

LISA I
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Siklos 100 mg õhukese polümeerikattega tablett.
Siklos 1 000 mg õhukese polümeerikattega tablett.

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Siklos 100 mg õhukese polümeerikattega tablett

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 100 mg hüdroksükarbamiidi.

Siklos 1 000 mg õhukese polümeerikattega tablett

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 1 000 mg hüdroksükarbamiidi.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett (tablett).

Siklos 100 mg õhukese polümeerikattega tablett

Valkjas piklik õhukese polümeerikattega tablett, mille mõlemal küljel on poolitusjoon.

Tableti saab jagada kaheks võrdseks osaks. Iga tabletipooliku ühele küljele on sisse pressitud täht "H".

Siklos 1 000 mg õhukese polümeerikattega tablett

Valkjas kapslikujuline õhukese polümeerikattega tablett, mille mõlemal küljel on kolm murdejoont.

Tableti saab jagada neljaks võrdseks osaks. Iga tabletiveerandiku ühele küljele on sisse pressitud täht „T”.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1. Näidustused

Siklos on näidustatud korduvate valulike vaso-oklusiivsete kriiside, sealhulgas ägeda rindkeresündroomi ennetamiseks sümptomaatilise sirprak-sündroomiga täiskasvanutel, noorukitel ja üle 2 aasta vanustel lastel (vt lõik 5.1).

4.2. Annustamine ja manustamisviis

Ravi Siklosega tohib alustada vaid sirprak-sündroomiga patsientide ravis kogenud arst.

Annustamine

Täiskasvanud, noorukid ja üle 2-aastased lapsed

Annus määratakse vastavalt patsiendi kehakaalule.

Hüdroksükarbamiidi algannus on 15 mg kehakaalu kg kohta ja tavaline annus on vahemikus 15 kuni 30 mg/kg ööpäevas.

Seni kuni patsient reageerib ravile kas kliiniliselt või hematoloogiliselt (nt hemoglobiin F (HbF), erütrotsüüdi keskmise mahu (*Mean Corpuscular Volume* ehk MCV) suurenemine, neutrofiilide hulga vähenemine), tuleb Siklose annus samaks jätta.

Juhul kui ravivastus puudub (kriisid korduvad või kriiside sagedus ei vähene), võib ööpäevast annust suurendada 2,5 kuni 5 mg kaupa kehakaalu 1 kg kohta päevas, kasutades selleks sobivaimat tugevust. Erandjuhtudel võib hoolika hematoloogilise jälgimise tingimustes olla õigustatud maksimaalse annuse 35 mg/kg manustamine ööpäevas (vt lõik 4.4).

Kui patsient hüdroksükarbamiidi maksimaalse annuse (35 mg/kg ööpäevas) manustamisele kolme kuni kuue kuu jooksul ei reageeri, tuleb kaaluda Siklose manustamise jäädavat lõpetamist.

Kui vererakkude arvud jäävad toksilisse vahemikku, tuleb Siklose manustamine ajutiselt katkestada, kuni verepilt taastub. Hematoloogilised näitajad taastuvad tavaliselt kahe nädala jooksul. Seejärel võib taas alustada ravi vähendatud annusega. Siklose annust võib suurendada, jälgides regulaarselt hematoloogilisi näitajaid. Hematoloogilist toksilisust põhjustavat annust ei tohi proovida rohkem kui kaks korda.

Toksilist vahemikku iseloomustavad järgmised vereanalüüside väärtused:

neutrofiilid	< 1 500/mm ³
trombotsüüdid	< 80 000/mm ³
hemoglobiin	< 4,5 g/dl
retikuloosüüdid	< 80 000/mm ³ , kui hemoglobiini kontsentratsioon on < 9 g/dl

Hüdroksükarbamiidi kestva kasutamise kohta sirprak-sündroomiga lapse- ja noorukieas patsientidel on olemas pikaajalised andmed – 12-aastane jälgimisperiood laste ja noorukite puhul ja üle 13-aastane jälgimisperiood täiskasvanute puhul. Käesoleval ajal ei ole veel selge, kui kaua tuleb patsiente Siklosega ravida. Ravi kestuse eest vastutab ravimi väljakirjutanud arst ja selle aluseks peab olema iga patsiendi individuaalne kliiniline ja hematoloogiline seisund.

Patsientide eripopulatsioonid

Alla 2-aastased lapsed

Hüdroksükarbamiidi ohutus ja efektiivsus lastel alates sünnist kuni 2 aasta vanuseni ei ole veel tõestatud. Piiratud andmed viitavad, et annus 20 mg/kg ööpäevas vähendas valuepisooide ja oli alla kahe aastastele lastele ohutu, aga pikaajalise kasutamise ohutus on veel tõendamata. Seetõttu pole võimalik anda soovitusi annustamise kohta.

Neerukahjustus

Kuna renaalne ekskretsioon on peamine eliminatsiooni tee, tuleks neerukahjustusega patsientidel kaaluda Siklose annuse vähendamist. Patsientidel, kelle kreatiniini kliirens on ≤ 60 ml/min, tuleks Siklose algannust vähendada 50%. Nimetatud patsientidel tuleb hoolikalt jälgida verenäitajaid. Siklost ei tohi manustada raske neerukahjustusega patsientidele (kreatiniini kliirens < 30 ml/min) (vt lõigud 4.3, 4.4 ja 5.2).

Maksakahjustus

Puuduvad andmed, mis toetaksid maksakahjustusega patsientide annuse spetsiifilist kohandamist. Nimetatud patsientidel tuleb hoolikalt jälgida verenäitajaid. Ohutuskalutlustel on Siklos vastunäidustatud raske maksakahjustusega patsientidele (vt lõigud 4.3 ja 4.4).

Manustamisviis

Sõltuvalt individuaalsest väljakirjutatud annusest tuleb tablett, pool tabletti või veerand tabletti võtta üks kord ööpäevas, soovitatavalt hommikul enne hommikusööki, vajaduse korral koos klaasitäie veega või väga väikese koguse toiduga.

Kui patsient ei ole võimeline tablette alla neelama, võib need **vahetult enne kasutamist** teelusikal vähehes vees lagundada. Võimalikku kibedat maitset võib varjata tilga siirupi lisamisega või toiduga segamine.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või ravimi ükskõik millise abiaine suhtes.

Raske maksapuudulikkus (C-klass Child-Pugh järgi).

Raske neerupuudulikkus (kreatiniini kliirens < 30 ml/min).

Müelosupressioon toksilistes piirides vastavalt lõigus 4.2 kirjeldatutele.

Imetamine (vt lõik 4.6)

4.4 Hoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Luuüdi depressioon

Ravi Siklosega tuleb läbi viia hoolika meditsiinilise järelevalve all. Enne ravi algust ja korduvalt ravi ajal tuleb hinnata patsiendi hematoloogilist seisundit, samuti neeru- ja maksafunktsiooni. Ravi ajal Siklosega tuleb verepilti kontrollida ravi alguses (st esimese kahe kuu jooksul) üks kord kuus, samuti juhul, kui hüdroksükarbamiidi päevane annus on kuni 35 mg/kg. Patsiente, kes saavad stabiilse seisundi korral väiksemaid annuseid, tuleb kontrollida iga 2 kuu tagant.

