

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Siklos 100 mg filmdrasjert tablett
Siklos 1 000 mg filmdrasjert tablett

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Siklos 100 mg filmdrasjert tablett

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 100 mg hydroksykarbamid.

Siklos 1 000 mg filmdrasjert tablett

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 1 000 mg hydroksykarbamid.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett, filmdrasjert (tablett).

Siklos 100 mg filmdrasjert tablett

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

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

Siklos 1 000 mg filmdrasjert tablett

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

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

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

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

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

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

Dosering

Voksne, ungdom og barn eldre enn 2 år

Doseringen skal baseres på pasientens kroppsvekt.

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

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

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

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

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

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

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

De toksiske verdiene gjenspeiles ved følgende blodprøveresultater:

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

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

Spesielle populasjoner

Barn under 2 år

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

Nedsatt nyrefunksjon

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

Nedsatt leverfunksjon

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

Administrasjonsmåte

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

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

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene.

Alvorlig nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh klasse C).

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

Toksiske verdier for myelosuppresjon er beskrevet under pkt. 4.2.

Amming (se pkt. 4.6).

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Beinmargsdepresjon

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

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

Nedsatt nyre- og leverfunksjon

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

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

Leggsår og kutane vaskulittoksisiteter

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

Makrocytose

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

Karsinogenitet

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

Sikker administrering og overvåkning

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

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Ingen interaksjonsstudier er blitt utført med hydroksykarbamid.

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

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

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

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Fertile kvinner/Prevensjonsmidler for kvinner og menn

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

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

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

Graviditet

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

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

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

Amming

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

Fertilitet

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

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

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

4.8 Bivirkninger

Oppsummering av sikkerhetsprofilen

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

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

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

Bivirkningstabell

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

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

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

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

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

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

⁵ Vektøkning kan være en effekt av forbedrede generelle forhold.

Pediatrisk populasjon

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

Melding av mistenkte bivirkninger

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

4.9 Overdosering

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

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

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

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

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

Virkningsmekanisme

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

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

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

Farmakodynamiske effekter

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

Klinisk effekt og sikkerhet

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

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

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

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

Pediatrisk populasjon

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

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

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

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

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

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

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

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

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

Distribusjon

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

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

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

Eliminasjon

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

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

Eldre, kjønn, rase

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

Pediatrisk populasjon

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

Nedsatt nyrefunksjon

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

Nedsatt leverfunksjon

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

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

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

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

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

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

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Natriumstearyl fumarat
Cellulose, silisiumholdig mikrokrySTALLinsk
Butylert metakrylatkopolymer, basisk

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

3 år.

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

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 30 °C.

6.5 Emballasje (type og innhold)

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

Siklos 100 mg filmdrasjert tablett

Pakningsstørrelser på 60, 90 eller 120 tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

Siklos 1 000 mg filmdrasjert tablett
Pakningsstørrelse på 30 tabletter.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

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

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

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

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

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

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

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 29. juni 2007

Dato for siste fornyelse: 24. april 2017

10. OPPDATERINGSDATO

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

VEDLEGG II

- A. TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL
MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

A. TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirker(e) ansvarlig for batch release

Delpharm Lille
Parc d'Activités Roubaix-Est
22 rue de Toufflers
CS 50070
59452 Lys-lez-Lannoy
Frankrike

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt begrenset forskrivning (se Vedlegg I, Preparatomtale, pkt. 4.2).

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

- **Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er)**

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er) for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency).

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

- **Risikohåndteringsplan (RMP)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåkning spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåkning eller risikominimering) er nådd.

Hvis innsendelse av en PSUR og oppdateringen av en RMP faller på samme tidspunkt, kan de sendes inn samtidig.

- **Andre risikominimeringsaktiviteter**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal påse at alle leger som er forventet å foreskrive Siklos, får en informasjonspakke for leger som inneholder følgende:

- Behandlingsveiledning for leger
- Behandlingsveiledning for pasienter
- Doseringssark (i land der begge styrker er tilgjengelige)

Behandlingsveilederen for leger skal inneholde følgende nøkkelementer:

- Preparatomtalen
- Behovet for prevensjonsmidler
- Risiko for mannlig og kvinnelig fertilitet, potensiell risiko for foster og ved amming
- Behandling av bivirkninger
- Risiko for feilmedisinering på grunn av tilgjengelighet av to forskjellige styrkegrader (der begge styrkegrader er tilgjengelige).

