

**ANEXA I**

**REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI**

## 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Siklos 100 mg comprimat filmat.  
Siklos 1 000 mg comprimat filmat.

## 2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

### Siklos 100 mg comprimat filmat

Fiecare comprimat filmat conține hidroxicarbamidă 100 mg.

### Siklos 1 000 mg comprimat filmat

Fiecare comprimat filmat conține hidroxicarbamidă 1 000 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

## 3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat (comprimat).

### Siklos 100 mg comprimat filmat

Comprimat filmat oval-alungit, de culoare aproape albă, cu linie mediană pe ambele fețe.  
Comprimatul poate fi divizat în două părți egale. Fiecare jumătate de comprimat are un „H” în relief pe o față.

### Siklos 1 000 mg comprimat filmat

Comprimat filmat cu formă de capsulă, de culoare aproape albă, cu marcaj triplu pe ambele părți.  
Comprimatul poate fi divizat în patru părți egale. Fiecare sfert de tabletă are un „T” în relief pe o parte.

## 4. DATE CLINICE

### 4.1 Indicații terapeutice

Siklos este indicat pentru prevenirea crizelor vaso-ocluzive dureroase recurente, incluzând sindromul toracic acut la pacienți adulți, adolescenți și copii cu vârsta peste 2 ani, care suferă de o formă simptomatică a drepanocitozei. (vezi pct. 5.1).

### 4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul cu Siklos trebuie inițiat de un medic cu experiență în tratarea pacienților cu drepanocitoză.

#### Doze

##### Adulți, adolescenți și copii cu vârsta mai mare de 2 ani

Doza se bazează pe greutatea corporală a pacientului (g.c.).

Doza inițială de hidroxicarbamidă este de 15 mg/kg, iar doza uzuală este cuprinsă între 15 și 30 mg/kg și zi.

Doza de Siklos trebuie menținută atâta timp cât pacientul răspunde la tratament, fie sub aspectul clinic fie sub cel hematologic (de exemplu, creșterea hemoglobinei F (HbF), volumul corpuscular mediu (VCM), scăderea numărului de neutrofile).

În cazul lipsei de răspuns (reapariția crizelor sau lipsa scăderii frecvenței acestora), doza zilnică poate fi crescută în trepte de câte 2,5 până la 5 mg/kg și zi, utilizând concentrația cea mai adecvată.

În situații excepționale, poate fi justificată administrarea unei doze maxime de 35 mg/kg și zi, în condițiile unei monitorizări hematologice atente (vezi pct. 4.4).

Dacă pacientul nu răspunde la doza maximă de hidroxycarbamidă (35 mg/kg și zi) administrată timp de trei până la șase luni, poate fi avută în vedere întreruperea permanentă a tratamentului cu Siklos.

Dacă numărul elementelor figurate sanguine se află la valori toxice, administrarea Siklos trebuie întreruptă temporar, permițând refacerea numărului de elemente figurate sanguine. De obicei, această refacere hematologică apare în decurs de două săptămâni. Apoi, tratamentul poate fi reluat cu o doză scăzută. După aceea, doza de Siklos poate fi crescută din nou, sub o atentă monitorizare hematologică. O doză care determină toxicitate hematologică nu trebuie administrată mai mult de două ori.

Intervalul de toxicitate poate fi caracterizat prin următoarele rezultate ale testelor de sânge:

|              |                                                                             |
|--------------|-----------------------------------------------------------------------------|
| Neutrofile   | < 1500/mm <sup>3</sup>                                                      |
| Trombocite   | < 80000/mm <sup>3</sup>                                                     |
| Hemoglobină  | < 4,5 g/dl                                                                  |
| Reticulocite | < 80000/mm <sup>3</sup> în cazul în care concentrația hemoglobinei < 9 g/dl |

Datele pe termen lung cu privire la utilizarea continuă a hidroxycarbamidei la pacienții cu drepanocitoză sunt disponibile pentru copii și adolescenți, cu o perioadă de urmărire de 12 ani la copii și adolescenți și de peste 13 ani la adulți. În prezent, nu se cunoaște care trebuie să fie durata tratamentului cu Siklos. Durata tratamentului este responsabilitatea medicului care îl prescrie și trebuie să se bazeze pe starea clinică și statusul hematologic al fiecărui pacient.

#### Grupe speciale de pacienți

##### *Copii cu vârsta mai mică de 2 ani*

Siguranța și eficacitatea hidroxycarbamidei la copii, de la naștere până la 2 ani, nu au fost încă stabilite. Datele limitate sugerează că 20 mg/kg /zi au redus episoadele dureroase și au fost sigure la copiii cu vârsta sub 2 ani, dar siguranța tratamentului pe termen lung rămâne de stabilit. Prin urmare, nu se poate face nicio recomandare privind dozele.

