

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

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

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Siklos 100 mg tabletti, kalvopäällysteinen

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 100 mg hydroksikarbamidia.

Siklos 1 000 mg tabletti, kalvopäällysteinen

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 1 000 mg hydroksikarbamidia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen.

Siklos 100 mg tabletti, kalvopäällysteinen

Luonnonvalkoinen, suorakaiteen muotoinen kalvopäällysteinen tabletti, jossa on jakoviiva kummallakin puolella.

Tabletti voidaan jakaa jakoviivan kohdalta kahteen yhtä suureen osaan. Kumpaankin tabletin puoliskoon on painettu ”H” toiselle puolelle.

Siklos 1 000 mg tabletti, kalvopäällysteinen

Luonnonvalkoinen, kapselinmuotoinen kalvopäällysteinen tabletti, jossa on kolme jakouurretta molemmilla puolilla.

Tabletti voidaan jakaa neljään yhtä suureen osaan. Tabletin kussakin neljäsosassa on kohopainettu ”T” yhdellä puolella.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Siklos on tarkoitettu toistuvien ja kivuliaiden verisuonitukoskriisien kuten akuuttien keuhkokriisien ehkäisyyn oireilevaa sirppisoluanemiaa sairastavilla aikuisilla, nuorilla ja yli 2-vuotiailla lapsilla (ks. kohta 5.1).

4.2 Annostus ja antotapa

Sirppisoluanemian hoitoon perehtyneen lääkärin on aloitettava Siklos-hoito.

Annostus

Aikuiset, nuoret ja yli 2-vuotiaat lapset

Annostus määräytyy potilaan painon perusteella.

Hydroksikarbamidin aloitusannos on 15 mg/kg ja tavanomainen ylläpitoannos 15–30 mg/kg/vrk.

Siklos-annos pidetään samana niin kauan kuin potilas vastaa hoitoon kliinisesti tai hematologisesti (esim. F-hemoglobiiniarvon (HbF) nousu, punasolujen keskitilavuuden (MCV) nousu, neutrofiilimäärän lasku).

Jos hoitovastetta ei saavuteta (kriisit uusiutuvat tai niiden esiintymistiheys ei laske), vuorokausiannosta voidaan suurentaa 2,5–5 mg/kg/vrk kerrallaan sopivinta lääkevahvuutta käyttäen.

Poikkeustapauksissa enimmäisannoksen 35 mg/kg/vrk käyttö voi olla perusteltavissa. Tällöin potilaan hematologista tilaa on seurattava tarkasti (ks. kohta 4.4).

Jos hoitovastetta ei saavuteta 3–6 kuukauden kuluessa hydroksikarbamidin enimmäisannoksella (35 mg/kg/vrk), on harkittava Siklos-hoidon lopettamista pysyvästi.

Jos potilaan veriarvot ovat toksisuusalueella, Siklos-hoito tulee keskeyttää tilapäisesti, kunnes verenkuvaa normalisoituu. Verenkuvaa normalisoituu yleensä kahden viikon sisällä. Tämän jälkeen hoito voidaan aloittaa uudelleen pienemmällä annoksella. Siklos-annosta voidaan suurentaa myöhemmin, mutta potilaan hematologista tilaa on seurattava tarkasti. Hematologista toksisuutta aiheuttavia annoksia ei saa kokeilla käyttää kahta kertaa enempää.

Toksisuusalue määritellään seuraavien verikoetulosten perusteella:

Neutrofiilit	< 1 500/mm ³
Trombosyytit	< 80 000/mm ³
Hemoglobiini	< 45 g/l
Retikulosyytit	< 80 000/mm ³ , jos hemoglobiiniarvo on < 90 g/l

Sirppisoluanemiaa sairastavien potilaiden jatkuvasta hydroksikarbamidihoidosta on saatu pitkäaikais-tietoja myös lapsilta ja nuorilta. Lasten ja nuorten kohdalla seuranta on kestänyt 12 vuotta ja aikuisten kohdalla yli 13 vuotta. Toistaiseksi ei tiedetä, miten kauan Siklos-hoitoa tulisi antaa. Lääkkeen määrännyt lääkäri päättää, miten kauan hoitoa jatketaan, ja päätös tulee tehdä kunkin potilaan kliinisen ja hematologisen tilan perusteella.

Erityispopulaatiot

Alle 2-vuotiaat lapset

Hydroksikarbamidin turvallisuus ja tehokkuus alle 2-vuotiaille lapsille ei ole täysin tiedossa.

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

Munuaisten vajaatoiminta

Hydroksikarbamidi eliminoituu pääasiassa erittymällä virtsaan, joten Siklos-annoksen pienentämistä tulee harkita, jos potilaalla on munuaisten vajaatoiminta. Siklos-aloitusannosta pienennetään 50 %, jos potilaan kreatiniinipuhdistuma on ≤ 60 ml/min. Näiden potilaiden veriparametreja on syytä seurata tarkasti. Siklos-hoitoa ei saa antaa potilaille, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma < 30 ml/min) (ks. kohdat 4.3, 4.4 ja 5.2).

Maksan vajaatoiminta

Saatavana olevien tietojen perusteella maksan vajaatoimintapotilaiden annostusta ei tarvitse muuttaa. Näiden potilaiden veriparametreja on syytä seurata tarkasti. Turvallisuussyistä Siklos-hoito on vasta-aiheista, jos potilaalla on vaikea maksan vajaatoiminta (ks. kohdat 4.3 ja 4.4).

Antotapa

Kokonainen tabletti, tabletin puolikas tai neljäsosatabletti otetaan yksilöllisen annostuksen mukaisesti kerran vuorokaudessa. Lääke otetaan mieluiten aamuisin ennen aamiaista. Lääke voidaan ottaa tarvittaessa vesilasillisen tai hyvin pienen ruoka-annoksen kanssa.

Ellei potilas pysty nielemään tabletteja, ne voi murskata **juuri ennen käyttöä** vesitilkkaan teelusikassa. Pisara siirappia tai sekoittaminen ruokaan voi peittää mahdollisesti kitkerän maun.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai apuaineille.

Vaikea maksan vajaatoiminta (Child-Pugh-luokka C).

Vaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma < 30 ml/min).

Luuydinsuppression toksisuusviitearvot on kuvattu kohdassa 4.2.
Imetys (ks. kohta 4.6).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Luuydinsuppressio

Siklos-hoito vaatii tarkkaa kliinistä seuranta. Potilaan hematologinen tila sekä munuaisten ja maksan toiminta on selvitettävä ennen hoidon aloittamista ja tarkistettava hoidon aikana säännöllisesti. Potilaan verenkuvaa tulee seurata kerran kuukaudessa Siklos-hoidon aloitusvaiheessa (ensimmäisten kahden kuukauden ajan) ja jos käytettävä hydroksikarbamidiannos on 35 mg/kg/vrk. Jos potilaan tila pysyy vakaana pienemmillä annoksilla, tutkimukset tehdään 2 kuukauden välein.