Märkimisväärse luuüdi depressiooni korral tuleb ravi Siklosega katkestada. Hematoloogilise supressiooni esimene ja kõige tavapärasem avaldus on neutropeenია. Harvem tekib trombotsütoopenia või aneemia ja need ilmnevad harva ilma eelneva neutropeeniata. Ravi katkestades on müelosupressioonist taastumine tavaliselt kiire. Seejärel võib taas alustada ravi Siklosega, kasutades väiksemat annust (vt lõik 4.2).

Neeru- ja maksakahjustus

Siklost tuleb ettevaatusega kasutada kerge kuni raske neerukahjustusega patsientidel (vt lõik 4.2). Kerge või mõõduka maksakahjustusega patsientide kohta on andmeid vähe, seetõttu peab olema Siklose kasutamisel ettevaatlik (vt lõik 4.2).

Jalahaavandid ja toksilised vaskuliitilised toimed nahas

Jalahaavanditega patsientidel tuleb Siklost kasutada ettevaatusega. Jalahaavandid on sirprak-sündroomi sage tüsistus, aga neid on kirjeldatud ka patsientidel, keda on ravitud hüdroksükarbamiidiga. Müeloproliferatiivsete haigustega patsientidel, kes on saanud hüdroksükarbamiidi, on täheldatud toksilisi vaskuliitilisi toimeid nahas, sealhulgas vaskuliitilisi haavandeid ja gangreeni. Selliseid toksilisi vaskuliitilisi toimeid on täheldatud rohkem patsientidel, kes on varem saanud või saavad käesolevalt interferoonravi. Seoses vaskuliitiliste nahahaavandite võimalike raskete kliiniliste ilmingutega, mida on kirjeldatud müeloproliferatiivsete haigustega patsientidel, tuleb vaskuliitiliste nahahaavandite ilmnemise korral hüdroksükarbamiidi manustamine katkestada ja/või selle annust vähendada. Harvadel juhtudel on haavandid tingitud leukotsütoklastilisest vaskuliidist.

Makrotsütoos

Hüdroksükarbamiid tekitab makrotsütoosi, mis võib maskeerida foolhappe ja vitamiin B₁₂ defitsiidi teket. Foolhappe profülaktiline manustamine on soovitatav.

Kartsinogeensus

Hüdroksükarbamiid on paljudes testsüsteemides selgelt genotoksiline. Hüdroksükarbamiidi peetakse eri liikidele kartsinogeenseks. Patsientidel, kes saavad müeloproliferatiivsete haiguste tõttu pikaajalist ravi hüdroksükarbamiidiga, on kirjeldatud sekundaarset leukeemiat. Ei ole teada, kas selline leukeemiat tekitav toime on sekundaarne hüdroksükarbamiidi manustamisele või on see seotud patsiendi põhihaigusega. Pikaajaliselt hüdroksükarbamiidi saanud patsientidel on kirjeldatud ka nahavähki.

Ohutu manustamine ja jälgimine

Patsiendid ja/või lapsevanemad või lapse seaduslik esindaja peavad olema võimelised järgima juhiseid ravimi manustamise, patsiendi jälgimise ja ravi kohta.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Hüdroksükarbamiidiga ei ole spetsiifilisi koostoimete uuringuid tehtud.

HIV-infektsiooniga patsientidel, kes said hüdroksükarbamiidi kombinatsioonis esimese põlvkonna retroviirustevastaste ravimitega, eriti didanosini pluss stavudiiniga, on registreeritud potentsiaalselt eluohtlikku pankreatiiti ja hepatotoksilisust ning perifeerset neuropaatiat. Patsientidel, kes said hüdroksükarbamiidi kombineerituna didanosini, stavudiini ja indinaviiriga, täheldati CD4 rakkude vähenemist keskmiselt 100/mm³.

Hüdroksükarbamiidi ja teiste müelosupressiivsete ravimite või kiiritusravi samaaegse kasutuse korral võivad luuüdi depressioon, seedetrakti häired ja mukosiit süveneda. Hüdroksükarbamiid võib süvendada kiiritusravist tingitud erüteemi.

Hüdroksükarbamiidi ja elusvaktsiinide samaaegne kasutamine võib potentseerida vaktsiiniviiruse replikatsiooni ja/või see võib põhjustada rohkem soovimatuid reaktsioone vaktsiiniviiruse suhtes, kuna normaalsed kaitsemehhanismid võivad hüdroksükarbamiidravi ajal olla alla surutud.

Hüdroksükarbamiidi võtva patsiendi elusvaktsiiniga vaktsineerimise tagajärjel võivad tekkida rasked infektsioonid. Üldjuhul võib olla nõrgenenud patsiendi antikehade moodustumine vastusena vaktsiinile. Samaaegselt Siklose manustamisega võib elusvaktsiinidega vaktsineerida ainult juhul, kui oodatav kasu kaalub selgelt üles võimalikud ohud.

Glükoosisisalduse pideva jälgimise süsteemide häirimine

Hüdroksükarbamiid võib mõnedes glükoosisisalduse pideva jälgimise (CGM) süsteemides ekslikult põhjustada liiga suuri glükoosisisalduse tulemusi ja see võib viia hüpoglükeemiani, kui anduriga saadud glükoosisisalduse tulemustest lähtutakse insuliiniannuse manustamisel.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasestuda võivad naised/kontratseptsioon meestel ja naistel

Fertiilses eas naistel tuleb soovitada vältida hüdroksükarbamiidravi ajal rasestumist ja rasestumise korral sellest kohe raviarstile teatada.

Rasestuda võivatel naistel tuleb tungivalt soovitada kasutada efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid.

Hüdroksükarbamiidravi saavad mehed ja naised, kes soovivad eostada last, peavad võimaluse korral ravi katkestama 3...6 kuud enne võimalikku rasestumist. Riski-kasu suhet tuleb hinnata individuaalsetel alustel, arvestades hüdroksükarbamiidi suhtelist ohtu võrreldes üleminekuga vereülekandeprogrammile.

Rasedus

Loomkatsed on näidanud kahjulikku toimet reproduktiivsusele (vt lõik 5.3). Hüdroksükarbamiidravi saavaid patsiente tuleb teavitada riskidest lootele.

Hüdroksükarbamiidi kasutamise kohta rasedatel on piiratud hulgal andmeid. Siklost ei ole soovitatav kasutada raseduse ajal.

Patsienti tuleb juhendada raseduse kahtluse korral viivitamatult arstiga ühendust võtma.

Imetamine

Hüdroksükarbamiid eritub inimese rinnapiima. Seoses võimalike raskete kõrvaltoimetega imikutel, tuleb imetamine Siklose võtmise ajaks lõpetada.

Fertiilsus

Ravi võib mõjutada meestel fertiilsust. Väga sageli on täheldatud pöörduvat oligospermiat ja azoospermiat meestel, kuigi need häired kaasnevad ka ravitava haigusega. Isastel rottidel täheldati fertiilsuse häireid (vt lõik 5.3).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Siklos mõjutab kergelt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet. Patsiente tuleb hoiatada, et nad ei juhiks autot ega töötaks masinatega, kui neil tekib Siklose võtmise ajal pearinglus.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Hüdroksükarbamiidi ohutusprofiil sirprakk-sündroomi puhul koostati kliiniliste uuringute põhjal ja kinnitati pikaajaliste kohortuuringutega, milles osales kuni 1 903 täiskasvanut ja vähemalt 2-aastast last.