##### *Insuficiență renală*

Întrucât excreția renală reprezintă principala cale de eliminare, la pacienții cu insuficiență renală trebuie să se ia în considerare reducerea dozei de Siklos. La pacienții cu un clearance al creatininei  $\leq 60$  ml/min, doza inițială de Siklos trebuie scăzută cu 50%. La acești pacienți se recomandă monitorizarea atentă a parametrilor sanguini. Siklos nu trebuie administrat pacienților cu insuficiență renală severă (clearance-ul creatininei < 30 ml/min) (vezi pct. 4.3, 4.4 și 5.2).

##### *Insuficiență hepatică*

Nu există date care să susțină specific ajustarea dozelor la pacienții cu insuficiență hepatică. La acești pacienți se recomandă monitorizarea atentă a parametrilor sanguini. Din motive de siguranță, Siklos este contraindicat la pacienții cu insuficiență hepatică severă (vezi pct. 4.3 și 4.4).

#### Mod de administrare

Pentru dozele prescrise individuale, comprimatul sau jumătatea sau sfertul de comprimat trebuie luat o dată pe zi, de preferință dimineața înaintea micului dejun, când este necesar, cu un pahar cu apă sau cu o cantitate foarte mică de alimente.

Pentru pacienții care nu pot înghiți comprimatele, acestea pot fi dezintegrate cu o cantitate mică de apă într-o linguriță, **imediat înaintea administrării**. Adăugarea unei picături de sirop sau amestecul cu alimente pot masca gustul amar posibil.

### **4.3 Contraindicații**

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți.  
Insuficiență hepatică severă (clasa C pe scala Child-Pugh).

Insuficiență renală severă (clearance-ul creatininei < 30 ml/min).

Atingerea unor valori toxice de supresie medulară, conform descrierii de la pct. 4.2.

Alăptarea (vezi pct. 4.6).

#### **4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare**

##### **Supresia măduvei osoase**

Tratamentul cu Siklos necesită o supraveghere clinică atentă. Statusul hematologic, precum și funcțiile renală și hepatică, trebuie evaluate înainte de începerea tratamentului, precum și pe durata acestuia, în mod repetat. În timpul tratamentului cu Siklos, numărul elementelor figurate sanguine trebuie monitorizat o dată pe lună în perioada de inițiere a tratamentului (mai exact, în primele două luni), precum și în cazul în care doza zilnică de hidroxycarbamidă este de până la 35 mg/kg. Pacienții care sunt stabili la doze mai mici trebuie monitorizați la fiecare 2 luni.

În cazul în care se constată o deprimare marcată a funcției măduvei osoase, tratamentul cu Siklos trebuie întrerupt. În general, neutropenia reprezintă prima și cea mai frecventă manifestare a supresiei hematologice. Trombocitopenia și anemia apar mai puțin frecvent și rareori se manifestă fără să fie precedate de neutropenie. De obicei, refacerea din starea de deprimare medulară este rapidă după întreruperea tratamentului. Tratamentul cu Siklos poate fi reluat apoi cu o doză ușor scăzută (vezi pct. 4.2).

##### **Insuficiență renală și hepatică**

Siklos trebuie utilizat cu prudență la pacienții cu insuficiență renală ușoară până la moderată (vezi pct. 4.2).

Deoarece nu există date suficiente la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară până la moderată, Siklos trebuie utilizat cu prudență (vezi pct. 4.2).

##### **Ulcere ale membrelor inferioare și toxicități vasculitice cutanate**

Siklos trebuie utilizat cu prudență la pacienții cu ulcer al membrului inferior. Ulcerele membrelor inferioare reprezintă o complicație frecventă a drepanocitozei, dar au fost raportate și la pacienții tratați cu hidroxycarbamidă. La pacienții cu tulburări mieloproliferative, pe durata tratamentului cu hidroxycarbamidă, au apărut toxicități vasculitice cutanate, inclusiv ulceratii vasculitice și gangrenă. Aceste toxicități vasculitice au fost raportate cel mai adesea la pacienți care au efectuat sau efectuează în prezent tratament cu interferon. Datorită potențialelor efecte clinice severe ale ulcerelor cutanate de origine vasculitică, raportate la pacienții cu boală mieloproliferativă, în cazul apariției de ulceratii cutanate de origine vasculitică se recomandă întreruperea tratamentului cu hidroxycarbamidă și/sau scăderea dozei. Rareori, ulcerele sunt determinate de vasculita leucocitoclastică.

##### **Macroцитoză**

Hidroxycarbamida determină macroцитoză, care poate masca dezvoltarea accidentală a unui deficit de acid folic sau de vitamină B<sub>12</sub>. Se recomandă administrarea profilactică de acid folic.

##### **Cancerigenitate**

Hidroxycarbamida este, fără îndoială, genotoxică în cadrul unei game largi de sisteme de testare. Se presupune că hidroxycarbamida este carcinogenă pentru mai multe specii. La pacienții care au primit tratament cu hidroxycarbamidă pe termen lung pentru boli mieloproliferative, au fost raportate cazuri de leucemie secundară. Nu se cunoaște dacă acest efect leucemogen se datorează hidroxycarbamidei sau este asociat afecțiunii preexistente a pacientului. De asemenea, la pacienții care au primit tratament cu hidroxycarbamidă pe termen lung, s-a raportat apariția cancerului cutanat.