Siklos-hoito on keskeytettävä, jos potilaalla ilmenee merkittävää luuydinsuppressiota. Neutropenia on yleensä hematologisen suppression ensimmäinen ja yleisin merkki. Trombosytopenia ja anemia ovat harvinaisempia, ja niitä esiintyy vain harvoin ilman edeltävää neutropeniaa. Potilas toipuu luuydinsuppressionista yleensä nopeasti hoidon keskeyttämisen jälkeen. Tämän jälkeen Siklos-hoito voidaan aloittaa uudelleen hieman pienemmällä annoksella (ks. kohta 4.2).

Maksan ja munuaisten vajaatoiminta

Siklosia tulee antaa varoen potilaille, joilla on lievä tai kohtalainen munuaisten vajaatoiminta (ks. kohta 4.2).

Koska lievää tai kohtalaista maksan vajaatoimintaa sairastavien hoidosta on niukasti tietoa saatavana, Siklosia on käytettävä varoen (ks. kohta 4.2).

Säärihaavat ja ihon vaskuliittia aiheuttavat toksiset reaktiot

Siklosia tulee antaa varoen potilaille, joilla on säärihaavoja. Säärihaavat ovat sirppisolanemian yleinen komplikaatio, mutta niitä on ilmoitettu myös hydroksikarbamidia saaneilla potilailla. Potilaille, joilla on myeloproliferatiivisia häiriöitä, on kehittynyt hydroksikarbamidihoidon aikana ihon vaskuliittia aiheuttavia toksisia reaktioita, mm. vaskuliitin aiheuttamia haavaumia ja kuolioita. Näitä vaskuliittiin liittyviä toksisia reaktioita ilmoitettiin useimmiten potilailla, jotka saivat tai olivat aiemmin saaneet interferonihoitoa. Potilailla, joilla on myeloproliferatiivisia häiriöitä, vaskuliittiin liittyvillä haavaumilla voi olla vaikeita kliinisiä seurauksia, joten hydroksikarbamidihoidon keskeytettävä ja/tai annosta on pienennettävä, jos potilaalle kehittyy ihovaskuliitin aiheuttamia haavaumia. Harvinaisissa tapauksissa haavaumien syynä voi olla leukosytoklastinen vaskuliitti.

Makrosytoosi

Hydroksikarbamidi aiheuttaa makrosytoosia, jolloin mahdollinen foolihappo- ja B₁₂-vitamiinipuutos voi jäädä huomaamatta. Foolihapon antamista estohoitona suositellaan.

Karsinogeenisuus

Hydroksikarbamidi on osoittautunut monissa testijärjestelmissä kiistattomasti genotoksiseksi. Hydroksikarbamidin oletetaan olevan karsinogeeninen monilla eri lajeilla. Sekundaarista leukemiaa on ilmoitettu potilailla, jotka saivat pitkäkestoista hydroksikarbamidihoidon johonkin myeloproliferatiiviseen sairauteen. Ei tiedetä, johtuiko tämä leukemiaa aiheuttava vaikutus hydroksikarbamidista vai liittyikö se potilaan perussairauteen. Pitkäaikaista hydroksikarbamidihoidon saaneilla potilailla on ilmoitettu myös ihosyöpää.

Annon turvallisuus ja seuranta

Potilaan ja/tai vanhempien tai huoltajan on pystyttävä noudattamaan tämän lääkevalmisteen antoa sekä potilaan seuranta ja hoitoa koskevia ohjeita.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Hydroksikarbamidilla ei ole tehty spesifisiä yhteisvaikutustutkimuksia.

Mahdollisesti kuolemaan johtavaa pankreatiittia ja maksatoksisuutta sekä vaikeaa perifeeristä neuropatiaa on ilmoitettu HIV-infektioituneilla potilailla, jotka saivat hydroksikarbamidia yhdessä ensimmäisen sukupolven retroviruslääkkeiden, etenkin didanosinin ja stavudiinin kanssa.

Kun potilaat saivat hydroksikarbamidia yhdessä didanosinin, stavudiinin tai indinaviirin kanssa, heidän CD4-soluarvonsa laskivat mediaanisesti noin 100/mm³.

Hydroksikarbamidin käyttäminen samanaikaisesti muiden myelosuppressiivisten lääkeaineiden tai sädehoidon kanssa saattaa lisätä luuydinsuppression, ruoansulatuskanavan häiriöiden tai mukosiitin esiintyvyyttä. Hydroksikarbamidi saattaa pahentaa sädehoidon aiheuttamaa eryteemaa.

Hydroksikarbamidin ja eläviä viruksia sisältävien rokotteiden samanaikainen anto saattaa kiihdyttää rokotteiden sisältämien virusten replikaatiota ja/tai lisätä virusten aiheuttamia haittavaikutuksia, sillä hydroksikarbamidihoito saattaa heikentää elimistön normaaleja puolustusmekanismeja. Eläviä viruksia sisältävän rokotteiden antaminen hydroksikarbamidihoitoa saavalle potilaalle voi aiheuttaa vaikeita infektioita. Potilaan rokotevaste saattaa olla yleisesti ottaen heikentynyt. Siklos-hoitoa saavalle potilaalle saa antaa eläviä viruksia sisältäviä rokotteita vain, jos immunisaation hyödyt ovat selvästi mahdollisia vaaroja suuremmat.

Häiriö jatkuvissa glukosinseurantajärjestelmissä

Hydroksikarbamidi saattaa virheellisesti nostaa sensorin glukosiarvoja tietyissä jatkuvissa glukosinseurantajärjestelmissä, mikä voi johtaa hypoglykemiaan, jos insuliinin annostelussa turvaudutaan sensorin glukosiarvoihin.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Hedelmällisessä iässä olevat naiset/Ehkäisy miehille ja naisille

Hedelmällisessä iässä olevia naisia tulee kehottaa välttämään raskaaksi tulemista

hydroksikarbamidihoidon aikana ja kertomaan hoitavalle lääkärille heti, jos niin käy.

Tehokkaan ehkäisymenetelmän käyttö on erittäin suositeltavaa, jos nainen on hedelmällisessä iässä.

Hydroksikarbamidihoitoa saaville potilaille (miehille ja naisille) tulee kertoa lääkkeen teoriassa aiheuttamista vaaroista sikiölle, ja jos potilas haluaa tulla raskaaksi, hänen tulee lopettaa hoito 3–6 kk ennen raskautta, mikäli se on mahdollista. Riski-hyötysuhde tulee arvioida tapauskohtaisesti ottaen huomioon hydroksikarbamidihoidon vaarat verrattuna verensiirtohoitoon siirtymisen aiheuttamiin vaaroihin.

Raskaus

Eläinkokeissa on havaittu lisääntymistoksisuutta (ks. kohta 5.3). Hydroksikarbamidihoitoa saaville potilaille on selitettävä riskit sikiölle.

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

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

Imetys

Hydroksikarbamidi erittyy ihmisen rintamaitoon. Imeväiselle voi kehittyä vakavia haittavaikutuksia, joten imetys on keskeytettävä Siklos-hoidon ajaksi.

