferð með hýdroxýkarbamíði og miðað við upphafsgildi, sást marktæk aukning á Hb gildi (+1,4 g/dL og 1,5 g/dL) og hlutfall HbF (+14,65% og 15%). Samhliða eftir eins árs meðferð varð marktæk fækkun á fjölda sársaukafullra krísa sem stóðu yfir >48 klst (-40% hjá börnum og -50% hjá



fullorðnum), ACS-köstum (-68% hjá börnum og -57% hjá fullorðna), og sjúkrahúsinnlagnir (-44% hjá börnum og -45% hjá fullorðnum) og hlutfall sjúklinga sem þurftu blóðgjöf lækkaði um 50%. Öryggissnið hýdroxýkarbamíðs hjá fullorðnum og börnum sem kom fram í ESCORT-HU var í samræmi við fyrri birtar upplýsingar án nýrrar áhættu (Montalembert 2021).

### Börn

Í NOHARM rannsókn (Opoka 2017) var börnum á meðalaldri 2,2 ára (frá 1 til 3,99 ára) slembiraðað í annað hvort hýdroxýkarbamíð (n=104) eða lyfleysu (n=104). Meðferð var gefin einu sinni á dag við  $20 \pm 2,5$  mg/kg í 12 mánuði. Samsett SCD-tengd klínísk niðurstaða (vaso-lokandi sársaukafull kreppa, dactylitis, bráð brjóstheilkenni, miltabinding eða blóðgjöf) var sjaldgæfari með hýdroxýúra (45%) en lyfleysu (69%,  $p=0,001$ ). Varðandi hættuna á aukinni sýkingu hjá börnum með daufkyrningafæð af völdum lyfja, var hún sjaldgæf hjá NOHARM og var ekki munur á hýdroxýúra og lyfleysu meðferð.

Í lok NOHARM rannsóknarinnar voru börn skráð í NOHARM framhaldsrannsóknina (John 2020) og þeim var úthlutað af handahófi í hlutfallinu 1:1 annað hvort til að fá hýdroxýkarbamíð í föstum staðalskammti (meðaltal  $[\pm SD]$ ,  $20 \pm 5$  mg á hvert kíló á dag) eða til að auka hýdroxýkarbamíð í hámarksskammt sem þolist. 187 börnum var slembiraðað: 94 (aldur  $4,6 \pm 1,0$ ) í hópnum með fasta skammta ( $19,2 \pm 1,8$  mg/kg/d) og 93 (aldur  $4,8 \pm 0,9$ ) í hópnum sem fékk aukna skammta ( $29,5 \pm 3,6$  mg/kg/d). Eftir 18 mánuði kom fram aukning á Hb-gildi ( $+0,3$  g/dL) og % HbF ( $+8\%$ ) í stigmögnunarhópnum.

Klínískar aukaverkanir af hvaða gráðu sem er voru tíðari í hópnum sem fékk fasta skammta, þar með talið öll sigðfrumutengd tilvik (245 á móti 105) og sértæk tilvik: æðalokandi verkjakreppu (200 á móti 86) og bráð brjóstheilkenni eða lungnabólga (30 á móti 8). Fjöldi lykilinngripa í lækisfræði var einnig færri í hópnum sem stækkaði skammta en í hópnum með fasta skammta, bæði vegna blóðgjafa (34 á móti 116) og sjúkrahúsinnlagna (19 á móti 90).

Hjá ungbörnum með SS/Sb0 á aldrinum 9–23 mánaða, fækkun verkjatilvika (-52%, 177 tilvik á móti 375), dactylitis (-80%, 24 á móti 123), bráðu brjóstheilkenni (8 á móti 27) og sjúkrahúsinnlögnum (-28%, 232 á móti 324) hefur verið tilkynnt með hýdroxýkarbamíði (n=96) samanborið við lyfleysu (n=97) í sömu röð í slembiröðuðu samanburðarrannsókninni Baby Hug. Hjá 25 sjúklingum sem voru meðhöndlaðir í 1 ár í óstýrðu ESCORT HU í 1 ár samanborið við 1 ár fyrir innritun (n=25), minnkun á æðalokandi kreppu: -42% og sjúkrahúsinnlögnum: -55%. Ávinnings-áhættuhlutfallið hjá þessum hópi og langtímaöryggi verður að ákvarða.