Behandlingsveiledningen for pasienter skal inneholde følgende nøkkelementer:

- Pakningsvedlegg
- Håndtering av delte tabletter
- Behovet for prevensjonsmidler
- Risiko for mannlig og kvinnelig fertilitet, potensiell risiko for foster og ved amming
- Risiko for feilmedisinering på grunn av tilgjengelighet av to forskjellige styrkegrader (der begge styrker er tilgjengelige).

Ved behov skal apotek motta målrettet kommunikasjon om risikoen for medisineringsfeil på grunn av forvirringen mellom de to styrkene, der begge er tilgjengelige.

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal implementere denne opplæringsplanen på nasjonalt plan, og slik det er avtalt med kompetente myndigheter i medlemslandene.

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE**ESKE****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Siklos 100 mg filmdrasjert tablett
hydroksykarbamid

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver tablett inneholder 100 mg hydroksykarbamid.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

60 tabletter
90 tabletter
120 tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

Cytostatikum: tablettene skal håndteres med forsiktighet.

8. UTLØPSDATO

EXP:
Holdbarhet for delte tabletter: 3 måneder.

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares ved høyst 30 °C.

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

THERAVIA, 16 Rue Montrosier, 92200 Neuilly-sur-Seine, Frankrike

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/07/397/002 60 tabletter
EU/1/07/397/003 90 tabletter
EU/1/07/397/004 120 tabletter

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot:

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UMLEVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

siklos 100 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC:
SN:
NN:

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE EMBALLASJER

BOKS

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

Siklos 100 mg tablett
hydroksykarbamid
Oral bruk

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

3. UTLØPSDATO

EXP:

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot:

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

60 tabletter
90 tabletter
120 tabletter

6. ANNET

Cytostatikum

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE**ESKE****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Siklos 1 000 mg filmdrasjert tablett
hydroksykarbamid

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver tablett inneholder 1 000 mg hydroksykarbamid.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

30 tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

Cytostatikum: tablettene skal håndteres med forsiktighet.

8. UTLØPSDATO

EXP:
Holdbarhet av delte tabletter ved bruk: 3 måneder.

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares ved høyst 30 °C.

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN
--

THERAVIA, 16 Rue Montrosier, 92200 Neuilly-sur-Seine, Frankrike

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)
--

EU/1/07/397/001

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot:

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT
--

siklos 1 000 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC:

SN:

NN:

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN INDRE EMBALLASJE**BOKS****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Siklos 1 000 mg tablett
hydroksykarbamid

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver tablett inneholder 1 000 mg hydroksykarbamid.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

30 tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

Cytostatikum: tablettene skal håndteres med forsiktighet.

8. UTLØPSDATO

EXP:

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares ved høyst 30 °C.

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN
--

THERAVIA

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)
--

EU/1/07/397/001

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot:

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT
--

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

Siklos 100 mg filmdrasjert tablett Siklos 1 000 mg filmdrasjert tablett hydroksykarbamid

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Hvis du har ytterligere spørsmål, kontakt lege, apotek eller sykepleier.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege, eller apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Siklos er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Siklos
3. Hvordan du bruker Siklos
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Siklos
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Siklos er og hva det brukes mot

Siklos brukes til å forhindre smertefulle kriser, inkludert plutselige brystmerter, forårsaket av sigdcellesykdom hos voksne, ungdommer og barn over 2 år.

Sigdcellesykdom er en arvelig blodsykdom som påvirker de runde, flate røde blodcellene.

Noen celler blir unormale, stive og får en halvmåne eller sigdform som leder til anemi.

Sigdcellene blir også sittende fast i blodårene og blokkerer blodomløpet. Dette kan medføre smertefulle kriser eller organskader.

Alvorlige smertefulle kriser krever innleggelse på sykehus for de fleste pasienter.

Siklos vil redusere antallet smertefulle kriser og behovet for sykehusinnleggelse i forbindelse med sykdommen.

Virkestoffet i Siklos, hydroksykarbamid, hemmer vekst og nydannelse (proliferasjon) av enkelte celler som blodceller. Disse virkningene fører til en reduksjon av antall røde og hvite blodceller og blodplater (myelosuppressiv effekt). Hos pasienter med sigdcellesykdom bidrar hydroksykarbamid også til å forhindre at røde blodceller får unormale former.

2. Hva du må vite før du bruker Siklos

Bruk ikke Siklos

- dersom du er allergisk overfor hydroksykarbamid eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6),
- dersom du lider av alvorlig leversykdom,
- dersom du lider av alvorlig nyresykdom,

- dersom du har nedsatt produksjon av røde eller hvite blodceller eller blodplater (myelosuppresjon) slik det er beskrevet i avsnittet 3 "Hvordan du bruker Siklos, behandlingsoppfølging",
- dersom du ammer (se avsnitt "Graviditet, amming og fertilitet").