Hedelmällisyys

Hoito voi vaikuttaa miehen hedelmällisyyteen. Ihmisellä on todettu hyvin yleisesti korjaantuvaa oligo- ja atsoospermiaa, vaikka nämä sairaudet ovat myös yhteydessä perussairauteen.

Urosrotilla todettiin hedelmällisyshäiriöitä (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Siklos-valmisteella on vähäinen vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn. Potilasta tulee kehottaa välttämään ajamista ja koneiden käyttöä, jos hänellä esiintyy Siklos-hoidon aikana huimausta.

4.8 Haittavaikutukset

Yhteenveto turvallisuusprofiilista

Hydroksikarbamidin turvallisuusprofiili sirppisoluanemian hoidossa perustuu klinisiin tutkimuksiin, ja se vahvistettiin pitkäkestoilla kohorttitutkimuksilla, joihin osallistui 1 903 aikuista ja yli 2-vuotiaasta lasta.

Yleisimmin ilmoitettu haittavaikutus on luuydinsuppressio, joka ilmenee useimmiten neutropeniana. Luuydinsuppressio on hydroksikarbamidin annosta rajoittava toksinen vaikutus. Jos suurinta siedettyä annosta ei tarvitse käyttää, ohimenevää luuydintoksisuutta esiintyy yleensä alle 10 %:lla potilaista. Suurinta siedettyä annosta käytettäessä korjaantuvaa luuydinsuppressiota voi kuitenkin esiintyä yli 50 %:lla potilaista. Odotettavissa olevat haittavaikutukset perustuvat hydroksikarbamidin farmakologisiin ominaisuuksiin. Vähitellen tapahtuva annostitus saattaa vähentää näitä vaikutuksia (ks. kohta 4.2).

Sirppisoluanemiaa sairastavilta potilailta saadut kliiniset tiedot eivät ole osoittaneet, että hydroksikarbamidilla olisi maksan ja munuaisten toimintaan kohdistuvia haittavaikutuksia.

Taulukoitu haittavaikutusten yhteenveto

Haittavaikutukset, joiden katsotaan ainakin mahdollisesti voivan liittyä hydroksikarbamidihoitoon, on esitetty seuraavassa taulukossa elinjärjestelmän ja esiintymistiheyden mukaisesti. Esiintymistiheydet luokitellaan seuraavasti: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($> 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($> 1/1\,000$, $< 1/100$), harvinainen ($> 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), hyvin harvinainen ($< 1/10\,000$), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin). Kunkin yleisyysluokan haittavaikutukset on esitetty niiden vakavuuden mukaisessa järjestyksessä vakavimmasta alkaen:

<i>Hyvän- ja pahanlaatuiset kasvaimet:</i>	
Tuntematon:	Leukemia ja iäkkäillä potilailla ihosyövät
<i>Veri ja imukudos:</i>	
Hyvin yleinen:	Luuydinsuppressio ¹ , ml. neutropenia ($< 1,5 \times 10^9/l$), retikulosytopenia ($< 80 \times 10^9/l$), makrosytoosi ²
Yleinen:	Trombosytopenia ($< 80 \times 10^9/l$), anemia (hemoglobiini $< 45\text{ g/l}$) ³
<i>Hermosto:</i>	
Yleinen:	Päänsärky
Melko harvinainen:	Huimaus
<i>Verisuonisto:</i>	
Tuntematon:	Verenvuoto
<i>Ruoansulatuselimistö:</i>	
Melko harvinainen:	Pahoinvointi
Tuntematon:	Ruoansulatuskanavan häiriöt, oksentelu, ruoansulatuskanavan haavaumat, vakava hypomagneemia
<i>Maksa ja sappi:</i>	
Harvinainen:	Kohonneet maksaentsyymiarvot
<i>Iho ja ihonalainen kudokset:</i>	
Yleinen:	Ihoreaktiot (esim. suun, kynsien ja ihon pigmenttimuutokset) ja suun limakalvotulehdus
Melko harvinainen:	Ihottuma, kynsien mustuminen, hiustenlähtö
Harvinainen:	Säärihaavat
Hyvin harvinainen :	Systeeminen ja kutaaninen lupus erythematosus
Tuntematon:	Ihon kuivuus
<i>Sukupuolielimet ja rinnat:</i>	
Hyvin yleinen :	Oligospermia , atsoospermia ⁴
Tuntematon:	Amenorrea

<i>Yleisireet ja antopaikassa todettavat haitat:</i>	
Tuntematon:	Kuume
<i>Tutkimukset:</i>	
Tuntematon:	Painonnousu ⁵

¹ Verenkuva normalisoituu yleensä kahden viikon kuluessa hydroksikarbamidihoidon lopettamisesta.

² Hydroksikarbamidin aiheuttama makrosytoosi ei liity B₁₂-vitamiinin eikä foolihapon pitoisuuksiin.

³ Johtuu useimmiten parvovirusinfektiosta, pernan tai maksan sekvestraatiosta tai munuaisten vajaatoiminnasta.

⁴ Oligospermia ja atsoospermia ovat yleensä korjaantuvia, mutta ne on otettava huomioon, jos miespotilas haluaa saada lapsia (ks. kohta 5.3). Myös perussairaus voi aiheuttaa näitä häiriöitä.

⁵ Saattaa johtua yleistilan paranemisesta.

Pediatrinen populaatio

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

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

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteenhyöty-haitta –tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskuksesta pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista liitteessä V luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Potilailla, joiden saamat hydroksikarbamidiannokset olivat useita kertoja hoitoannoksia suurempia, on ilmoitettu akuuttia mukokutaanista toksisuutta. Potilailla on ilmoitettu arkuutta, sinipunaista eryteemaa, kämmenten ja jalkapohjien turvotusta, jota seuraa käsien ja jalkojen ihon kesiminen, vaikeaa yleistynyttä ihon hyperpigmentaatiota sekä suutulehdusta.

Sirppisoluanemiaa sairastavilla potilailla hydroksikarbamidin yliannostuksissa, joissa annostus on ylitetty 2–10-kertaisesti (enintään 8,57 kertaa suositeltu enimmäisannos, 35 mg/kg/vrk), on yksittäistapauksissa ilmoitettu vaikeaa luuydinsuppressiota. Potilaan verenkuva on syytä seurata useiden viikkojen ajan yliannostuksen jälkeen, sillä arvojen normalisoituminen saattaa viivästyä.

Yliannostuksen hoitona on mahahuuhtelu. Sen jälkeen potilaalle annetaan oireenmukaista hoitoa ja seurataan luuytimen toimintaa.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Solunsalpaajat, muut syöpälääkkeet, ATC-koodi: L01XX05.