##### **Administrare în condiții de siguranță și monitorizare**

Pacienții și/sau părinții sau tutorele legal trebuie să fie capabili să urmeze indicațiile cu privire la administrarea acestui medicament, precum și la activitățile de monitorizare și îngrijire.

#### **4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune**

Nu s-au efectuat studii specifice de interacțiune cu hidroxycarbamida.

La pacienții infectați cu HIV, care au primit hidroxycarbamidă în asociere cu medicamente antiretrovirale de primă generație, în special didanozină plus stavudină, s-au raportat pancreatită potențial letală și hepatotoxicitate, precum și neuropatie periferică severă. Pacienții tratați cu hidroxycarbamidă în asociere cu didanozină, stavudină și indinavir au prezentat o scădere mediană a numărului celulelor CD4 de aproximativ 100/mm<sup>3</sup>.

Utilizarea concomitentă a hidroxycarbamidei cu alte medicamente imunosupresoare sau cu radioterapie poate accentua supresia medulară, tulburările gastro-intestinale sau mucozita. Un eritem determinat de radioterapie poate fi agravat de hidroxycarbamidă.

Utilizarea concomitentă a hidroxycarbamidei cu un vaccin cu virus viu poate potența replicarea virusului vaccinal și/sau poate crește reacțiile adverse determinate de acesta, deoarece mecanismele normale de apărare pot fi suprimate de către hidroxycarbamidă. Vaccinarea cu vaccin cu virus viu a unui pacient care ia hidroxycarbamidă poate determina infecții grave. În general, răspunsul anticorpilor al pacienților la vaccin poate fi scăzut. Tratamentul cu Siklos și imunizarea concomitentă cu un vaccin cu virus viu, trebuie efectuate numai în cazul în care beneficiile depășesc în mod evident potențiale riscuri.

Interferența cu sistemele de monitorizare continuă a glicemiei

Hidroxycarbamida poate crește în mod fals rezultatele privind glicemia obținute cu senzorul de la anumite sisteme de măsurare continuă a glicemiei (MCG) și poate duce la hipoglicemie dacă dozarea insulinei se bazează pe rezultatele privind glicemia obținute cu acest senzor.

#### **4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea**

##### Femei aflate la vârsta fertilă/Metode de contracepție la bărbați și femei

Femeile aflate la vârsta fertilă și cărora li se administrează hidroxycarbamidă trebuie sfătuite să evite să rămână gravide și să informeze imediat medicul dacă acest lucru se întâmplă.

La femeile aflate la vârsta fertilă se recomandă cu insistență utilizarea unei metode eficiente de contracepție.

În cazul în care este posibil, pacientele (bărbați și femei) care urmează tratament cu hidroxycarbamidă și care doresc să conceapă un copil trebuie să oprească tratamentul cu 3-6 luni înainte de sarcină.

Evaluarea raportului risc-beneficiu trebuie efectuată individual, luând în considerare riscul tratamentului cu hidroxycarbamidă vizavi de trecerea la un program de transfuzii sanguine.

##### Sarcina

Studiile la animale au evidențiat efecte toxice asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3). Paciente care urmează tratament cu hidroxycarbamidă trebuie atenționate asupra riscurilor pentru făt.

Datele provenite din utilizarea hidroxycarbamidei la femeile gravide sunt limitate. Siklos nu este recomandat în timpul sarcinii.

Pacienta trebuie instruită să contacteze imediat un medic în caz de suspiciune de sarcină.

##### Alăptarea

Hidroxycarbamida se excretă în laptele uman. Datorită potențialului de reacții adverse severe la copii, alăptarea trebuie întreruptă înainte de a lua Siklos.

##### Fertilitatea

Fertilitatea la bărbați poate fi afectată de tratament. Au fost observate la bărbați cazuri foarte frecvente de oligospermie sau azoospermie reversibile, deși aceste tulburări sunt, de asemenea, asociate bolii preexistente. S-a observat afectarea fertilității la șobolani masculini (vezi pct. 5.3).

#### **4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje**

Siklos are influență mică asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Pacienții trebuie atenționați să nu conducă vehicule și să nu folosească utilaje dacă prezintă amețeală în timpul tratamentului cu Siklos.

#### **4.8 Reacții adverse**

##### Rezumatul profilului de siguranță

Profilul de siguranță al hidroxicarbamidei în drepanocitoză a fost stabilit în urma studiilor clinice și confirmat cu studii de cohortă pe termen lung care au inclus până la 1 903 pacienți adulți și copii cu vârsta peste 2 ani.