Kõige sagedamini kirjeldatud kõrvaltoime on müelosupressioon, mille kõige tavapärasem ilming on neutropeenia. Luuüdi depressioon on hüdroksükarbamiidi puhul annust piirav toksiline toime. Kui annus jääb maksimaalsest talutavast annusest väiksemaks, tekib mööduv müelotoksilisus vähem kui 10% patsientidest, seevastu maksimaalse talutava annuse korral tekib pöörduv luuüdi supressioon rohkem kui 50% patsientidest. Need kõrvaltoimed on hüdroksükarbamiidi farmakoloogilisi omadusi arvestades ootuspärased. Neid toimeid võib aidata vähendada annuse järkjärguline tiitrimine (vt lõik 4.2).

Sirprakk-sündroomiga patsientide kohta saadud kliinilised andmed ei ole näidanud hüdroksükarbamiidi kõrvaltoimeid maksa- ja neerude funktsioonile.

Kõrvaltoimed koondtabelina

Kõrvaltoimed, mille seotust raviga ei saanud välistada, on esitatud alljärgnevalt organsüsteemi klasside ja absoluutsete esinemissageduste kaupa. Esinemissagedused on määratletud järgmiselt: väga sage ($\geq 1/10$); sage ($> 1/100$ kuni $< 1/10$); aeg-ajalt ($> 1/1\,000$ kuni $< 1/100$); harv ($> 1/10\,000$, $< 1/1\,000$); väga harv ($< 1/10\,000$), teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel). Kõikides sagedusrühmades on kõrvaltoimed toodud raskusastme vähenemise järjekorras :

<i>Hea-, pahaloomulised ja täpsustamata kasvaja</i>	
Teadmata	Leukeemia ja vanematel patsientidel nahavähk
<i>Vere ja lümfisüsteemi häired</i>	
Väga sage	Luuüdi depressioon ¹ , sh neutropeenia(< 1,5 x 10 ⁹ /l), retikulotsütopeenia (< 80 x 10 ⁹ /l), makrotsütoos ²
Sage	Trombotsütopeenia (< 80 x 10 ⁹ /l), aneemia (hemoglobiin < 4,5 g/dl) ³
<i>Närvisüsteemi häired</i>	
Sage	Peavalu
Aeg-ajalt	Pearinglus
<i>Vaskulaarsed häired</i>	
Teadmata	Verejooks
<i>Seedetrakti häired</i>	
Aeg-ajalt	Iiveldus
Teadmata	Seedetrakti häired, oksendamine, seedetrakti haavandid, raske hüpomagneseemia
<i>Maksa ja sapiteede häired</i>	
Harv	Maksaensüümide aktiivsuse tõus
<i>Naha ja nahaaluskoe häired</i>	
Sage	Nahareaktsioonid (nt suu, keele ja naha pigmentatsioonid) ja suuõõne mukosiit.
Aeg-ajalt	Lööve, melanonühhia, alopeetsia
Harv	Jalahaavandid
Väga harv	Süsteemne ja naha erütematoosluupus
Teadmata	Nahakuivus
<i>Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired</i>	
Väga sage	Oligospermia, azoospermia ⁴ ,
Teadmata	Amenorröa
<i>Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid</i>	
Teadmata	Palavik
<i>Uuringud</i>	
Teadmata	Kehakaalu tõus ⁵

¹ Hematoloogilised näitajad taastuvad tavaliselt kahe nädala jooksul pärast hüdroksükarbamiidravi lõpetamist.

² Hüdroksükarbamiidist tingitud makrotsütoos on vitamiin B₁₂- või foolhappesõltuv.

³ Peamiselt seoses parvoviirusinfektsiooniga, sekvestratsiooniga põrnas või maksas või neerupuudulikkusega.

⁴ Oligospermia ja azoospermia on üldjuhul pöörduvad, kuid neid tuleb arvesse võtta isaduse planeerimisel (vt lõik 5.3). Need häired on seotud ka põhihaigusega.

⁵ Mis võib olla seotud üldseisundi paranemisega.

Lapsed

Laste kõrvaltoimete esinemissagedus, tüüp ja raskusaste on üldiselt sarnane täiskasvanute omaga. Turuletulekujärgsed andmed ühest Siklos® vaatlusuuringust (Escort HU) sirprakulise haigusega patsientide suure hulga (n = 1 906) kohta näitasid, et 2...10-aastastel patsientidel oli suurem risk neutropeenia ja väiksem risk naha kuivuse, alopeetsia, peavalu ja aneemia tekkimiseks. 10...18-aastastel patsientidel oli naha kuivuse, nahahaavandite, alopeetsia, kehakaalu tõusu ja aneemia risk väiksem kui täiskasvanutel.

Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest riikliku teavitamissüsteemi, mis on loetletud V lisas, kaudu.

4.9 Üleannustamine

Terapeutilisest annusest mitu korda suuremates annustes hüdroksükarbamiidi saanud patsientidel on täheldatud ägedat mukokutaanset toksilisust. Täheldatud on peopesade ja jalataldade hellust, violetset

erüteemi, käelabade ja taldade turset, millele järgneb käte ja jalgade ketendus, naha hüperpigmentatsiooni ja stomatiiti.

Sirprakk-sündroomiga patsientidel on üksikutel juhtudel, kui hüdroksükarbamiidi on võrreldes väljakirjutatud annusega 2- kuni 10-kordselt üleannustatud (kuni 8,57 korda suuremas annuses kui maksimaalne soovitatav annus 35 mg/kg ööpäevas), täheldatud rasket luuüdi depressiooni. Soovitatav on verepilti jälgida mitme nädala jooksul pärast üleannustamist, kuna taastumine võib hilineda. Üleannustamise ravi koosneb maoloputusest, millele järgneb luuüdi funktsiooni kontroll ja sümptomaatiline ravi.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline grupp: kasvjavastased ained, teised kasvjavastased ained, ATC kood: L01XX05.

Toimemehhanism

Kõik hüdroksükarbamiidi toimemehhanismid ei ole veel täielikult selged. Üheks mehhanismiks on fetaalse hemoglobiini (HbF) kontsentratsiooni suurenemine sirprakk-sündroomiga patsientidel. HbF sekkub HbS-i polümerisatsiooni ja takistab seeläbi punalible muutumist sirpjaks, vähendades omakorda vaso-oklusiooni ja hemolüüsi. Kõikides kliinilistes uuringutes suurenes hüdroksükarbamiidravi korral HbF-i algnäitajaga võrreldes oluliselt. Suurenenud HbF kontsentratsioon suurendab ka punaste verelible elulemust ja üldist hemoglobiinitaset ning vähendab seega nende patsientide aneemiat.

Näidatud on, et hüdroksükarbamiid on seotud lämmastikoksiidi tekkega, mis annab alust oletada, et lämmastikoksiid stimuleerib tsüklilise guanosiinmonofosfataasi (cGMP) tootmist, mis aktiveerib proteiinkinaasi ja suurendab HbF-i tootmist. Teised hüdroksükarbamiidi farmakoloogilised toimed, mis võivad aidata kaasa selle positiivsele toimele sirprakk-sündroomi korral, on neutrofiilide hulga vähenemine, punaliblede veesisalduse suurenemine, sirprakude deformeeritavuse suurenemine ja punaliblede muutunud adhesioon endoteelile.