Vaikutusmekanismi

Kaikkia hydroksikarbamidin vaikutusmekanismeja ei tunneta täysin. Aine vaikuttaa muun muassa suurentamalla sirppisoluanemiaa sairastavien potilaiden fetaalihemoglobiiniarvoja (HbF). HbF häiritsee HbS:n polymerisaatiota sekä estää siten punasolun sirppiytymistä ja vähentää näin vaskulaarista ja hemolyyttistä. Kaikissa kliinisissä tutkimuksissa HbF-arvot suurensivat merkittävässä määrin hydroksikarbamidihoidon jälkeen verrattuna lähtötilanteeseen. Suurentuneet HbF-arvot myös parantavat punasolujen selviytymistä ja kokonaishemoglobiinitasoa, ja täten vähentävät anemiaa näillä potilailla.

Hydroksikarbamidin on äskettäin osoitettu vaikuttavan typpioksidin tuotantoon. Tämä viittaa siihen, että typpioksidi stimuloi syklisen guanosinimonofosfaatin (cGMP) tuotantoa, mikä puolestaan aktivoi tietyn proteiinikinaasin ja kiihdyttää HbF:n tuotantoa. Hydroksikarbamidin muita tunnettuja farmakologisia vaikutuksia, jotka saattavat osaltaan selittää sen edullisia vaikutuksia sirppisoluanemian hoidossa, ovat neutrofiilien väheneminen, punasolujen vesipitoisuuden nousu, sirppiityneiden punasolujen muovattavuuden paraneminen sekä muutokset punasolujen kyvyssä tarttua endoteeliin.

Hydroksikarbamidi on myös DNA-synteesin välitön estäjä, sillä se estää ribonukleotidireduktaasia mutta ei häiritse ribonukleinihapon eikä proteiinien synteesiä.

Farmakodynaamiset vaikutukset

Kriisien esiintymistiheyden laskun ja HbF-arvon nousun välillä olleen epäselvän yhteyden lisäksi hydroksikarbamidin sytoreduktiivisella vaikutuksella, etenkin neutrofiilien vähenemisellä, oli voimakkain yhteys kriisien esiintyvyyden vähenemiseen.

Kliininen teho ja turvallisuus

Lähes kaikissa sirppisoluanemiaa koskeneissa kliinisissä tutkimuksissa hydroksikarbamidi vähensi verisuonitukosten esiintyvyyttä 40–80 % sekä lapsilla että aikuisilla. Myös hoitoryhmäpotilaiden tarvitsemien sairaalajaksojen ja sairaalapäivien määrät vähenivät samassa määrin. Useissa tutkimuksissa myös akuuttien keuhkokriisien vuosittainen esiintyvyys laski 25–68 % hydroksikarbamidihoidon aikana. Akuutti keuhkokriisi on sirppisoluanemiaan liittyvä yleinen hengenvaarallinen komplikaatio. Tyypillisiä oireita ovat rintakipu, kuume tai hengenahdistus ja rintakehän röntgenkuvauksessa näkyvät tuoret infiltraatit. Kliinisen tehon todettiin pysyvän hyvänä potilailla, joiden hydroksikarbamidihoidoa jatkettiin yli 8 vuoden ajan.

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

Pediatriset potilaat

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

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

Kaiken asteiset kliiniset haittavaikutukset olivat kiinteän annoksen haarassa yleisempiä, mukaan lukien sirppisoluihin liittyvät tapahtumat (245 vs. 105) ja tautispesifiset tapahtumat: kivulias

verisuonitukoskriisi (200 vs. 86) ja akuutti keuhkokriisi tai keuhkokuume (30 vs. 8). Myös keskeisten lääketieteellisten interventtioiden määrä oli eskalaatiohaarassa pienempi kuin kiinteän annoksen haarassa. Tämä koski sekä verensiirtoja (34 vs. 116) että sairaalahoitoa (19 vs. 90).

Satunnaistetussa kontrolloidussa Baby Hug -tutkimuksessa on raportoitu 9–23 kuukauden ikäisillä sirppisoluanemiaa/beeta-nolla-talassemiaa sairastavilla pikkulapsilla vähemmän kipukohtauksia (–52 %, tapahtumia 177 vs. 375), daktyliittia (–80 %, 24 vs. 123), akuutteja keuhkokriisejä (8 vs. 27) ja sairaalahoitoa vaativia tapauksia (–28 %, 232 vs. 324) hydroksikarbamidihoidon aikana (n=96) verrattuna lumelääkkeeseen (n=97). Kontrolloimattomassa ESCORT HU -tutkimuksessa 1 vuoden ajan hoidettujen 25 potilaan verisuonitukoskriisien määrä väheni 42 % ja sairaalahoitoa vaativien tapausten määrä väheni 55 % verrattuna tutkimukseen ottamista (n=25) edeltäneeseen 1 vuoteen. Riski-hyötysuhde ja pitkäaikainen turvallisuus tälle populaatiolle on vielä selvitettävä.

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

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Suun kautta otettu 20 mg/kg:n hydroksikarbamidiannos imeytyy nopeasti. Huippupitoisuus plasmassa on noin 30 mg/l, ja se saavutetaan sirppisoluanemiaa sairastavilla lapsilla 0,75 tunnin kuluttua ja aikuisilla 1,2 tunnin kuluttua. Kokonaisaltistus lääkkeenantoa seuraavien 24 tunnin aikana on lapsilla ja nuorilla 124 mg.h/l ja aikuisilla 135 mg.h/l. Suun kautta otetun hydroksikarbamidin biologinen hyötysuhteus on lähes 100 %, kun sitä on arvioitu muissa käyttöaiheissa kuin sirppisoluanemiassa.

Jakautuminen

Hydroksikarbamidi jakautuu ihmisen elimistössä nopeasti aivo-selkäydinnesteeseen, peritoneaalinnesteeseen ja askitesnesteeseen. Se konsentroituu leukosyytteihin ja erytrosyytteihin. Hydroksikarbamidin jakautumistilavuuden arvioidaan olevan melko lähellä elimistön kokonaisvesimäärää. Biologiseen hyötysuuteen suhteutettu vakaan tilan jakautumistilavuus on sirppisoluanemiaa sairastavilla potilailla 0,57 l/kg (lapsilla noin 72 l ja aikuisilla noin 90 l). Ei tiedetä, miten voimakkaasti hydroksikarbamidi sitoutuu proteiineihin.

Biotransformaatio

Hydroksikarbamidin biotransformaatioreittejä ja metaboliitteja ei vielä tunneta täysin. Urea on yksi hydroksikarbamidin metaboliiteista.

Hydroksikarbamidi (pitoisuuksina 30, 100 tai 300 µM) ei metaboloidu ihmisen maksan mikrosomien sytokromi P450 -entsyymien vaikutuksesta *in vitro*. Pitoisuuksina 10–300 µM hydroksikarbamidi ei stimuloi rekombinantin ihmisen P-glykoproteiinin (PGP) ATPaasi-aktiviteettia *in vitro*, mikä viittaa siihen, ettei hydroksikarbamidi ole PGP:n substraatti. Yhteisvaikutuksia ei siis ole odotettavissa, jos samanaikaisesti käytetään sytokromi P450 -entsyymien tai P-glykoproteiinin substraatteja.