Reacția adversă cea mai frecvent raportată este supresia medulară, având neutropenia cea mai frecventă manifestare. Deprimarea măduvei osoase reprezintă efectul toxic care limitează creșterea dozei de hidroxicarbamidă. Atunci când doza maximă tolerată nu este atinsă, apar episoade tranzitorii de mielotoxicitate, de obicei la mai puțin de 10% dintre pacienți, în timp ce în condițiile administrării dozei maxime tolerate, mai mult de 50% dintre pacienți pot prezenta episoade reversibile de supresie medulară. Aceste reacții adverse pot fi anticipate pe baza caracteristicilor farmacologice ale hidroxicarbamidei. Creșterea treptată a dozei poate ajuta la diminuarea acestor efecte (vezi pct. 4.2).

Datele clinice obținute de la pacienții cu drepanocitoză nu au indicat semne ale unor reacții adverse ale hidroxicarbamidei asupra funcțiilor hepatice și renale.

##### Rezumat tabelar al reacțiilor adverse

Reacțiile adverse considerate ca fiind cel puțin posibil legate de tratament sunt prezentate mai jos, pe aparate, sisteme și organe, precum și în funcție de frecvența absolută de apariție. Frecvențele sunt definite ca foarte frecvente ( $\geq 1/10$ ); frecvente ( $> 1/100$ ,  $< 1/10$ ); mai puțin frecvente ( $> 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ); rare ( $> 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ); foarte rare ( $< 1/10\ 000$ ), cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile). În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității :

|                                                                  |                                                                                                                                                                    |
|------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <i>Tumori benigne, maligne și nespecificate</i>                  |                                                                                                                                                                    |
| Cu frecvență necunoscută:                                        | Leucemie și, la pacienții vârstnici, cancere cutanate                                                                                                              |
| <i>Tulburări hematologice și limfatice:</i>                      |                                                                                                                                                                    |
| Foarte frecvente:                                                | Deprimarea măduvei osoase <sup>1</sup> incluzând neutropenie (< 1,5 x 10 <sup>9</sup> /l), reticulocitopenie (< 80 x 10 <sup>9</sup> /l), macrocitoză <sup>2</sup> |
| Frecvente:                                                       | Trombocitopenie (< 80 x 10 <sup>9</sup> /l), anemie (hemoglobina < 4,5 g/dl) <sup>3</sup>                                                                          |
| <i>Tulburări ale sistemului nervos:</i>                          |                                                                                                                                                                    |
| Frecvente:                                                       | Cefalee                                                                                                                                                            |
| Mai puțin frecvente:                                             | Amețeală                                                                                                                                                           |
| <i>Tulburări vasculare:</i>                                      |                                                                                                                                                                    |
| Cu frecvență necunoscută:                                        | Hemoragie                                                                                                                                                          |
| <i>Tulburări gastro-intestinale:</i>                             |                                                                                                                                                                    |
| Mai puțin frecvente:                                             | Greață                                                                                                                                                             |
| Cu frecvență necunoscută:                                        | Tulburări gastro-intestinale, vărsături, ulcer gastro-intestinal, hipomagnezieemie severă                                                                          |
| <i>Tulburări hepatobiliare:</i>                                  |                                                                                                                                                                    |
| Rare:                                                            | Valori crescute ale enzimelor hepatice                                                                                                                             |
| <i>Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat:</i>           |                                                                                                                                                                    |
| Frecvente                                                        | Reacții cutanate (de exemplu, pigmentare orală, unghială și cutanată) și mucozită orală.                                                                           |
| Mai puțin frecvente:                                             | Erupții cutanate tranzitorii, melanonichie, alopecie                                                                                                               |
| Rare:                                                            | Ulcere de membru inferior                                                                                                                                          |
| Frecvență foarte rară :                                          | Lupus eritematos sistemic și cutanat                                                                                                                               |
| Cu frecvență necunoscută:                                        | Xeroză                                                                                                                                                             |
| <i>Tulburări ale aparatului genital și sânului:</i>              |                                                                                                                                                                    |
| Foarte frecvente :                                               | Oligospermie, azoospermie <sup>4</sup>                                                                                                                             |
| Cu frecvență necunoscută:                                        | Amenoree                                                                                                                                                           |
| <i>Tulburări generale și la nivelul locului de administrare:</i> |                                                                                                                                                                    |
| Cu frecvență necunoscută:                                        | Febră                                                                                                                                                              |
| <i>Investigații diagnostice:</i>                                 |                                                                                                                                                                    |
| Cu frecvență necunoscută:                                        | Creștere în greutate <sup>5</sup>                                                                                                                                  |

<sup>1</sup> Refacerea hematologică apare, de obicei, în decurs de două săptămâni de la întreruperea tratamentului cu hidroxicarbamidă.

<sup>2</sup> Macrocitoza determinată de hidroxicarbamidă nu depinde de vitamina B<sub>12</sub> sau de acidul folic.

<sup>3</sup> În principal, datorită infecției cu Parvovirus sau sechestrării splenice sau hepatice, insuficienței renale.

<sup>4</sup> Oligospermia și azoospermia sunt, în general, reversibile, dar trebuie luate în considerare în cazul în care se dorește paternitate (vezi pct. 5.3). Aceste tulburări sunt, de asemenea, asociate afecțiunii preexistente.