Peale selle inhibeerib hüdroksükarbamiid vahetult DNA sünteesi, toimides kui ribonukleotiidi reduktaasi inhibiitor, ilma ribonukleiinhapete või valkude sünteesi sekkumata.

Farmakodünaamilised toimed

Peale ebapüsiva seose kriisi sageduse vähenemise ja HbF-i suurenemise vahel seondus kriiside sageduse vähenemisega kõige tugevamalt hüdroksükarbamiidi tsütoreduktseeriv toime, eriti neutrofiilide hulga vähenemine.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Peaaegu kõikides sirprakk-sündroomi kliinilistes uuringutes vähendas hüdroksükarbamiid vaso-oklusiivsete episoodide sagedust lastel ja täiskasvanutel 40...80%. Ravirühmades täheldati sama suurt langust ka hospitaliseerimise ja haiglaravi päevade osas. Mõnedes hüdroksükarbamiidi uuringutes vähenes ka ägeda rindkeresündroomi aastane sagedus 25...68%. Äge rindkeresündroom on sirprakk-sündroomi sage eluohtlik tüsistus, mida iseloomustavad valu rindkeres või palavik või düspnoe koos uue infiltraadiga rindkere röntgenülesvõttel.

Üle kaheksa aasta hüdroksükarbamiidravi saanutel on näidatud püsivat kliinilist kasu.

Kohortuuringusse ESCORT HU kaasatud 1 906 patsiendil täheldati pärast 12- ja 24-kuulist ravi hüdroksükarbamiidiga võrreldes algtaasemega Hb väärtuste (+1,4 g/dl ja 1,5 g/dl) ja HbF protsendi (+14,65% ja 15%) olulist tõusu. Paralleelselt vähenes üheaastase ravi järel oluliselt > 48 tundi kestvate valukriiside arv (-40% lastel ja -50% täiskasvanutel), ACS episoodide arv (-68% lastel ja -57% täiskasvanutel) ja hospitaliseerimine (-44% lastel ja -45% täiskasvanutel) ning vereülekannet vajavate patsientide protsent vähenes 50%. Uuringus ESCORT-HU täheldatud hüdroksükarbamiidi

ohutusprofiil täiskasvanutel ja lastel oli kooskõlas varasemate avaldatud andmetega, ilma uute riskideta (Montalembert 2021).

Lapsed

Uuringus NOHARM (Opoka 2017) randomiseeriti lapsed keskmise vanusega 2,2 aastat (1 kuni 3,99 aastat) saama kas hüdroksükarbamiidi ($n = 104$) või platseebot ($n = 104$). Ravi manustati üks kord ööpäevas $20 \pm 2,5$ mg/kg 12 kuu jooksul. SCD-ga seotud kombineeritud kliiniline tulemus (vaso-oklusiivne valukriis, daktüliit, äge rindkeresündroom, sekvestratsioon põrnas või vereülekannet) oli hüdroksüürea puhul harvem (45%) kui platseebot puhul (69%, $p = 0,001$). Suurenenud infektsioonirisk ravimite põhjustatud neutroopeniaga lastel oli uuringus NOHARM haruldane ega erinenud hüdroksüürea ja platseebot puhul.

Uuringu NOHARM lõpus kaasati lapsed uuringu NOHARM jätku-uuringusse (John 2020) ja randomiseeriti vahekorras 1 : 1 saama hüdroksükarbamiidi fikseeritud standardannuses (keskmine [$\pm$ SD], 20 ± 5 mg/kg ööpäevas) või suurendati hüdroksükarbamiidi annust. Randomiseeriti 187 last: 94 (vanus $4,6 \pm 1,0$) fikseeritud annuse rühmas ($19,2 \pm 1,8$ mg/kg ööpäevas) ja 93 (vanus $4,8 \pm 0,9$) annuse suurendamise rühmas ($29,5 \pm 3,6$ mg/kg ööpäevas). 18 kuu pärast täheldati annuse suurendamise rühmas Hb väärtuste ($+0.3$ g/dl) ja %HbF ($+8\%$) tõusu.

Kõigi raskusastmetega kliinilised kõrvaltoimed oluliselt sagedasemad, sealhulgas kõik sirprak-sündroomiga seotud sündmused (245 vs 105) ja spetsiifilised sündmused: vaso-oklusiivne valukriis (200 vs 86) ja äge rindkeresündroom või kopsupõletik (30 vs 8). Peamiste meditsiiniliste sekkumiste arv oli annuse suurendamise rühmas fikseeritud annuse rühmaga võrreldes samuti väiksem, nii vereülekannete (34 vs 116) kui ka hospitaliseerimiste (19 vs 90) puhul.

Randomiseeritud kontrolliga uuringus Baby Hug vähenes SS/Sb0-ga imikutel vanuses 9...23 kuud valuepisoodide (-52% , 177 juhtu vs 375), daktüliidi (-80% , 24 vs 123), ägeda rindkeresündroomi (8 vs 27) ja hospitaliseerimiste arv (-28% , 232 vs 324) hüdroksükarbamiidi puhul ($n=96$) võrreldes platseeboga ($n=97$). 25 patsiendil, keda raviti 1 aasta kontrollita uuringus ESCORT HU, vähenes 1 aasta jooksul võrreldes 1 aastaga enne registreerimist ($n = 25$) vaso-oklusiivsete kriiside arv -42% ja hospitaliseerimine -55% .

Tuleb kindlaks teha kasu ja riski suhe selles populatsioonis ja pikaajaline ohutus.

Kontrollita kohortuuringus ESCORT HU oli 27 raske kroonilise aneemiaga pediaatrilise patsiendi, keda raviti 12 kuud Siklosega, hemoglobiinisaldus uuringu eelselt madalam kui 7 g/dl. Neist ainult 6 (22%) patsiendil oli 12. kuul tase alla 7 g/dl. Kuigi enamikul patsientidel (56%), kellel muutus algväärtusest oli võrdne või ületas 1 g/dl, ei saa puuduvate andmete suure osakaalu ja haiguse keskmise taandumispotentsiaali ning vereülekannete mõju välistamatuse tõttu, selle kontrollita uuringu põhjal teha kindlaid efektiivsuse järeldusi.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Pärast hüdroksükarbamiidi suukaudset manustamist annuses 20 mg/kg on sirprak-sündroomiga lastel ja täiskasvanutel täheldatud kiiret imendumist – maksimaalne plasmakontsentratsioon 30 mg/l saavutatakse vastavalt 0,75 ja 1,2 tunniga. Totaalne ekspositsioon kuni 24 tundi pärast manustamist on lastel $124 \text{ mg}\cdot\text{h/l}$ ja täiskasvanutel $135 \text{ mg}\cdot\text{h/l}$. Hüdroksükarbamiidi suukaudne biosaadavus on sirprak-sündroomist erinevate näidustuste puhul olnud peaaegu täielik.