Eliminaatio

Sirppisoluanemiaa sairastavilla aikuispotilailla tehdyssä toistuvien annosten tutkimuksessa noin 60 % hydroksikarbamidiannoksesta erittyi vakaassa tilassa virtsaan. Aikuisilla biologiseen hyötysuuteen suhteutettu kokonaispuhdistuma oli 9,89 l/h (0,16 l/h/kg), josta munuaispuhdistuman osuus oli 5,64 l/h ja muiden eliminaatioreittien osuus 4,25 l/h. Lapsipotilaiden vastaava kokonaispuhdistuma oli 7,25 l/h (0,20 l/h/kg), josta munuaispuhdistuman osuus oli 2,91 l/h ja muiden eliminaatioreittien osuus 4,34 l/h. Sirppisoluanemiaa sairastavilla aikuisilla keskimäärin 62 % hydroksikarbamidiannoksesta erittyi kumulatiivisesti virtsaan 8 tunnin kuluessa annostelusta, mikä on enemmän kuin syöpäpotilailla (35 – 40 %). Sirppisoluanemiaa sairastavilla potilailla hydroksikarbamidin eliminaation puoliintumisaika oli noin 6–7 tuntia eli pidempi kuin muissa käyttöaiheissa.

Ikä, sukupuoli, rotu

Ikään (lapsipotilaita lukuun ottamatta), sukupuoleen tai rotuun liittyvistä farmakokinetiikan eroista ei ole tietoa.

Lapset

AUC-arvona mitattu vakaan tilan systeeminen hydroksikarbamidialtistus oli sirppisoluanemiaa sairastavilla lapsipotilailla samaa luokkaa kuin aikuispotilailla. Sekä lääkeaineen huippupitoisuudet plasmassa että potilaan painoon suhteutettu näennäinen jakautumistilavuus olivat eri ikäryhmissä hyvin vertailukelpoisia. Lapsilla huippupitoisuuksien saavuttaminen kesti kauemmin kuin aikuisilla, ja annoksesta erittyi prosentuaalisesti suurempi osuus virtsaan. Lapsipotilailla puoliintumisaika oli hieman pidempi ja painoon suhteutettu kokonaispuhdistuma hieman suurempi kuin aikuispotilailla (ks. kohta 4.2).

Munuaisten vajaatoiminta

Hydroksikarbamidi eliminoiduu erittymällä virtsaan, joten Siklos-annoksen pienentämistä tulee harkita, jos potilaalla on munuaisten vajaatoiminta. Sirppisoluanemiaa sairastavilla aikuispotilailla tehdyssä avoimessa kerta-annostutkimuksessa (*Yan JH et al, 2005*) arvioitiin munuaistoiminnan vaikutusta hydroksikarbamidin farmakokinetiikkaan. Potilaat, joiden munuaistoiminta oli normaali (kreatiniinipuhdistuma > 80 ml/min) tai joilla oli lievä (kreatiniinipuhdistuma 60–80 ml/min), kohtalainen (kreatiniinipuhdistuma 30–60 ml/min) tai vaikea (kreatiniinipuhdistuma < 30 ml/min) munuaisten vajaatoiminta, saivat 15 mg/kg:n kerta-annoksen hydroksikarbamidia 200 mg:n, 300 mg:n tai 400 mg:n kapseleina. Potilailla, joiden kreatiniinipuhdistuma oli alle 60 ml/min tai joilla oli loppuvaiheen munuaissairaus, keskimääräinen hydroksikarbamidialtistus oli noin 64 % suurempi kuin potilailla, joiden munuaistoiminta oli normaali. Jatkotutkimuksessa todettiin, että potilailla, joiden kreatiniinipuhdistuma oli < 60 ml/min, AUC-arvo oli noin 51 % suurempi kuin potilailla, joiden kreatiniinipuhdistuma oli ≥ 60 ml/min. Hydroksikarbamidiannoksen pienentäminen 50 %:lla voi siis olla aiheellista, jos potilaan kreatiniinipuhdistuma on ≤ 60 ml/min. Hemodialyysi pienensi hydroksikarbamidialtistusta 33 % (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

Näiden potilaiden veriparametreja on syytä seurata tarkasti.

Maksan vajaatoiminta

Saatavana olevien tietojen perusteella maksan vajaatoimintapotilaiden annostus ei vaadi erityisiä ohjeita, mutta turvallisuussyistä Siklos-hoito on vasta-aiheista, jos potilaalla on vaikea maksan vajaatoiminta (ks. kohta 4.3) Maksan vajaatoimintapotilaiden veriparametreja on syytä seurata tarkasti.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Prekliinisissä toksisuustutkimuksissa havaituista vaikutuksista yleisimpiä olivat luuydinsuppressio, imukudoksen atrofia sekä ohut- ja paksusuolen epiteelin degeneratiiviset muutokset. Joillakin eläinlajeilla todettiin kardiovaskulaarisia vaikutuksia ja hematologisia muutoksia. Rotalla esiintyi myös kivesatrofiaa ja spermatogeneesin vähenemistä. Koiralla todettiin korjaantuvaa spermatogeneesin keskeytymistä.

Hydroksikarbamidi on osoittautunut monissa testijärjestelmissä kiistattomasti genotoksiseksi. Tavanomaisia pitkäaikaistutkimuksia hydroksikarbamidin mahdollisen karsinogeenisuuden selvittämiseksi ei ole tehty. Hydroksikarbamidin oletetaan kuitenkin olevan karsinogeeninen monilla eri lajeilla.

Hydroksikarbamidi läpäisee istukan. Sen on myös osoitettu olevan voimakkaasti teratogeeninen ja alkiotoksinen monissa eläinmalleissa ihmisen hoitoannosta vastaavilla tai sitä pienemmillä annoksilla. Teratogeenisuus ilmeni kalloluiden luutumishäiriöinä, silmäkuoppien puuttumisena, hydrokefaliana, sikiön rintalastan segmenttien kaksijakoisuutena ja lannenikamapuutoksina. Alkiotoksisuus ilmeni sikiön elinkelpoisuuden heikkenemisenä, elävänä syntyneiden poikasten määrän vähenemisenä ja kehityshäiriöinä. Kun urosrotille annettiin hydroksikarbamidia annoksena 60 mg/kg/vrk (noin kaksi

kertaa ihmiselle suositellun enimmäisannoksen suuruinen annos), seurauksena oli kivesatrofiaa, spermatogeneesin vähenemistä ja urosrottien siitoskyvyn merkitsevää heikkenemistä.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Natriumstearyylifumaraatti
Silikonoitu mikrokiteinen selluloosa
Emäksinen butyloitu metakrylaattikopolymeeri

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

3 vuotta.

Käytön aikana

Käyttämättömät, rikutut tabletit on pantava takaisin purkkiin ja käytettävä kolmen kuukauden kuluessa.