Upplýsingum var safnað óstýrðu ESCORT HU hóprannsókninni í undirhópi 27 barna með alvarlegt, langvinnt blóðleysi sem fengu meðferð með Siklos í 12 mánuði og voru með gildi blóðrauða undir 7 g/dL við grunnildi. Af þessum hópi höfðu einungis 6 (22%) sjúklinganna gildi undir 7 g/dL í mánuði 12. Þó svo að breyting frá grunnildi jöfn eða hærri en 1 g/dL hafi komið fram hjá meirihluta sjúklinga (56%) var ekki hægt að komast að traustum niðurstöðum um verkun frá þessari óstýrðu rannsókn, vegna þess að mikinn hluta gagna vantaði, möguleika á afturhvarfi til meðalgildis og að ekki var hægt að útiloka áhrif frá blóðgjöfum.

## **5.2 Lyfjahvörf**

### Frásog

Eftir að tekin eru inn 20 mg/kg af hýdroxýkarbamíði er frásog hratt og u.þ.b. 30 mg/l hámarksþétni í blóðvökva kemur fram eftir 0,75 klst. hjá börnum með sigðkornaheilkenni og 1,2 klst. hjá fullorðnum. Heildarútsetning allt að 24 klst. eftir að skammtur er tekinn er 124 mg klst./L hjá börnum og unglingum og 135 mg klst./L hjá fullorðnum sjúklingum. Aðgengi þegar hýdroxýkarbamíð er tekið inn er nánast algjört skv. mati þegar lyfið var notað við öðrum ábendingum en sigðkornaheilkenni.

### Dreifing

Hýdroxýkarbamíð dreifist hratt um mannslíkamann, berst í heila- og mænuvökva, kemur fram í lífhimnuvökva og skinnholsvökva, og safnast saman í hvítörnum og rauðörnum. Áætlað dreifingarrúmmál hýdroxýkarbamíðs er svipað og heildarvatnsmagn líkamans.

Dreifingarrúmmál við stöðugt ástand leiðrétt miðað við aðgengi er 0,57 L/kg hjá sjúklingum með sigðkornaheilkenni (það nær u.þ.b. 72 L hjá börnum og 90 L hjá fullorðnum). Ekki er vitað hversu mikil próteinbinding hýdroxýkarbamíðs er.

### Umbrot

Ekki liggur fyrir fyllileg lýsing á umbrotsleiðum eða umbrotsefnum. Úrea er eitt umbrotsefni hýdroxýkarbamíðs.

30, 100 og 300 µM hýdroxýkarbamíð brotnar ekki niður *in vitro* af völdum cýtókróma P450 í lifrarfrymisögnum manna. Við 10 til 300 µM þéttni örvar hýdroxýkarbamíð ekki *in vitro* ATPasa-virkni raðbrigða P-glykópróteins (PGP) úr mönnum, sem gefur til kynna að hýdroxýkarbamíð sé ekki PGP-hvarfefni. Því er ekki búist við milliverkunum við samhliða lyfjagjöf með efnum sem eru hvarfefni cýtókróma P450 eða P-glykópróteins.

### Brotthvarf

Í rannsókn á endurteknum skömmtum hjá fullorðnum sjúklingum með sigðkornaheilkenni kom u.þ.b. 60% hýdroxýkarbamíðskammtsins fram í þvagi við stöðugt ástand. Hjá fullorðnum einstaklingum var heildarúthreinsun leiðrétt miðað við aðgengi 9,89 L/klst. (0,16 L/klst./kg), þar af 5,64 L/klst. við nýrnaúthreinsun og 4,25 L/klst. um aðrar leiðir en nýru. Gildi heildarúthreinsunar hjá börnum voru 7,25 L/klst. (0,20 L/klst./kg), eða 2,91 L/klst. við nýrnaúthreinsun og 4,34 L/klst. um aðrar leiðir en nýru.