Jaotumine

Hüdroksükarbamiid jaotub kogu inimorganismis kiiresti, tungib liikvorisse, peritoneaalvedelikku ja astsiidivedelikku ja kontsentreerub leukotsüütides ja erütrotsüütides. Hüdroksükarbamiidi hinnanguline jaotusruumala on ligikaudu võrdne organismi kogu vaba vee hulga. Biosaadavusega kohandatud tasakaalukontsentratsiooni korral on sirprak-sündroomiga patsientidel jaotusruumala $0,57 \text{ l/kg}$ (kokku ligikaudu 72 l lastel ja 90 l täiskasvanutel). Hüdroksükarbamiidi valkudega seonduvuse ulatus ei ole teada.

Biotransformatsioon

Biotransformatsiooni radasid ja ka metaboliite ei ole täpselt välja selgitatud. Uurea on üks hüdroksükarbamiidi metaboliit.

30, 100 ja 300 µM hüdroksükarbamiidi ei metaboliseeru *in vitro* inimese maksa mikrosoomide tsütokroom P450 süsteemis. Kontsentratsioonide vahemikus 10 kuni 300 µM ei stimuleeri hüdroksükarbamiid *in vitro* inimese rekombinantse P-glükoproteiini (PGP) ATP-aasi aktiivsust, mis näitab, et hüdroksükarbamiid ei ole PGP substraat. Seetõttu ei ole oodata koostoimeid, kui seda manustatakse koos tsütokroom P450 või P-glükoproteiini substraatidega.

Eritumine

Hüdroksükarbamiidi korduva manustamise uuringus sirprak-sündroomiga patsientidele leiti tasakaalukontsentratsiooni juures umbes 60% toimeainest uriinist. Täiskasvanutel oli biosaadavusega kohandatud totaalne kliirens 9,89 l/h (0,16 l/h/kg), millest 5,64 l/h oli renaalne ja 4,25 l/h mitterenaalne kliirens. Lastel oli vastav kliirens 7,25 l/h (0,20 l/h/kg), millest 2,9 l ja 4,34 l/h olid vastavalt renaalne ja mitterenaalne kliirens.

Sirprak-sündroomiga täiskasvanutel oli hüdroksükarbamiidi keskmine kumulatiivne eritumine 8 tunniga 62% manustatud annusest ja seega kõrgem kui vähihaigetel (35...40%). Sirprak-sündroomiga patsientidel oli hüdroksükarbamiidi eliminatsiooni poolväärtusaeg ligikaudu kuus kuni seitse tundi, mis on kauem kui teiste näidustuste puhul on täheldatud.

Geriaatrilised patsiendid, soolised ja rassilised erinevused

Andmed puuduvad vanuseliste (va laste kohta), sooliste ja rassiliste farmakokineetiliste erinevuste kohta.

Lapsed

Sirprak-sündroomiga lastel on süsteemne ekspositsioon hüdroksükarbamiidile tasakaaluolekus kontsentratsioonikõveraalse pindala sarnane täiskasvanutele. Maksimaalsed kontsentratsioonid plasmas ja kehakaaluga seotud näiv jaotusruumala olid eri vanuserühmades sarnased. Lastel oli maksimaalse kontsentratsiooni saavutamiseks kulunud aeg pikem ja uriini erituv annuse osakaal suurem kui täiskasvanutel. Lastel on poolväärtusaeg veidi pikem ja kehakaalust sõltuv totaalne kliirens veidi suurem kui täiskasvanud patsientidel (vt lõik 4.2).

Neerukahjustus

Et renaalne ekskretsioon on peamine eliminatsiooni tee, tuleks neerukahjustusega patsientidel kaaluda Siklose annuse vähendamist. Hüdroksükarbamiidi ühekordse manustamise uuringus sirprak-sündroomiga täiskasvanud patsientidele (Yan JH *et al.*, 2005) hinnati neerufunktsiooni mõju selle farmakokineetikale. Normaalse neerufunktsiooniga (kreatiniini kliirens > 80 ml/min), kerge (kreatiniini kliirens 60 ... 80 ml/min), mõõduka (kreatiniini kliirens 30 - 60 ml/min) või raske (<30 ml/min) neerukahjustusega patsientidele manustati hüdroksükarbamiidi annuses 15 mg/kg kasutades 200 mg, 300 mg või 400 mg kapsleid. Patsientidel, kelle kreatiniini kliirens oli vähem kui 60 ml/min või lõppstaadiumis neeruhaigusega patsientidel oli ekspositsioon hüdroksükarbamiidile ligikaudu 64% kõrgem kui normaalse neerufunktsiooniga patsientidel. Hilisemas uuringus leiti, et patsientidel kelle kreatiniini kliirens oli <60 ml/min, oli kontsentratsioonikõvera alune pindala ligikaudu 51% suurem kui patsientidel, kelle kreatiniini kliirens oli ≥60 ml/min, millest tulenevalt tuleks patsientidel, kellel kreatiniini kliirens on ≤60 ml/min, annust vähendada 50%. Hemodialüüs vähendas ekspositsiooni hüdroksükarbamiidile 33% (vt lõik 4.2 ja lõik 4.4).

Nimetatud patsientidel tuleb hoolikalt jälgida verenäitajaid.

Maksakahjustus

Puuduvad andmed, mis toetaksid annuse spetsiifilist kohandamist maksakahjustusega patsientide puhul, kuid ohutuskäitlustel on Siklos vastunäidustatud raske maksakahjustusega patsientidele (vt lõik 4.3). Maksakahjustusega patsientidel on soovitatav hoolikalt jälgida verenäitajaid.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Prekliinilistes toksilisuse uuringutes olid kõige sagedasemateks toimeteks luuüdi depressioon, lümfoïdkoe atroofia ja peen- ja jämesoole epiteeli degeneratiivsed muutused. Mõnedel liikidel

täheldati kardiovaskulaarseid toimeid ja hematoloogilisi muutusi. Rottidel ilmnes ka testikulaarne atrofia koos spermatogeneesi vähenemisega, koertel täheldati pöörduvat spermatogeneesi peetust.

Hüdroksükarbamiid on paljudes testsüsteemides selgelt genotoksiline. Hüdroksükarbamiidi võimalike kartsinogeensete omaduste hindamiseks ei ole korraldatud ühtegi konventsionaalset pikaajalist uuringut. Hüdroksükarbamiidi peetakse kartsinogeenseks eri liikidel.

Hüdroksükarbamiid läbib platsentaarbarjääri ja on leitud, et see on inimese terapeutilise annuse ja sellest väiksemate annuste puhul paljudes loomudelites tugeva teratogeense ja embrüotoksilise toimega. Teratogeensuse ilminguteks olid kraniaalluude osaline luustumine, silmakoobaste puudumine, hüdrotsefaalia, sternumi lõhestumine, lumbaallülide puudumine. Embrüotoksilisuse ilmingutena kirjeldati loote elujõulisuse vähenemist, pesakondade suuruse vähenemist ja arengu hilinemist.

Isastele rottidele manustatud hüdroksükarbamiid annuses 60 mg/kg ööpäevas (umbes poole suurem inimesele soovitatavast maksimaalsest annusest) põhjustas testikulaarset atroofiat, spermatogeneesi vähenemist ja vähendas oluliselt nende võimet emaseid viljastada.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Naatriumstearüülfumaraat
Räniga seotud mikrokristalliline tselluloos
Aluseline butüleeritud metakrülaatkopolümeer

6.2 Sobimatus

Ei ole kohaldatav.