Advarsler og forsiktighetsregler

Rådfør deg med lege, apotek eller sykepleier før du bruker Siklos

- dersom du lider av leversykdom,
- dersom du lider av nyresykdom,
- dersom du har leggsår,
- dersom du bruker andre myelosuppressive legemidler (reduserer produksjonen av røde og hvite blodceller og blodplater) eller får strålebehandling,
- dersom du har en kjent mangel på vitamin B₁₂ eller folat.

Hvis du opplever (eller har opplevd) noe av det nevnt ovenfor, må du informere legen din. Hvis du har spørsmål må du rådføre deg med lege, apotek eller sykepleier.

Pasienter og/eller foreldre eller verge må kunne følge anvisninger med hensyn til å bruke dette legemidlet, oppfølging og omsorg.

Andre legemidler og Siklos

Rådfør deg med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler.

Informasjonsdeling er spesielt nødvendig for

- noen antiretrovirale legemidler (slike som hemmer eller ødelegger et retrovirus som HIV), f.eks. didanosin, stavudin og indinavir (en reduksjon i antall hvite blodceller kan forekomme),
- myelosuppressive legemidler (reduserer produksjonen av røde og hvite blodceller og blodplater) og strålebehandling,
- enkelte vaksiner.

Graviditet, amming og fertilitet

Rådfør deg med lege eller apotek før du tar dette legemidlet dersom du er gravid eller ammer, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid.

Siklos anbefales ikke ved graviditet. Kontakt lege umiddelbart dersom du tror at du kan være gravid. Bruk av sikre prevensjonsmidler anbefales på det sterkeste.

Dersom du blir gravid eller planlegger å bli gravid mens du tar Siklos, vil legen diskutere eventuelle fordeler og risiko ved å fortsette å ta Siklos.

For mannlige pasienter som tar Siklos, hvis partneren din blir gravid eller planlegger å bli gravid, vil legen diskutere eventuelle fordeler og risiko ved å fortsette å ta Siklos.

Virkestoffet i Siklos utskilles i morsmelk hos mennesker. Du skal ikke amme mens du tar Siklos.

Hydroksykarbamid kan redusere sædproduksjonen hos mannlige pasienter mens de blir behandlet.

Kjøring og bruk av maskiner

Noen personer kan oppleve svimmelhet når de tar Siklos. Ikke kjør bil eller bruk verktøy eller maskiner hvis du opplever svimmelhet mens du tar Siklos.

3. Hvordan du bruker Siklos

Bruk alltid Siklos nøyaktig slik legen din har fortalt deg. Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker.

Hvor mye du skal ta

Legen din vil fortelle deg hvor mye Siklos du skal ta hver dag og angi doseringen i hele, halve eller kvarte tabletter.

Den forskrevne dosen av Siklos skal tas én gang om dagen, fortrinnsvis på morgenen før frokost.

Den tas med et glass vann eller en svært begrenset mengde mat.

Dersom du ikke kan svelge tablettene, kan du smuldre dem opp i vann **umiddelbart før bruk:**

- Legg den nødvendige dosen (fortrinnsvis delt dersom Siklos 1 000 mg blir brukt) i en teskje og tilsett litt vann.
- Så snart tablett er smuldret opp, svelges innholdet på teskjeen. Du kan tilsette en dråpe sirup eller blande innholdet med mat for å unngå mulig bitter smak.
- Deretter drikkes et stort glass med vann eller annen drikke.

Håndtering

Siklos er et cytostatikum legemiddel (cellegift) som må håndteres med forsiktighet.

Enhver person, spesielt gravide kvinner, som ikke tar Siklos, må unngå å komme i direkte kontakt med tablettedelen når en tablett deles. Vask hendene før og etter kontakt med tablettene.

Hvis den forskrevne dosen krever at en tablett deles i to eller fire, skal dette gjøres uten å komme i kontakt med mat. Pulver fra den delte tablett skal tørkes opp med en fuktig papirserviett som deretter kastes. For informasjon om oppbevaring av ubrukte, delte tabletter, se avsnitt 5 "Hvordan du oppbevarer Siklos".

Oppfølging av behandling

Legen vil fortelle deg hvor lenge du skal ta Siklos.

Når du bruker Siklos vil det jevnlig bli tatt blodprøver og gjennomført prøver av lever- og nyrefunksjon. Avhengig av dosen du tar, kan disse prøvene gjennomføres månedlig eller annenhver måned.