<sup>5</sup> Poate fi un efect al îmbunătățirii stării generale.

#### Copii și adolescenți

Frecvența, tipul și severitatea reacțiilor adverse la copii sunt, în general, asemănătoare celor observate la adulți. Datele obținute ulterior punerii pe piață dintr-un studiu observațional realizat cu Siklos (Escort HU) la un grup mare de pacienți (n=1 906) cu siclemie au demonstrat că pacienții cu vârsta cuprinsă între 2 și 10 ani au prezentat un risc mai mare de neutropenie și un risc mai mic de xerodermie, alopecie, cefalee și anemie. Pacienții cu vârsta cuprinsă între 10 și 18 ani au prezentat un risc mai mic de xerodermie, ulcerații cutanate, alopecie, creștere în greutate și anemie, comparativ cu pacienții adulți.

#### Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului național de raportare**, așa cum este menționat în **Anexa V**.

## 4.9 Supradozaj

Toxicitatea cutaneo-mucoasă acută a fost raportată la pacienții care au primit hidroxycarbamidă în doze de câteva ori mai mari decât cele terapeutice. Au fost observate dureri, eritem violaceu, edem al palmelor și plantelor urmat de descumarea mâinilor și picioarelor, hiperpigmentare cutanată generalizată severă și stomatită.

La pacienții cu drepanocitoză, depresia severă a măduvei osoase a fost raportată în cazuri izolate de supradozaj cu hidroxycarbamidă între 2 și 10 ori mai mare decât doza prescrisă (până la de 8,57 de ori mai mult decât doza maximă recomandată de 35 mg/kg și zi). Se recomandă monitorizarea numărului de elemente figurate sanguine timp de câteva săptămâni după supradozaj, întrucât refacerea ar putea fi întârziată.

Tratamentul supradozajului constă în lavaj gastric, urmat de tratament simptomatic și monitorizarea funcției măduvei osoase.

## 5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

### 5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Medicamente antineoplazice, alte medicamente antineoplazice, cod ATC: L01XX05.

#### Mecanism de acțiune

Toate mecanismele de acțiune ale hidroxycarbamidei nu sunt pe deplin cunoscute. Unul dintre mecanismele de acțiune este creșterea concentrațiilor hemoglobinei fetale (HbF) la pacienții cu drepanocitoză. HbF interferează cu polimerizarea HbS, întârziind astfel instalarea aspectului falciform al eritrocitului și, la rândul său, scade ocluzia vasculară și hemoliza. În toate studiile clinice, după utilizarea de hidroxycarbamidă a existat o creștere semnificativă a valorii HbF față de valorile inițiale. Creșterea HbF determină și o creștere a supraviețuirii eritrocitelor și a valorii totale a hemoglobinei, reducând astfel anemia la acești pacienți.

Hidroxycarbamida s-a dovedit a fi asociată cu generarea de oxid nitric, ceea ce sugerează faptul că oxidul nitric stimulează sinteza guanozin-monofosfatazei ciclice (cGMP), care apoi activează o proteinkinază și crește sinteza de HbF. Alte efecte farmacologice cunoscute ale hidroxycarbamidei, care pot contribui la efectele sale benefice asupra drepanocitozei, includ scăderea numărului de neutrofile, creșterea conținutului de apă al celulelor roșii sangvine, creșterea deformabilității eritrocitelor „în seceră” și modificarea adeziunii eritrocitelor la endoteliu.

În plus, hidroxycarbamida determină o inhibare imediată a sintezei de ADN, acționând ca inhibitor de ribonucleotid-reductază, fără a influența sinteza de acid ribonucleic sau de proteine.

#### Efecte farmacodinamice

În afară de o corelare inconstantă între reducerea frecvenței crizelor și creșterea HbF, efectul citoreductiv al hidroxycarbamidei, în special scăderea neutrofilelor, a fost factorul care a prezentat cea mai puternică corelare cu reducerea frecvenței crizelor.

#### Eficacitate și siguranță clinică

În aproape toate studiile clinice efectuate la pacienți cu drepanocitoză, hidroxycarbamida a redus frecvența episoadelor vaso-ocluzive cu 40% până la 80%, la copii și adulți. Aceeași scădere a fost observată la numărul de internări în spital și de zile de spitalizare la grupurile tratate. În câteva studii, frecvența anuală a manifestărilor sindromului toracic acut a fost, de asemenea, redusă cu 25 până la 68% în timpul administrării de hidroxycarbamidă. Sindromul toracic acut reprezintă o complicație frecventă, cu risc letal, a drepanocitozei, fiind caracterizat prin dureri toracice sau febră sau dispnee, cu infiltrat toracic recent, evidențiat pe radiografia pulmonară.



S-a demonstrat un beneficiu clinic susținut la pacienții care continuă tratamentul cu hidroxycarbamidă timp de peste 8 ani.