Hjá fullorðnum með sigðkornaheilkenni var meðalgildi samsafnaðs hýdroxýkarbamíðútskilnaðar í þvagi 62% af gefnum skammti eftir 8 klst. og því hærra en hjá krabbameinssjúklingum (35-40%). Hjá sjúklingum með sigðkornaheilkenni skildist hýdroxýkarbamíð út með helmingunartímanum sex til sjö klukkustundum, sem er lengri tími en tilkynnt hefur verið um þegar það er notað við öðrum ábendingum.

### Aldur, kyn, kynþáttur

Engar upplýsingar liggja fyrir um lyfjahvarfafraeðilegan mun eftir aldri (nema hvað varðar börn), kyni eða kynþætti.

### Börn

Hjá börnum og fullorðnum sjúklingum með sigðkornaheilkenni var almenn útsetning fyrir hýdroxýkarbamíði við stöðugt ástand svipuð hvað varðar flatarmál undir blóðþéttniferli. Hámarksstyrkur í blóðvökva og sýnilegt dreifingarrúmmál miðað við líkamsþyngd var vel sambærilegt í öllum aldurshópum. Sá tími sem það tók að ná hámarksþéttni í blóðvökva lengdist og það hundradshlutfall skammts sem skildist út með þvagi hækkaði hjá börnum miðað við fullorðna. Hjá börnum var helmingunartíminn örlítið lengri og heildarúthreinsun miðað við líkamsþyngd örlítið meiri en hjá fullorðnum sjúklingum (sjá kafla 4.2).

### Skert nýrnastarfsemi

Þar sem nýrnaútskilnaður er ein leið brotthvarfs ætti að íhuga að minnka Siklos skammta hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi. Í opinni stakskammtarannsókn á fullorðnum sjúklingum með sigðkornaheilkenni (*Yan JH et al, 2005*) voru áhrif nýrnastarfsemi á lyfjahvörf hýdroxýkarbamíðs metin. Sjúklingar með eðlilega (kreatínínúthreinsun CrCl >80 mL/mín.), væga (CrCl 60-80 mL/mín.), miðlungs (CrCl 30-60 mL/mín.) eða alvarlega (<30 mL/mín.) skerðingu á nýrnastarfsemi fengu hýdroxýkarbamíð í stökum skammti sem nam 15 mg/kg líkamsþyngdar og til þess voru notuð 200 mg, 300 mg eða 400 mg hylki. Hjá sjúklingum með lægri CrCl en 60 mL/mín. eða sjúklingum með nýrnasjúkdóm á lokastigi var meðalútsetning fyrir hýdroxýkarbamíði u.þ.b. 64% hærra en hjá sjúklingum með eðlilega nýrnastarfsemi. Eins og fram kom í seinni rannsókn var flatarmálið undir ferlinum u.þ.b. 51% hærra hjá sjúklingum með CrCl <60 mL/mín. en hjá sjúklingum með CrCl ≥60 mL/mín., sem gefur til kynna að hugsanlega sé viðeigandi að minnka hýdroxýkarbamíð skammtinn um 50% hjá sjúklingum með CrCl ≤ 60 mL/mín. Blóðskilun dró úr útsetningu fyrir hýdroxýkarbamíði um 33% (sjá kafla 4.2 og 4.4).

Ráðlagt er að hafa náð eftirlit með blóðgildum þessara sjúklinga.

### Skert lifrarstarfsemi

Engin gögn liggja fyrir til stuðnings sérstökum leiðbeiningum um skammtaáðlögun fyrir sjúklinga með skerta lifrarstarfsemi en af öryggisástæðum er ekki mælt með notkun Siklos fyrir sjúklinga með alvarlega skerta lifrarstarfsemi (sjá kafla 4.3). Ráðlagt er að hafa náíð eftirlit með blóðgildum sjúklinga með skerta lifrarstarfsemi.