6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat.

Osadeks jagatud tabletid

Kasutamata osadeks jagatud tabletid tuleb panna tagasi pudelisse ja kasutada ära kolme kuu jooksul.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida temperatuuril kuni 30 °C

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Lastekindel polüpropüleenist sulguriga kõrgtihedast polüetüleenist (HDPE) pudel, mis sisaldab kuivatusainet .

Siklos 100 mg õhukese polümeerikattega tablett

Pakendi suurused 60,90 või 120 tabletti.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Siklos 1 000 mg õhukese polümeerikattega tablett

Pakendis 30 tabletti.

6.6 Erihoiatused ravimi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Siklos on ravim, mida tuleb ettevaatusega käsitseda. Isikud, kes Siklost ei võta, ja eriti rasedad, peavad vältima kontakti hüdroksükarbamiidiga.

Kõik, kes puutuvad Siklosega kokku, peavad pesema käsi enne ja pärast kokkupuudet tablettidega. Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

Juhul kui ravi näeb ette tableti poolitamist või veeranditeks jaotamist, tuleb seda teha eemal toiduainetest. Murtud tabletist järele jäänud pulber tuleb kokku pühkida niiske ühekordse lapiga ning seejärel hävitada.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

THERAVIA

16 Rue Montrosier

92200 Neuilly-sur-Seine

Prantsusmaa

Tel: +33 1 72 69 01 86

Faks: +33 1 73 72 94 13

E-post: question@theravia.com

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

Siklos 100 mg õhukese polümeerikattega tablett

EU/1/07/397/002

EU/1/07/397/003

EU/1/07/397/004

Siklos 1 000 mg õhukese polümeerikattega tablett

EU/1/07/397/001

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 29/06/2007

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 24/04/2017

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne informatsioon selle ravimi kohta on kättesaadav Euroopa Raviameti kodulehel

<http://www.ema.europa.eu>.

LISA II

- A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED MÜÜGILOALE**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava(te) tootja(te) nimi ja aadress

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

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim (vt lisa I: Ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2).

C. MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED MÜÜGILOALE

• Perioodilised ohutusaruanded

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

• Riskijuhtimiskava

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Ravimiameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

Kui perioodilise ohutusaruande esitamine ja riskijuhtimiskava ajakohastamise kuupäevad kattuvad, võib need esitada samal ajal.

• Riski minimeerimise lisameetmed

Müügiloa hoidja peab tagama, et kõik potentsiaalselt Siklost määravad arstid saavad infopaketi, mis sisaldab järgnevat:

- ravijuhend arstile;
- patsiendi ravijuhend;
- annustamistabel (riikides, kus on saadaval mõlemad tugevused).

Ravijuhend arstile peab sisaldama järgmist põhiinfot:

- ravimi omaduste kokkuvõte;
- vajadus hoiduda rasestumisest;
- oht meeste ja naiste viljakusele, võimalikud riskid lootele ja rinnaga toitmise korral;
- kuidas toimida kõrvaltoimete korral;
- ravimi annustamisvea oht kahe eri tugevuse turustamise tõttu (kui saadaval on mõlemad tugevused).

Ravijuhend patsiendile peab sisaldama järgmist põhiinfot:

- pakendi infoleht;
- kuidas käsitseda purustatud tablette;
- vajadus hoiduda rasestumisest;
- oht meeste ja naiste viljakusele, võimalikud riskid lootele ja rinnaga toitmise korral;
- ravimi annustamisvea oht kahe eri tugevuse turustamise tõttu (kui saadaval on mõlemad tugevused).

Vajaduse korral tuleb riikides, kus saadaval on mõlemad tugevused, apteekreid sihipäraselt teavitada ravimi annustamisvea ohust kahe tugevuse segiajamise tõttu.

Müügiloa hoidja peab selle informatsioonikava riiklikult rakendama kooskõlas liikmesriikide pädeva asutusega.

LISA III
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**PAPPKARP****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Siklos 100 mg õhukese polümeerikattega tablett
Hüdroksükarbamiid

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks tablett sisaldab 100 mg hüdroksükarbamiidi.

3. ABIAINED**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

60 õhukese tabletti
90 õhukese tabletti
120 õhukese tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

Tsütotoksiline: käsitsege tablette ettevaatusega.

8. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni:
Osadeks jagatud tablettide kõlblikkusaeg: 3 kuud.

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril kuni 30 °C.

**10. VAJADUSEL ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMI VÕI
JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT RAVIMPREPARAADILE
ESITATUD NÕUETELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. INFORMATSIOON BRAILLE` KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

siklos 100 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC:
SN:
NN:

**MINIMAALSED NÕUDED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL SISEPAKENDIL
PUDEL**

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE

Siklos 100 mg tablett
Hüdroksükarbamiid
Suukaudne

2. MANUSTAMISVIIS

3. KÕLBLIKUSAEG

EXP:

4. PARTII NUMBER

Partii nr:

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

60 tabletti
90 tabletti
120 tabletti

6. MUU

Tsütotoksiline

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**PAPPKARP****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Siklos 1 000 mg õhukese polümeerikattega tablett
Hüdroksükarbamiid

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks tablett sisaldab 1 000 mg hüdroksükarbamiidi.

3. ABIAINED**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

30 õhukese tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

Tsütotoksiline: käsitsege tablette ettevaatusega.

8. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni:
Osadeks jagatud tablettide kõlblikkusaeg: 3 kuud

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril kuni 30 °C

10. VAJADUSEL ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMI VÕI JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT RAVIMPREPARAADILE ESITATUD NÕUETELE

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/07/397/001

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. INFORMATSIOON BRAILLE` KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

siklos 1 000 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC:

SN:

NN:

SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**PUDEL****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Siklos 1 000 mg tablett
Hüdroksükarbamiid

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks tablett sisaldab 1 000 mg hüdroksükarbamiidi.

3. ABIAINED**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

30 tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

Tsütotoksiline: käsitsege tablette ettevaatusega.

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril kuni 30 °C.

**10. VAJADUSEL ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMI VÕI
JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT RAVIMPREPARAADILE
ESITATUD NÕUETELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

THERAVIA

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/07/397/001

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. INFORMATSIOON BRAILLE` KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: Teave kasutajale

Siklos 100 mg õhukese polümeerikattega tablett Siklos 1 000 mg õhukese polümeerikattega tablett Hüdroksükarbamiid

Enne ravimi võtmist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või apteekriga või meditsiiniõega
- Ravim on välja kirjutatud ainult teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigussümptomid on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Siklos ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Siklose võtmist
3. Kuidas Siklost võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Siklost säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

16. Mis ravim on Siklos ja milleks seda kasutatakse

Siklost kasutatakse sirprakulisest aneemiast põhjustatud valukriiside, sealhulgas äkilise rindkerevalu ärahoidmiseks täiskasvanutel, noorukitel ja üle 2-aastastel lastel.

Sirprakuline aneemia on pärilik verehäire, mis kahjustab vere kettakujulisi punaliblesid.

Osa rakkudest muutub ebanormaalseks, jäigaks ning poolkuu- või sirbikujuliseks, mis põhjustab aneemiat.