6.4 Säilytys

Säilytä alle 30 °C.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko

Suurtiheysisestä polyeteenistä (HDPE) valmistettu purkki, jossa on polypropeeninen turvasuljin, jossa on kuivausainekapseli.

Siklos 100 mg tabletti, kalvopäällysteinen

Pakkauskoot: 60, 90 tai 120 tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

Siklos 1 000 mg tabletti, kalvopäällysteinen

Pakkauskoot: 30 tablettia.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Siklos-lääkevalmisteen käsittely vaatii varovaisuutta. Henkilöiden, joille ei ole määrätty Siklos-hoitoa, on vältettävä hydroksikarbamidin käsittelyä. Tämä koskee etenkin raskaana olevia naisia. Siklosia käsittelevien henkilöiden on pestävä kädet sekä ennen tablettien käsittelyä että sen jälkeen. Käyttämätön valmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

Jos lääkärin määräämä annostus edellyttää tabletin puolittamista tai sen jakamista neljänneksiin, tämän tulee tapahtua niin, että lääkeainetta ei pääse elintarvikkeisiin. Jos tabletista irtoaa jakamisen yhteydessä jauhetta, se pyyhitään kostealla kertakäyttöliinalla, joka hävitetään käytön jälkeen.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

THERAVIA
16 Rue Montrosier
92200 Neuilly-sur-Seine

Ranska
Puhelinnumero: +33 1 72 69 01 86
Faksi: +33 1 73 72 94 13
Sähköposti: question@theravia.com

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

Siklos 100 mg tabletti, kalvopäällysteinen
EU/1/07/397/002
EU/1/07/397/003
EU/1/07/397/004

Siklos 1 000 mg tabletti, kalvopäällysteinen
EU/1/07/397/001

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 29/06/2007
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 24/04/2017

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston kotisivuilta
<http://www.ema.europa.eu>.

LIITE II

- A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**

A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA

Erän vapauttamisesta vastaavan (vastaavien) valmistajan (valmistajien) nimi (nimet) ja osoite (osoitteet)

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

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT

Rajoitettu lääkemääräys (ks. Liite I: valmisteyhteenvedon kohta 4.2).

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

• Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset

Tämän lääkevalmisteen osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritetty Euroopan Unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EC Artiklassa 107c(7), ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

• Riskinhallintasuunnitelma (RMP)

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskinhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovittujen riskinhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskinhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

Jos määräaikaisen turvallisuuskatsauksen toimittaminen ja riskinhallintasuunnitelman päivitys osuvat samaan aikaan, ne voidaan toimittaa samanaikaisesti.

• Lisätoimenpiteet riskien minimoimiseksi

Myyntiluvan haltijan on huolehdittava siitä, että kaikille lääkäreille, joiden oletetaan määräävän Siklosia toimitetaan lääkärin tietopaketti, johon kuuluu:

- lääkäreille suunnattu hoito-opas
- potilaan hoito-opas
- annostusohje (maissa, joissa molemmat vahvuudet ovat saatavilla)

Lääkäreille suunnattuun hoito-oppaaseen tulee sisältyä seuraavat keskeiset tiedot:

- valmisteyhtenveto

- ehkäisyn tarve
- miehen ja naisen hedelmällisyyteen kohdistuvat riskit, mahdolliset riskit sikiölle ja imetys
- haittavaikutusten hoito.
- lääkitysvirheen vaara, koska lääkevahvuuksia on kaksi (jos molemmat vahvuudet ovat saatavilla)

Potilaan hoito-oppaaseen tulee sisältyä seuraavat keskeiset tiedot:

- pakkausseloste
- rikottujen tablettien käsittely
- ehkäisyn tarve
- miehen ja naisen hedelmällisyyteen kohdistuvat riskit, mahdolliset riskit sikiölle ja imetys
- lääkitysvirheen vaara, koska lääkevahvuuksia on kaksi (jos molemmat vahvuudet ovat saatavilla)

Apteekeille on tarvittaessa tiedotettava kohdistetusti lääkitysvirheen vaarasta, joka johtuu kahteen eri vahvuuteen liittyvistä mahdollisista sekaannuksista, jos molemmat vahvuudet ovat saatavilla.

Myyntiluvan haltijan on toteutettava tämä tiedotussuunnitelma kansallisesti jäsenvaltion toimivaltaisen viranomaisen kanssa sovitulla tavalla.

LIITE III

MYyntIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**PAHVIPAKKAUS****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Siklos 100 mg kalvopäällysteinen tabletti
hydroksikarbamidi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi tabletti sisältää 100 mg hydroksikarbamidia.

3. LUETTELO APUAINEISTA**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

60 tablettia
90 tablettia
120 tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

Sytotostaatti: käsittele tabletteja varoen.

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP:
Rikottujen tablettien säilyvyysaika: 3 kuukautta.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alle 30 °C.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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

13. ERÄNUMERO

Lot:

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

siklos 100 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC:
SN:
NN:

**PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT
PURKKI**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Siklos 100 mg tabletti
hydroksikarbamidi
Suun kautta

2. ANTOTAPA

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP:

4. ERÄNUMERO

Lot:

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

60 tablettia
90 tablettia
120 tablettia

6. MUUTA

Sytotostaatti

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**PAHVIPAKKAUS****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Siklos 1 000 mg kalvopäällysteinen tabletti
hydroksikarbamidi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi tabletti sisältää 1 000 mg hydroksikarbamidia.

3. LUETTELO APUAINEISTA**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

30 tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

Sytotostaatti: käsittele tabletteja varoen.

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP:
Rikottujen tablettien käytönaikainen säilyvyys: 3 kuukautta.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alle 30 °C.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/07/397/001

13. ERÄNUMERO

Lot:

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

siklos 1 000 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC:

SN:

NN:

SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**PURKKI****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Siklos 1 000 mg tabletti
hydroksikarbamidi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi tabletti sisältää 1 000 mg hydroksikarbamidia.

3. LUETTELO APUAINEISTA**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

30 tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

Sytotostaatti: käsittele tabletteja varoen.

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP:

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alle 30 °C.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE
--

THERAVIA

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/07/397/001

13. ERÄNUMERO

Lot:

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU
--

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste

Siklos 100 mg kalvopäällysteinen tabletti
Siklos 1 000 mg kalvopäällysteinen tabletti
hydroksikarbamidi

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat lääkkeen ottamisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle, eikä sitä tule antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heidän oireensa olisivat samat kuin sinun.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen, vaikka kokemiasi haittavaikutuksia ei olisikaan mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa esitetään

1. Mitä Siklos on ja mihin sitä käytetään
2. Ennen kuin käytät Siklosta
3. Miten Siklosta käytetään
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Siklos-valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. MITÄ SIKLOS ON JA MIHIN SITÄ KÄYTETÄÄN

Siklosta käytetään sirppisoluanemian kivuliaiden kriisien kuten äkillisen rintakivun hoitoon aikuisilla, nuorilla ja yli 2-vuotiailla lapsilla.