La 1 906 pacienți incluși în studiul de cohortă ESCORT HU, după douăsprezece și după douăzeci și patru de luni de tratament cu hidroxycarbamidă și comparativ cu valorile inițiale, s-a observat o creștere semnificativă a valorii Hb (+1,4 g/dl și 1,5 g/dl) și a procentului de HbF (+14,65% și 15%). În paralel, după un an de tratament s-a înregistrat o reducere semnificativă a numărului de crize dureroase cu durată >48 ore (-40% la copii și -50% la adulți), de episoade de STA (-68% la copii și -57% la adulți), și a spitalizărilor (-44% la copii și -45% la adulți), iar procentul de pacienți care necesită transfuzie de sânge a scăzut cu 50%. Profilul de siguranță al hidroxycarbamidei la adulți și la copii observat în cadrul ESCORT-HU a fost în concordanță cu datele publicate anterior, fără riscuri noi (Montalembert 2021).

#### Copii și adolescenți

În studiul NOHARM (Opoka 2017), copiii cu vârsta medie de 2,2 ani (între 1 și 3,99 ani) au fost randomizați fie la hidroxycarbamidă (n=104), fie la placebo (n=104). Tratamentul a fost administrat o dată pe zi, în doză de  $20 \pm 2,5$  mg/kg, timp de 12 luni. Un rezultat clinic complex legat de drepanocitoză (criză vaso-ocluzivă dureroasă, dactilită, sindrom toracic acut, sechestrare splenică sau transfuzie de sânge) a fost mai puțin frecvent la pacienții tratați cu hidroxiuree (45%), decât la cei la care s-a administrat placebo (69%,  $p=0,001$ ). În ceea ce privește riscul crescut de infecție la copiii cu neutropenie indusă de medicamente, acesta a fost rar în studiul NOHARM și nu a fost diferit în grupul de tratament cu hidroxiuree, față de grupul cu administrare de placebo.

La sfârșitul studiului NOHARM, copiii au fost înscrși în studiul de extensie NOHARM (John 2020) și au fost repartizați aleatoriu, într-un raport de 1:1, fie pentru a li se administra hidroxycarbamidă la o doză standard fixă (medie [ $\pm$ DS],  $20 \pm 5$  mg per kilogram pe zi), fie pentru a li se crește doza de hidroxycarbamidă până la doza maximă tolerată. Au fost randomizați 187 de copii: 94 (vârsta  $4,6 \pm 1,0$ ) în grupul cu doză fixă ( $19,2 \pm 1,8$  mg/kg/zi) și 93 (vârsta  $4,8 \pm 0,9$ ) în grupul cu doză crescută ( $29,5 \pm 3,6$  mg/kg/zi). După 18 luni, s-a constatat o creștere a valorii Hb ( $+0,3$  g/dl) și a procentului de HbF (+8%) în grupul cu doză crescută.

Evenimentele adverse clinice de orice grad au fost mai frecvente în grupul cu doză fixă, incluzând toate evenimentele legate de drepanocitoză (245 versus 105) și evenimentele specifice: criză vaso-ocluzivă dureroasă (200 versus 86) și sindromul toracic acut sau pneumonia (30 vs. 8). Numărul intervențiilor medicale cheie a fost, de asemenea, mai mic în grupul cu doză crescută, decât în grupul cu doză fixă, atât pentru transfuzii (34 versus 116) cât și pentru spitalizări (19 versus 90).

În studiul randomizat controlat Baby Hug, efectuat la sugarii cu SS/Sb0 în vârstă de 9-23 luni tratați cu hidroxycarbamidă (N=96), a fost raportată o scădere a episoadelor de durere (-52%, 177 evenimente versus 375), dactilită (-80%, 24 versus 123), sindrom toracic acut (8 versus 27) și de spitalizări (-28%, 232 versus 324) comparativ cu cei la care s-a administrat placebo (n=97). La 25 de pacienți tratați timp de 1 an în studiul necontrolat ESCORT HU, pe parcursul unui an, comparativ cu 1 an înainte de înscriere (n=25), a fost observată reducerea crizelor vaso-ocluzive cu -42% și a spitalizărilor cu -55%. Raportul beneficiu risc la această populație și siguranța pe termen lung rămân să fie stabilite.

În cohorta necontrolată ESCORT HU, un subgrup de 27 de pacienți copii și adolescenți cu anemie cronică severă, tratați cu Siklos timp de 12 luni, au avut valori inițiale ale hemoglobinei mai mici de 7 g/dl. Dintre aceștia, doar 6 pacienți (22%) au prezentat valori mai mici de 7 g/dl în Luna 12. Deși a existat o majoritate de pacienți (56%) care au prezentat o modificare a valorilor inițiale mai mare sau egală cu 1 g/dl, din cauza faptului că o parte importantă din date lipsește, nu a putut fi exclus potențialul de regresie către medie și cel al unui efect al transfuziei, iar din acest studiu necontrolat nu se pot formula concluzii ferme privind eficacitatea.