Avhengig av disse resultatene vil legen justere doseringen av Siklos.

Dersom du tar for mye av Siklos

Dersom du har fått i deg for mye Siklos eller hvis barn har fått i seg legemiddel, kontakt umiddelbart legen din eller nærmeste sykehus da du kan trenge øyeblikkelig medisinsk behandling.

De vanligste symptomene på overdosering av Siklos er:

- Rødhet i huden,
- Sårhet (berøring er smertefullt), og hevelser i håndflater og fotsåler etterfulgt av flassing på hender og føtter,
- Huden blir sterkt pigmentert (lokal endring av farge),
- Ømhet eller hevelser i munnen.

Dersom du har glemt å ta Siklos

Du må ikke ta en dobbelt dose som erstatning for en glemt tablett. Fortsett som vanlig når du skal ta neste dose slik det er forskrevet av legen.

Dersom du avbryter behandling med Siklos

Du skal ikke avbryte behandlingen uten at det gjøres i samråd med legen.

Spør lege eller apotek dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Rådfør deg umiddelbart med legen hvis du opplever noen av følgende alvorlige bivirkninger:

- En alvorlig infeksjon,
- Trøtthet og/eller blekhet,
- Uforklarlige blåmerker (oppsamling av blod under huden) eller blødninger,
- Uvanlig hodepine,
- Pusteproblemer.

Rådfør deg med legen så snart du oppdager noen av følgende bivirkninger:

- Feber eller kuldegysninger,
- Kvalme, eller en generell følelse av uvelhet,
- Utslett (kløende røde utbrudd i huden),
- Sår på leggene,
- Sår (åpen hudinfeksjon) på huden,
- Desorientering (forvirring) og svimmelhet.

DETALJER OM BIVIRKNINGER

Svært vanlige bivirkninger (kan forekomme hos flere enn 1 av 10 personer):

Lavt antall blodceller (myelosuppresjon), forstørrede røde blodceller.

Fravær av eller lavt antall sædceller i sædvæsken (azoospermi eller oligospermi). Siklos kan dermed redusere mannens evne til å gjøre en kvinne gravid.

Vanlige bivirkninger (kan forekomme hos inntil 1 av 10 personer):

Redusert antall røde blodceller (anemi), lavt antall blodplater, hodepine, hudreaksjoner, betennelse eller sårdannelse i munnen (oral mukositt).

Mindre vanlige bivirkninger (kan forekomme hos inntil 1 av 100 personer):

Svimmelhet, kvalme, kløende rød hud (utslett), svarte negler (melanonyki), hårtap.

Sjeldne bivirkninger (kan forekomme hos inntil 1 av 1 000 personer):

Leggsår, endring av leverfunksjon.

Svært sjeldne bivirkninger (kan forekomme hos inntil 1 av 10 000 personer) eller ikke kjent hyppighet (kan ikke anslås ut i fra tilgjengelige data):

Betennelse i huden som gir røde, skjellete flekker og som kan oppstå sammen med leddsmarter.

Isolerte tilfeller av ondartet sykdom i blodcellene (leukemi), hudkreft hos eldre pasienter, blødning, gastrointestinale forstyrrelser, oppkast, tørr hud, feber, bortfall av menstruasjon (amenorré) og vektøkning.

Melding av bivirkninger

Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget.

Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via [det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Siklos

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke Siklos etter utløpsdatoen som er angitt på esken og boksen etter EXP.

Oppbevares ved høyst 30 °C.

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

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Siklos

- Virkestoff er hydroksykarbamid.
Hver Siklos 100 mg filmdrasjert tablett inneholder 100 mg hydroksykarbamid.
Hver Siklos 1 000 mg filmdrasjert tablett inneholder 1 000 mg hydroksykarbamid.
- Andre innholdsstoffer er natriumstearyl fumarat, silisiumholdig mikrokrySTALLinsk cellulose og butylert metakrylatkopolymer basisk.

Hvordan Siklos ser ut og innholdet i pakningen

Siklos 100 mg filmdrasjerte tabletter er off-white, avlange tabletter med en delestrek på begge sider. Tabletten kan deles inn i to like deler.

Hver halvdel av tabletten er preget med "H" på den éne siden.

Siklos 100 mg leveres i plastbokser med 60, 90 eller 120 tabletter.

Siklos 1 000 mg filmdrasjerte tabletter er off-white, kapselformede tabletter som er merket med tre delestreker på begge sider. Tabletten kan deles i fire like doser.

Hver kvart tablett har en gravert "T" på én side.