### 5.3 Forklínískar upplýsingar

Í forklínískum rannsóknum á eiturverkunum voru algengustu áhrifin sem fram komu meðal annars beinmergsbæling, eitlarýrnun og hrörnun í þekju mjó- og digurgirnis. Áhrif á hjarta- og æðakerfi og blóðfræðilegar breytingar komu fram hjá sumum tegundum. Hjá rottum kom einnig fram eistnarýrnun og minnkuð sáðfrumumyndun, en hjá hundum kom fram afturkræf stöðvun sáðfrumumyndunar.

Hýdroxýkarbamíð veldur tvímælalaust skemmdum á erfðaeefni samkvæmt breiðum hópi prófkerfa. Ekki hafa verið framkvæmdar hefðbundnar langtímarannsóknir til að meta hugsanleg krabbameinsvaldandi áhrif hýdroxýkarbamíðs. Hins vegar er búist við að hýdroxýkarbamíð sé krabbameinsvaldur hjá bæði mönnum og dýrum.

Hýdroxýkarbamíð berst gegnum fylgju og sýnt hefur verið fram á að það hafi öflug vanskapani áhrif og eiturverkanir á fósturvísu í ýmsum dýralíkönunum við meðferðarskammta fyrir menn eða lægri skammta. Vanskapanir einkenndust af höfuðkúpubeinum sem voru að hluta til beingerð, vöntun á augntóftum, vatnshöfði, tvískiptu bringubeini og vöntun lendarhryggjarliða. Eiturverkanir á fósturvísu komu fram í minnkuðum lífslíkum fósturs, minnkuðum fjölda lifandi sambura og seinkuðum þroska. Hýdroxýkarbamíð sem gefið var karlkyns rottum í skammtinum 60 mg/kg líkamsþyngdar á dag (u.þ.b. tvöfaldur ráðlagður hámarksskammtur fyrir menn) olli eistnarýrnun, minnkaðri sáðfrumumyndun og dró verulega úr getu til að frjóvga kvendýr.

## 6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

### 6.1 Hjálparefni

Natríum sterýl fúmarat  
Kísilgerður, örkristallaður sellulósi  
Venjuleg bútýleruð metakrílatfjölliða

### 6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

### 6.3 Geymsluþol

3 ár.

#### Í notkun

Ónotuðum, brotnum töflum skal koma fyrir í glasinu á ný og nota innan þriggja mánaða.

### 6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið við lægri hita en 30°C.

### 6.5 Gerð íláts og innihald

Lyfjaglas úr eðlisþungu pólýetýleni (HDPE) með barnaöryggislok úr pólýprópýleni með þurrkefni.

#### Siklos 100 mg filmuhúðuð tafla

Pakkingastærðir með 60, 90 eða 120 töflum.

Ekki er víst að allar pakkingastærðir séu markaðssettar.

Siklos 1000 mg filmuhúðuð tafla  
Pakkingastærð 30 töflur.

## **6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun**

Siklos er lyf sem meðhöndla þarf með aðgát. Einstaklingar sem ekki taka Siklos, sérstaklega barnshafandi konur, skulu forðast snertingu við hýdroxýkarbamíð. Hver sá sem meðhöndlar Siklos á að þvo sér um hendurnar fyrir og eftir snertingu við töflurnar. Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

Ef ávísaður skammtur krefst þess að taflan sé brotin til helminga eða í fjórðungshluta, á að gera slíkt fjarri fæðu. Duft sem losnar úr brotinni töflu skal þurrka upp með rakri einnota þurrku sem síðan er fleygt.

## **7. MARKAÐSLEYFISHAFI**

THERAVIA  
16 Rue Montrosier  
92200 Neuilly-sur-Seine  
Frakkland  
Sími: +33 1 72 69 01 86  
Fax: +33 1 73 72 94 13  
Netfang: question@theravia.com

## **8. MARKAÐSLEYFISNÚMÉR**

Siklos 100 mg filmuhúðuð tafla  
EU/1/07/397/002  
EU/1/07/397/003  
EU/1/07/397/004

Siklos 1000 mg filmuhúðuð tafla  
EU/1/07/397/001

## **9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS**

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 29/06/2007  
Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 24/04/2017

## **10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS**

Ítarlegar upplýsingar um þetta lyf eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu/>.

Upplýsingar á íslensku eru á <http://www.serlyfjaskra.is>.