## **5.2 Proprietăți farmacocinetice**

### Absorbție

După administrarea orală a 20 mg hidroxycarbamidă/kg, s-a observat o absorbție rapidă, cu o concentrație plasmatică maximă de aproximativ 30 mg/l, care apare după 0,75 și 1,2 ore la pacienții cu drepanocitoză, copii, respectiv adulți.

Expunerea totală pe o perioadă de până la 24 ore după administrarea dozei este de 124 mg.oră/l la copii și adolescenți și de 135 mg.oră/l la adulți.

Conform evaluărilor făcute în alte indicații decât drepanocitoza, biodisponibilitatea după administrarea orală a hidroxycarbamidei este aproape completă.

#### Distribuție

Hidroxycarbamida se distribuie rapid în întregul organism, trece în lichidul cefalorahidian, se regăsește în lichidul peritoneal și în lichidul de ascită și se concentrează în leucocite și eritrocite. Volumul de distribuție estimat al hidroxycarbamidei este aproximativ egal cu cantitatea totală de apă din organism. Volumul de distribuție la starea de echilibru, ajustat în funcție de biodisponibilitate, este de 0,57 l/kg la pacienții cu drepanocitoză (ajungând la valori de aproximativ 72 și 90 l la copii, respectiv la adulți). Gradul de legare de proteine al hidroxycarbamidei nu este cunoscut.

#### Metabolizare

Căile de metabolizare, precum și metaboliții, nu sunt pe deplin definite. Urea este un metabolit al hidroxycarbamidei.

Hidroxycarbamida la 30, 100 și 300  $\mu$ M nu este metabolizată *in vitro* de către citocromul P450 al microzomilor hepatici umani. La concentrații situate între 10 și 300  $\mu$ M, hidroxycarbamida nu stimulează activitatea *in vitro* de tip ATP-ază a glicoproteinei P umane recombinantă (GPP), ceea ce indică faptul că hidroxycarbamida nu este un substrat al GPP. Prin urmare, nu este de așteptat nici o interacțiune în cazul administrării concomitente a substanțelor care reprezintă substraturi ale citocromului P450 sau ale glicoproteinei P.

#### Eliminare

În cadrul unui studiu după doze repetate, la pacienți adulți cu drepanocitoză, aproximativ 60% din doza de hidroxycarbamidă a fost detectată în urină, la starea de echilibru. La adulți, valoarea totală a clearance-ului, ajustată în funcție de biodisponibilitate, a fost de 9,89 l/oră (0,16 l/oră și kg), din care 5,64 și 4,25 l/oră prin clearance renal, respectiv non-renal. Valoarea respectivă pentru clearance-ul total la copii a fost de 7,25 l/oră (0,20 l/oră și kg), din care 2,91 și 4,34 l/oră pe cale renală, respectiv non-renală.

La pacienții adulți cu drepanocitoză, excreția urinară medie cumulată a hidroxycarbamidei a fost de 62% din doza administrată după 8 ore, atingând astfel valori mai mari decât în cazul pacienților cu cancer (35 – 40%). La pacienții cu drepanocitoză, eliminarea hidroxycarbamidei s-a făcut cu un timp de înjumătățire plasmatică de aproximativ șase până la șapte ore, ceea ce reprezintă o perioadă mai lungă decât cea raportată în alte indicații.

#### Vârstnici, sex, rasă

Nu sunt disponibile date cu privire la diferențele farmacocinetice determinate de vârstă (cu excepția pacienților pediatrici), sex sau rasă.

#### Copii și adolescenți

La copii, adolescenți și adulți cu drepanocitoză, expunerea sistemică la hidroxycarbamidă la starea de echilibru a fost similară, conform valorii medii a ariei de sub curba concentrațiilor plasmatice în funcție de timp. Concentrațiile plasmatice maxime și volumul aparent de distribuție legat de greutatea corporală au fost comparabile între grupele de vârstă. Timpul până la atingerea concentrației plasmatice maxime și procentul dozei excretate în urină au fost mai mari la copii comparativ cu adulții. La copii și adolescenți, timpul de înjumătățire plasmatică a fost puțin mai mare, iar valoarea clearance-ului total legat de greutatea corporală, ușor mai mare decât la pacienții adulți (vezi pct. 4.2).

#### Insuficiență renală

Întrucât excreția renală reprezintă o cale de eliminare, trebuie avută în vedere scăderea dozei de Siklos la pacienții cu insuficiență renală. Influența funcției renale asupra parametrilor farmacocinetici ai hidroxycarbamidei a fost evaluată în cadrul unui studiu deschis, cu doză unică, la pacienți adulți cu drepanocitoză (Yan JH et al, 2005). Pacienții cu funcție renală normală (clearance-ul creatininei ClCr

> 80 ml/min), insuficiență renală ușoară (ClCr 60 – 80 ml/min), moderată (ClCr 30 - <60 ml/min) sau severă (<30 ml/min) au primit hidroxycarbamidă sub forma unei doze unice de 15 mg/kg, utilizând capsule de 200 mg, 300 mg sau 400 mg. La pacienții cu ClCr mai mic de 60 ml/min sau la pacienții cu insuficiență renală în stadiu terminal, expunerea medie la hidroxycarbamidă a fost cu aproximativ 64% mai mare decât la pacienții cu funcție renală normală.