Sirprakud jäävad ka veresoontesse kinni, takistades verevoolu. See võib põhjustada ägedaid valukriise ja elundite kahjustusi.

Raskete valukriiside korral vajab enamik patsiente haiglaravi. Siklos vähendab valukriiside arvu ja ka haigusega seotud haiglaravi vajadust.

Sikloses sisalduv toimeaine hüdroksükarbamiid on aine, mis takistab teatud rakkude, nt vererakkude, kasvu ja paljunemist. Selline toime vähendab veres ringlevate punaste, valgete ja hüübimise eest vastutavate vererakkude hulka (müelosupressiivne toime). Sirprakulise aneemia korral aitab hüdroksükarbamiid ka säilitada punaste vererakkude normaalset kuju.

2. Mida on vaja teada enne Siklose võtmist

Ärge võtke Siklost

- kui olete hüdroksükarbamiidi või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline;
- kui teil on raske maksahaigus;
- kui teil on raske neeruhaigus;
- kui teil on müelosupressioon (punaste, valgete või hüübimisega seotud vererakkude hulk on vähenenud), nagu kirjeldatud lõigus 3 „Kuidas Siklost võtta, ravi jälgimine“;
- kui toidate last rinnaga (vt lõik „Rasedus ja imetamine ja viljakus“).

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Siklose võtmist pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

- kui teil on maksahaigus;
- kui teil on neeruhaigus;
- kui teil on jalahaavandid;
- kui võtate teisi müelosupressiivseid ravimeid (punaste, valgete või hüübimisega seotud vererakkude hulk on vähenenud) või saate kiiritusravi;
- kui teil on teadaolevalt B₁₂ vitamiini või foolhappe puudus.

Kui teil on (või on olnud) mõni nimetatud probleemidest, rääkige sellest oma arstile. Kui teil on küsimusi, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

Patsient ja/või lapsevanemad või seaduslikult volitatud isik peavad olema võimelised järgima juhiseid ravimi manustamise, patsiendi jälgimise ja ravi kohta.

Muud ravimid ja Siklos

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te võtate või olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes muid ravimeid.

See on eriti oluline siis, kui see puudutab:

- mõnesid retroviirusvastaseid ravimeid (mis takistavad selliste retroviiruste nagu HIV arengut või hävitavad neid), nt didanosiin, stavudiin ja indinaviir (võib tekkida valgete vererakkude arvu vähenemine);
- müelosupressiivseid ravimeid (vähendavad punaste, valgete ja hüübimisega seotud vererakkude hulka) ja saate kiiritusravi;
- teatud vaktsiine,
- glükoosisisalduse pideva jälgimise süsteem, mida kasutatakse vere glükoosisisalduse testimiseks (hüdroksükarbamiid võib mõnedes glükoosisisalduse pideva jälgimise süsteemides ekslikult põhjustada liiga suuri glükoosisisalduse tulemusi ja see võib viia hüpoglükeemiani, kui anduriga saadud glükoosisisalduse tulemustest lähtutakse insuliinannuse manustamisel).

Rasedus ja imetamine ja viljakus

Kui te olete rase, imetate või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arsti või apteekriga.

Siklost ei soovitata kasutada raseduse ajal. Palun teatage oma arstile viivitamatult, kui te arvate, et võite olla rase.

Tungivalt on soovitatav kasutada tõhusaid rasestumisvastaseid vahendeid.

Kui rasestute või planeerite rasedust ravi ajal Sikloseg, räägib arst teile ravi jätkamisest saadavast võimalikust kasust ja riskidest.

Kui olete Siklost kasutav meespatsient ja teie partner rasestub või plaanite last Siklos-ravi ajal, räägib arst teile ravi jätkamisest saadavast võimalikust kasust ja riskidest.

Siklose toimeaine jõuab rinnapiima. Te ei tohi Siklose võtmise ajal imetada.

Hüdroksükarbamiid võib ravi ajal vähendada meessoost patsientidel sperma tootmist.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Mõnel inimesel võib Siklose kasutamisel esineda pearinglust. Kui teil tekib Siklose võtmise ajal pearinglus, ärge juhtige autot ega kasutage masinaid või mehhanisme.

3. Kuidas Siklost võtta

Võtke Siklost alati täpselt nii, nagu arst on teile rääkinud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Annus

Arst ütleb teile kui palju Siklost peab iga päev võtma, ning määrab annuse suuruseks terve, pool või neljandiku tabletti.

Välja kirjutatud Siklose annus tuleb võtta üks kord ööpäevas, eelistatavalt hommikul enne hommikusööki.

Selle võib võtta koos klaasitäie vee või väga väikese koguse toiduga.

Kui te ei ole võimeline tablette alla neelama, võite need **vahetult enne kasutamist** vees lagundada:

- Pange vajalik annus (Siklos 1 000 mg tableti kasutamisel eelistatavalt purustatuna) teelusikale ja lisage veidi vett.
- Kui tablett on lagunenu, neelake teelusika sisu alla. Võimaliku kibeda maitse varjamiseks võite lisada tilga siirupit või segada sisu toiduga.
- Seejärel jooge suur klaasitäis vett või muud jooki.

Käsitlemine

Siklos on tsütotoksiline ravim, mida tuleb käsitleda ettevaatlikult.

Kõik isikud, kes ise ei võta Siklost, eriti rasedad naised, peaksid tabletti väiksemaks murdes vältima otsest kokkupuudet tableti osadega. Peske oma käsi enne ja pärast tabletiga kokkupuudet.

Kui väljakirjutatud annuse saavutamiseks on tarvis tablett pooleks või neljaks murda, peab seda tegema eemal toiduainetest. Väiksemaks murtud tablettidest eralduv pulber tuleb niiske ühekordselt kasutatava käterätikuga ära pühkida ning rätik tuleb ära visata. Kuidas säilitada kasutamata purustatud tablette, vaadake lõigust 5 „Kuidas Siklost säilitada“.

Ravi jälgimine

Ravi kestuse määrab teie raviarst.

Siklose võtmise ajal tehakse teile regulaarselt vereanalüüse ning uuritakse maksa ja neere. Sõltuvalt võetava annuse suurusest võidakse neid analüüse teha kord kuus või iga kahe kuu järel. Teie arst kohandab Siklose annust vastavalt neile tulemustele.

Kui te võtate Siklost rohkem kui ette nähtud

Kui võtate Siklost rohkem kui ette nähtud või kui ravimit on võtnud laps, võtke viivitamatult ühendust oma arsti või lähima haiglaga, kuna vajalik võib olla viivitamatu meditsiiniline abi. Siklose üleannustamise kõige sagedamini esinevateks tunnusteks on:

- Naha punetus,
- Valulikkus (puudutamine on valus) ja peopesade ja jalataldade paistetus, millele järgneb nende ketendamine,
- Naha tugev pigmenteerumine (paiksed värvimuutused),
- Suuõõne valulikkus või paistetus.

Kui te unustate Siklost võtta

Ärge võtke kahekordset annust, kui annus jäi eelmisel korral võtmata. Jätkake järgmisel korral tavalise annusega, nii nagu arst on teile määranud.