Siklos 1 000 mg leveres i plastbokser med 30 tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

THERAVIA

16 Rue Montrosier

92200 Neuilly-sur-Seine

Frankrike

Tilvirker

Delpharm Lille

Parc d'Activités Roubaix-Est

22 rue de Toufflers

CS 50070

59452 Lys-lez-Lannoy

Frankrike

For ytterligere informasjon om dette legemidlet bes henvendelser rettet til den lokale representant for innehaveren av markedsføringstillatelsen:

België/Belgique/Belgien
THERAVIA
Tél/Tel: +32(0) 40 11 442

България
THERAVIA
16 Rue Montrosier
92200 Neuilly-sur-Seine – Франция
Tel: +33 (0)1 72 69 01 86

Česká republika
THERAVIA
16 Rue Montrosier
92200 Neuilly-sur-Seine - Francie
Tel: +33 (0)1 72 69 01 86

Danmark
Øresund Pharma ApS
Dronningens Tværgade 9
1302 København K
Danmark
Tlf: +45 53 63 39 16

Deutschland
THERAVIA
Tel: +49 (0)8 00 10 90 001

Eesti
THERAVIA
16 Rue Montrosier
92200 Neuilly-sur-Seine - Prantsusmaa
Tel: +33 (0)1 72 69 01 86

Ελλάδα
DEMO ABEE
Τηλ: +30 210 81 61 802

España
Abacus Medicine A/S
Tel: +34 910605214

France
THERAVIA
16 Rue Montrosier
92200 Neuilly-sur-Seine
Tel: +33 (0)1 72 69 01 86

Lietuva
THERAVIA
16 Rue Montrosier
92200 Neuilly-sur-Seine – Prancūzija
Tel: +33 (0)1 72 69 01 86

Luxembourg/Luxemburg
THERAVIA
Tél/Tel: +352 27 86 23 29

Magyarország
THERAVIA
16 Rue Montrosier
92200 Neuilly-sur-Seine - Franciaország
Tel: +33 (0)1 72 69 01 86

Malta
THERAVIA
16 Rue Montrosier
92200 Neuilly-sur-Seine - Franza
Tel: +33 (0)1 72 69 01 86

Nederland
THERAVIA
Tel: +31 (0)2 07 03 81 55

Norge
Øresund Pharma ApS
Dronningens Tværgade 9
1302 København K
Danmark
Tlf: +45 53 63 39 16

Österreich
THERAVIA
16 Rue Montrosier
92200 Neuilly-sur-Seine - Frankreich
Tel: +33 (0)1 72 69 01 86

Polska
THERAVIA
16 Rue Montrosier
92200 Neuilly-sur-Seine – Francja
Tel: +33 (0)1 72 69 01 86

Portugal
Abacus Medicine A/S
Tel: +34 910605214

Hrvatska
THERAVIA
16 Rue Montrosier
92200 Neuilly-sur-Seine
Tel: +33 (0)1 72 69 01 86

Ireland
THERAVIA
Tel: +353(0)1 69 50 063

Ísland
THERAVIA
16 Rue Montrosier
92200 Neuilly-sur-Seine - Frakkland
Sími: +33 (0)1 72 69 01 86

Italia
THERAVIA
Tel: +39 80 09 59 161

Κύπρος
The Star Medicines Importers Co Ltd
Τηλ: +357 25 37 1056

Latvija
THERAVIA
16 Rue Montrosier
92200 Neuilly-sur-Seine - Francija
Tel: +33 (0)1 72 69 01 86

România
THERAVIA
16 Rue Montrosier
92200 Neuilly-sur-Seine - Franța
Tel: +33 (0)1 72 69 01 86

Slovenija
THERAVIA
16 Rue Montrosier
92200 Neuilly-sur-Seine - Francija
Tel: +33 (0)1 72 69 01 86

Slovenská republika
THERAVIA
16 Rue Montrosier
92200 Neuilly-sur-Seine - Francúzsko
Tel: +33 (0)1 72 69 01 86

Suomi/Finland
Øresund Pharma ApS
Dronningens Tvaergade 9
1302 Kööpenhamina K
Tanska
Puh/Tel: +45 53 63 39 16

Sverige
Øresund Pharma ApS
Dronningens Tvaergade 9
1302 Köpenhamn K
Danmark
Tel: +45 53 63 39 16

United Kingdom (Northern Ireland)
THERAVIA
Tel: +44-(0)203-695 9305

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert MM/YYYY

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu>. Der kan du også finne lenker til andre nettsteder med informasjon om sjeldne sykdommer og behandlingsregimer.