Sirppisoluanemia on perinnöllinen verisairaus, joka vaikuttaa veren pyöreisiin punasoluihin. Jotkut solut muuttuvat poikkeaviksi, jäykiksi, puolikuun tai sirpin muotoisiksi, ja tämä johtaa anemiaan.

Sirppisolut myös juuttuvat verisuoniin estäen veren virtauksen. Tämä voi aiheuttaa akuutteja kiputiloja ja vaurioittaa elimiä.

Vaikeissa kriisitilanteissa useimmat potilaat tarvitsevat sairaalahoitoa. Siklos vähentää kivuliaiden kriisien määrää ja tilasta johtuvan sairaalahoidon tarvetta.

Siklosin vaikuttava aine hydroksikarbamidi estää tiettyjen solujen kuten verisolujen kasvua ja lisääntymistä. Tämä pienentää punasolujen, valkosolujen ja verihiutaleiden määrää verenkierrossa (luuydinsuppressio). Sirppisoluanemiassa hydroksikarbamidi estää myös veren punasolujen muodon muuttumista poikkeavaksi.

2. Ennen kuin käytät Siklosta

Älä käytä Siklosta

- jos olet allerginen hydroksikarbamidille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6),
- jos sinulla on vaikea maksasairaus,
- jos sinulla on vaikea munuaissairaus,

- jos sinulla esiintyy luuydinsuppressiota (veren punasolu-, valkosolu- ja verihiutaletuotannon vähenemistä) kohdassa 3. ”Miten Siklosta käytetään,”Hoidon seuranta”, kuvatulla tavalla,
- jos imetät (ks. kohta ”Raskaus ja imetys ja suvunjatkamiskyky”).

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin tai apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan kanssa ennen kuin otat Siklos-tabletteja

- jos sinulla on jokin maksasairaus,
- jos sinulla on jokin munuaissairaus,
- jos sinulla on säärihaavoja,
- jos käytät muita luuydinsuppressiota aiheuttavia lääkevalmisteita (jotka vähentävät veren punasolu-, valkosolu- ja verihiutaletuotantoa) tai saat sädehoitoa,
- jos sinulla on todettu B₁₂-vitamiinin tai folaatin puutos.

Jos sinulle kehitty (tai on aiemmin kehittynyt) jokin näistä, kerro siitä lääkärillesi. Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.

Potilaan ja/tai vanhempien tai huoltajan on pystyttävä noudattamaan tämän lääkevalmisteen antoa sekä potilaan seurantaa ja hoitoa koskevia ohjeita.

Muut lääkevalmisteet ja Siklos

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos käytät, olet hiljattain käyttänyt tai saattaisit käyttää muita lääkkeitä.

Tiedoista on ilmoitettava erityisesti käytettäessä

- retroviruslääkkeitä (jotka estävät retrovirusten kuten HI-viruksen toimintaa tai tuhoavat näitä viruksia), esim. didanosinia, stavudiinia tai indinaviiria (valkosolujen määrä saattaa vähentyä),
- luuydinsuppressiota aiheuttavia lääkkeitä (jotka heikentävät veren punasolu-, valkosolu- ja verihiutaletuotantoa) tai sädehoitoa,
- tiettyjä rokotteita,
- jatkuva glukoosinseuranta, jota käytetään verensokerin mittaamiseen (hydroksikarbamidi saattaa virheellisesti nostaa sensorin glukoosiarvoja tietyissä jatkuvissa glukoosinseurantajärjestelmissä ja voi johtaa hypoglykemiaan, jos insuliinin annostelussa turvaudutaan sensorin glukoosiarvoihin).

Raskaus ja, imetys ja suvunjatkamiskyky

Jos olet raskaana tai imetät, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä.

Siklosin käyttöä ei suositella raskauden aikana. Ota välittömästi yhteyttä lääkäriin, jos epäilet olevasi raskaana.

Tehokkaan ehkäisyn käyttö on hyvin suositeltavaa.

Jos tulet raskaaksi tai suunnittelet raskautta Siklos-hoidon aikana tai jos Siklos-hoitoa saavan miespotilaan kumppani tulee raskaaksi tai suunnittelee raskautta, lääkäri keskustele kanssasi Siklos-hoidon jatkamisen mahdollisista eduista ja riskeistä.

Siklosin vaikuttava aine erittyy rintamaitoon. Et saa imettää Siklos-hoidon aikana.

Hydroksikarbamidi saattaa vähentää siittiöiden tuotantoa miehillä hoidon aikana.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Joillakin voi ilmetä huimausta Siklos-hoidon aikana. Älä aja tai käytä koneita tai työkaluja, jos sinua huimaa Siklos-hoidon aikana.

3. Miten Siklosta käytetään

Ota Siklos-valmistetta juuri sen verran kuin lääkäri on määrännyt. Tarkista lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma.

Annostus

Lääkärisi kertoo, miten paljon Siklos-valmistetta sinun tulee ottaa päivittäin, ja ilmoittaa annoksen kokonaisina, puolikkaina tai neljännestabletteina.

Ota sinulle määrätty Siklos-annos kerran päivässä, mieluiten aamulla ennen aamiaista.

Voit ottaa lääkkeen kanssa lasillisen vettä tai hyvin pienen määrän ruokaa.

Ellet pysty nielemään tabletteja, voit liuottaa ne veteen **juuri ennen käyttöä**:

- Pane tarvittava annos (mieluiten murskattuna, jos käytät Siklos 1 000 mg -tabletteja) teelusikkaan, ja lisää vähän vettä.
- Tabletin liuettua nielaise lusikallinen. Voit lisätä pisaran siirappia tai sekoittaa lusikallisen ruokaan mahdollisesti kitkerän maun peittämiseksi.
- Juo sitten suuri lasillinen vettä tai muuta juomaa.

Käsittely

Siklos on sytotostaatti lääke, jota on käsiteltävä varoen. Kaikkien, jotka eivät käytä Siklos-hoitoa, tulee välttää suoraa kontaktia lääkkeen kanssa tabletin rikkomisen yhteydessä. Tämä koskee etenkin raskaana olevia naisia. Pese kädet ennen tablettiin koskettamista ja sen jälkeen.

Jos lääkärin määräämä annostus edellyttää tabletin puolittamista tai sen jakamista neljänneksiin, tämän tulee tapahtua niin, että lääkeainetta ei pääse elintarvikkeisiin. Jos tabletista irtoaa jakamisen yhteydessä jauhetta, se pyyhitään kostealla kertakäyttöliinalla, joka hävitetään käytön jälkeen. Käyttämättömien rikottujen tablettien säilyttämisestä ks. kohta 5. ”Siklos-valmisteen säilyttäminen”.

Hoidon seuranta

Lääkäri kertoo, kuinka kauan Siklosia pitää käyttää.

Sinulle tehdään Siklos-hoidon aikana säännöllisiä verikokeita ja maksan ja munuaisten toiminta tarkistetaan. Kokeet tehdään yhden tai kahden kuukauden välein annostuksesi mukaan.