Kui te lõpetate Siklose võtmise

Ärge katkestage ravi ilma arsti soovituseta.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka Siklos põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Teavitage viivitamatult oma arsti, kui märkate mõnda järgmistest tõsistest kõrvaltoimetest:

- Raske infektsioon,
- Väsimus ja/või kahvatus,
- Seletamatu verevalumite teke (vere kogunemine naha alla) või verejooks,
- Ebatavaline peavalu,
- Hingamisraskused.

Kui tekib mõni järgmistest kõrvaltoimetest, pidage esimesel võimalusel nõu oma arstiga:

- Palavik või külmavärinad,
- Haiglane olek või üldine halb enesetunne,
- Lööve (sügelev punetav nahakahjustus),
- Jalahaavandid või -haavad,
- Nahahaavand (lahtine nahainfektsioon),
- Desorienteeritus (segasus) ja pearinglus

TÄPSEMALT KÕRVALTOIMETEST

Väga sagedad kõrvaltoimed (võivad tekkida enam kui ühel inimesel 10-st):

vererakkude hulga vähenemine (müelosupressioon), punavereliblede suurenemine.

Spermatooside hulga vähenemine või puudumine seemnevedelikus (azoospermia või oligospermia).

Seetõttu võib Siklos vähendada meeste viljakust.

Sagedad kõrvaltoimed (võivad tekkida kuni ühel inimesel 10-st):

punavereliblede arvu langus (aneemia), trombotsüütide arvu langus, peavalu, nahareaktsioonid, suupõletik või -haavandid (suuõõne mukosiit).

Aeg-ajalt tekkivad kõrvaltoimed (võivad tekkida kuni ühel inimesel 100-st):

pearinglus, iiveldus, sügelev nahapunetus (lööve), küünte mustaks värvumine (melanonühhia) ja juuste väljalangemine.

Harvad kõrvaltoimed (võivad tekkida kuni ühel inimesel 1 000-st):

jalahaavandid, maksafunktsiooni kõrvalekalded.

Väga harvad kõrvaltoimed (võivad tekkida kuni 1 inimesel 10 000st) või teadmata sagedusega kõrvaltoimed (sagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel):

Nahapõletik, mis põhjustab punetavaid ketendavaid laike ja võib esineda koos liigesevaluga.

Üksikud pahaloomulise verehaiguse juhud (leukeemia), eakatel patsientidel nahavähk, verejooksud, seedetrakti häired, oksendamine, nahakuivus, palavik, menstruatsioonide ärajäämine (amenorröa) ja kehakaalu tõus.

Kõrvaltoimetest teavitamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud.

Kõrvaltoimetest võite ka ise teavitada [riikliku teavitussüsteemi](#), mis on loetletud [V lisas](#), kaudu.

Teavitades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Siklost säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage Siklost pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud pudelil ja karbil pärast EXP.
Hoida temperatuuril kuni 30 °C.

Kasutamata osadeks jagatud tabletid tuleb panna pudelisse ja kasutada ära kolme kuu jooksul.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas visata ära ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Siklos sisaldab

- Toimeaine on hüdroksükarbamiid.
Üks Siklos 100 mg õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 100 mg hüdroksükarbamiidi
Üks Siklos 1 000 mg õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 1 000 mg hüdroksükarbamiidi
- Abiained on naatriumstearüülfumaraat, räniga seotud mikrokristalliline tselluloos ja aluseline butüleeritud metakrülaatkopolümeer.

Kuidas Siklos välja näeb ja pakendi sisu

Siklos 100 mg õhukese polümeerikattega tabletid on valkjad piklikud tabletid, mille mõlemal küljel on poolitusjoon. Tableti saab jagada kaheks võrdseks osaks.

Iga tabletipooliku ühele küljele on sisse pressitud täht "H".

Siklos 100 mg turustatakse plastpudelites, milles on 60, 90 ja 120 tabletti.

Siklos 1 000 mg õhukese polümeerikattega tabletid on valkjad kapslikujulised tabletid, mille mõlemal küljel on kolm murdejoont. Tableti saab jagada neljaks võrdseks osaks.

Iga tabletiveerandiku ühele küljele on sisse pressitud täht „T”.

Siklos 1 000 mg turustatakse plastpudelis mis sisaldab 30 tabletti.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Müügiloa hoidja

THERAVIA

16 Rue Montrosier

92200 Neuilly-sur-Seine

Prantsusmaa

Tootja

Delpharm Lille

Parc d'Activités Roubaix-Est

22 rue de Toufflers

CS 50070

59452 Lys-lez-Lannoy

Prantsusmaa

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole:

België/Belgique/Belgien

THERAVIA

Tél/Tel: +32(0) 2 808 2973

Lietuva

THERAVIA

16 Rue Montrosier

92200 Neuilly-sur-Seine – Prancūzija

Tel: +33 (0)1 72 69 01 86

България

THERAVIA

16 Rue Montrosier

92200 Neuilly-sur-Seine – Франция

Tel: +33 (0)1 72 69 01 86

Luxembourg/Luxemburg

THERAVIA

Tél/Tel: +352 27 86 23 29

Česká republika

THERAVIA

16 Rue Montrosier

92200 Neuilly-sur-Seine - Francie

Tel: +33 (0)1 72 69 01 86

Magyarország

THERAVIA

16 Rue Montrosier

92200 Neuilly-sur-Seine - Franciaország

Tel: +33 (0)1 72 69 01 86

Danmark

Oresund Pharma ApS

Orient Plads 1

2105 Nordhavn

Danmark

Tlf: +45 53 63 39 16

Malta

THERAVIA

16 Rue Montrosier

92200 Neuilly-sur-Seine - Franza

Tel: +33 (0)1 72 69 01 86

Deutschland

THERAVIA

Tel: +0800 10 90 001

Nederland

THERAVIA

Tel: +31 (0) 20 208 2161

Eesti

THERAVIA

16 Rue Montrosier

92200 Neuilly-sur-Seine - Prantsusmaa

Tel: +33 (0)1 72 69 01 86

Norge

Oresund Pharma ApS

Orient Plads 1

2105 Nordhavn

Danmark

Tlf: +45 53 63 39 16

Ελλάδα

DEMO ABEE

Τηλ: +30 210 81 61 802

Österreich

THERAVIA

16 Rue Montrosier

92200 Neuilly-sur-Seine - Frankreich

Tel: +33 (0)1 72 69 01 86

España

Abacus Medicine A/S

Tel: +34 910605214

Polska

THERAVIA

16 Rue Montrosier

92200 Neuilly-sur-Seine – Francja

Tel: +33 (0)1 72 69 01 86

France

THERAVIA

16 Rue Montrosier

92200 Neuilly-sur-Seine

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)-903 8043

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

Italia
THERAVIA
Tel : 800 959 161

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
Oresund Pharma ApS
Orient Plads 1
2150 Nordhavn
Tanska
Puh/Tel: +45 53 63 39 16

Sverige
Oresund Pharma ApS
Orient Plads 1
2150 Nordhavn
Danmark
Tel: +45 53 63 39 16

Infoleht on viimati uuendatud

Täpne informatsioon selle ravimi kohta on kättesaadav Euroopa Ravimiameti kodulehel <http://www.ema.europa.eu>. Samuti on seal viited teistele kodulehtedele harvaesinevate haiguste ja ravi kohta.