Lääkäri muuttaa Siklos-annostasi koetulosten mukaan.

Jos otat enemmän Siklosia kuin sinun pitäisi

Jos otat enemmän Siklosia kuin sinun pitäisi tai lapsi ottaa sitä, ota välittömästi yhteys lääkäriin tai lähimpään sairaalaan, sillä kiireellinen lääkärinhoito saattaa olla tarpeen. Siklos-yliannostuksen yleisimpiä oireita ovat

- Ihon punoitus,
- Kämmenten ja jalkapohjien arkuus (kosketusarkuus) ja turvotus, minkä jälkeen käsien ja jalkojen iho kesii,
- Ihon voimakas pigmentoituminen (paikalliset värin muutokset),
- Suun arkuus tai turvotus.

Jos unohdat ottaa Siklosia

Älä ota kaksinkertaista annosta korvataksesi unohtamasi tabletin. Ota seuraava annos tavanomaiseen aikaan lääkärin määräämällä tavalla.

Jos lopetat Siklosin käytön

Älä lopeta hoitoa, ellei lääkärisi kehota sinua tekemään niin.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, myös Siklos voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Kerro lääkärillesi välittömästi, jos sinulle kehittyy jotakin seuraavista vakavista haittavaikutuksista:

- Vaikea infektio,
- Väsymys ja/tai kalpeus,
- Selittämätön mustelmanmuodostus (veren kertyminen ihon alle) tai verenvuoto,
- Epätavallinen päänsärky,
- Hengitysvaikeudet.

Kerro lääkärillesi mahdollisimman pian, jos huomaat jotakin seuraavista haittavaikutuksista:

- Kuume tai vilunväreet,
- Pahoinvointi tai yleinen huonovointisuus,
- Ihottuma (kutiava, punoittava ihomuutos),
- Säärihaavat,
- Ihon haavaumat,
- Sekavuus (ajan tai paikan tajun heikkeneminen) ja huimaus.

TIETOA HAITTAVAIKUTUKSISTA

Hyvin yleiset haittavaikutukset (yli 1 potilaalla 10:stä):

Alhaiset verisoluarvot (luuydinsuppressio), veren punasolujen suureneminen.

Siittiöiden niukkuus tai täydellinen puuttuminen siemennesteestä (oligoospermia tai atsoospermia).

Tästä syystä Siklos voi heikentää miesten kykyä saada lapsia.

Yleiset haittavaikutukset (alle 1 potilaalla 10:stä, mutta yli 1 potilaalla 100:sta):

Veren punasolumäärän pieneneminen (anemia), alhaiset verihiutalearvot, päänsärky, ihoreaktiot, suun tulehdus tai haavaumat (mukosiitti).

Melko harvinaiset haittavaikutukset (alle 1 potilaalla 100:sta, mutta yli 1 potilaalla 1 000:sta):

Huimaus, pahoinvointi, ihottuma, kynsien mustuminen, hiustenlähtö.

Harvinaiset haittavaikutukset (alle 1 potilaalla 1 000:sta, mutta yli 1 potilaalla 10 000:sta):

Säärihaavat, maksatoiminnan muutokset.

Hyvin harvinaiset haittavaikutukset tai haittavaikutukset, joiden yleisyyttä ei tiedetä (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin):

Ihon tulehdus, joka aiheuttaa punaisia hilseileviä läiskiä iholle ja johon voi liittyä nivelkipua.

Yksittäistapauksissa verisyöpä (leukemia), iäkkäillä potilailla ihosyöpä, verenvuoto, ruoansulatuskanavan häiriöt, oksentelu, ihon kuivuminen, kuume, kuukautisten poisjäänti ja painonnousu.

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkäriille tai apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle.

Tämä koskee myös kaikkia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä

pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan liitteessä V luetellun kansallisen

ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Siklos-valmisteen säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä pakkauksessa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP) jälkeen.
Säilytä alle 30 °C.

Käyttämättömät, rikutut tabletit on asetettava takaisin purkkiin ja käytettävä kolmen kuukauden kuluessa.

Lääkkeitä ei tule heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteen mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Siklos sisältää

- Vaikuttava aine on hydroksikarbamidi.
Yksi Siklos 100 mg kalvopäällysteinen tabletti sisältää 100 mg hydroksikarbamidia.
Yksi Siklos 1 000 mg kalvopäällysteinen tabletti sisältää 1 000 mg hydroksikarbamidia.
- Muut aineet ovat natriumstearyylifumaraatti, silikonoitu mikrokiteinen selluloosa sekä emäksinen butyloitu metakrylaattikopolymeeri.

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoot

Siklos 100 mg kalvopäällysteinen tabletti on luonnonvalkoinen, suorakaiteen muotoinen tabletti, jossa on jakoviiva kummallakin puolella. Tabletti voidaan jakaa jakoviivan kohdalta kahteen yhtä suureen osaan.

Kumpaankin tabletin puoliskoon on painettu ”H” toiselle puolelle.

Siklos 100 mg toimitetaan 60, 90 tai 120 tablettia sisältävissä muovipurkissa.

Siklos 1 000 mg kalvopäällysteinen tabletti on luonnonvalkoinen, kapselinmuotoinen tabletti, jossa on kolme jakouurretta kummallakin puolella. Tabletti voidaan jakaa neljään yhtä suureen osaan.

Tabletin kussakin neljäsosassa on kohopainettu ”T” yhdellä puolella.

Siklos 1 000 mg toimitetaan 30 tablettia sisältävissä muovipurkissa.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

Myyntiluvan haltija

THERAVIA

16 Rue Montrosier

92200 Neuilly-sur-Seine

Ranska

Valmistaja

Delpharm Lille

Parc d'Activités Roubaix-Est

22 rue de Toufflers

CS 50070

59452 Lys-lez-Lannoy

Ranska

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

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

Norgine Danmark A/S

Kirsten Walthers Vej 8A - 2500 Valby –

Danmark

Tlf: 80200355

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)2 20 208 2161

Eesti

THERAVIA

16 Rue Montrosier

92200 Neuilly-sur-Seine - Prantsusmaa

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

Norge

Norgine Danmark A/S

Kirsten Walthers Vej 8A - 2500 Valby –

Danmark

Tlf: 80031531

Ελλάδα

Specialty Therapeutics IKE

Τηλ: +30 213 02 33 913

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)1-903 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
THERAVIA
16 Rue Montrosier
92200 Neuilly-sur-Seine - Γαλλία
Τηλ: +33 (0)1 72 69 01 86

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
Norgine Danmark A/S
Kirsten Walthers Vej 8A
2500 Valby
Tanska
Tel: 0800392969

Sverige
Norgine Danmark A/S
Kirsten Walthers Vej 8A - 2500 Valby
Danmark
Tel: +46(0)201604784

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi KK/VVVV

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston kotisivuilta <http://www.ema.europa.eu>. Näiltä sivuilta löydät myös linkkejä muille harvinaisia sairauksia ja niiden hoitoja koskeville verkkosivuille.