Conform evaluării efectuate într-un studiu ulterior, la pacienții cu ClCr < 60 ml/min aria de sub curba concentrației plasmatice în funcție de timp a fost cu aproximativ 51% mai mare decât la pacienții cu ClCr ≥ 60 ml/min, ceea ce sugerează faptul că o reducere cu 50% a dozei de hidroxycarbamidă ar putea fi o măsură adecvată, în cazul pacienților cu ClCr ≤ 60 ml/min. Hemodializa a redus expunerea la hidroxycarbamidă cu 33% (vezi pct. 4.2 și 4.4).

La acești pacienți se recomandă monitorizarea atentă a parametrilor sanguini.

#### Insuficiență hepatică

Nu există date care să susțină specific ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică, dar, din considerente de siguranță, Siklos este contraindicat la pacienții cu insuficiență hepatică severă (vezi pct. 4.3). La pacienții cu insuficiență hepatică se recomandă monitorizarea atentă a parametrilor sanguini.

### **5.3 Date preclinice de siguranță**

În studiile non-clinice de toxicitate, efectele cele mai frecvent observate au inclus deprimarea măduvei osoase, atrofia limfoidă și modificările degenerative ale epitelului intestinului subțire și gros. La unele specii, s-au observat efecte cardiovasculare și modificări hematologice. De asemenea, la șobolani s-a observat atrofie testiculară cu scăderea spermatogenezei, în timp ce la câini s-a observat oprirea reversibilă a spermatogenezei.

Hidroxycarbamida este, fără îndoială, genotoxică în cadrul unei game largi de sisteme de testare. Nu au fost efectuate studii convenționale pe termen lung pentru a evalua potențialul carcinogen al hidroxycarbamidei. Cu toate acestea, se presupune că hidroxycarbamida este carcinogenă pentru mai multe specii.

Hidroxycarbamida traversează bariera feto-placentară și s-a demonstrat că are un puternic efect teratogen și embriotoxic pe o gamă largă de modele animale, la doza terapeutică pentru om sau la valori mai mici decât această doză. Efectul teratogen s-a caracterizat prin osificarea parțială a oaselor craniului, absența foselor oftalmice, hidrocefalie, sternum bifidum, lipsa unor vertebre lombare. Efectul embriotoxic a fost caracterizat prin scăderea viabilității fetale, reducerea dimensiunilor nou-născuților vii și întârzieri în dezvoltare.

Hidroxycarbamida, administrată la șobolanii masculi în doza de 60 mg/kg și zi (aproximativ dublul dozei maxime recomandate la om) a determinat atrofie testiculară, scăderea spermatogenezei și reducerea semnificativă a capacității subiecților de a fecunda femelele.

## **6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE**

### **6.1 Lista excipienților**

Stearil fumarat de sodiu  
Celuloză microcristalină silicată  
Copolimer bazic butilat-metacrilat

### **6.2 Incompatibilități**

Nu este cazul.

### **6.3 Perioada de valabilitate**

3 ani.

#### În folosință

Comprimatele divizate neutilizate trebuie reintroduse în flacon și trebuie utilizate în decurs de trei luni.

### **6.4 Precauții speciale pentru păstrare**

A se păstra la temperaturi sub 30°C.

### **6.5 Natura și conținutul ambalajului**

Flacon din polietilenă de înaltă densitate (HDPE), cu sistem de închidere din polipropilenă, securizat pentru copii, prevăzut cu unitate de desicare.

#### Siklos 100 mg comprimat filmat

Mărimile de ambalaj 60, 90 sau 120 comprimate.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

#### Siklos 1 000 mg comprimat filmat

Mărimile de ambalaj: 30 comprimate.

### **6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare**

Siklos este un medicament care trebuie manipulat cu grijă. Persoanele care nu iau Siklos, în special femeile gravide, trebuie să evite contactul cu hidroxycarbamida.

Orice persoană care manipulează Siklos trebuie să se spele pe mâini, înainte și după contactul cu comprimatele.

Orice produs neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

În cazul în care doza prescrisă necesită divizarea comprimatului în jumătăți sau sferturi, acest lucru trebuie făcut la distanță de alimente. Eventuala pulbere degajată prin divizarea comprimatului trebuie ștersă cu un prosop de unică folosință, umezit, care trebuie apoi aruncat.

## **7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

THERAVIA

16 Rue Montrosier

92200 Neuilly-sur-Seine

Franța

Phone: +33 1 72 69 01 86

Fax: +33 1 73 72 94 13

E-mail : [question@theravia.com](mailto:question@theravia.com)

## **8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

#### Siklos 100 mg comprimat filmat

EU/1/07/397/002

EU/1/07/397/003

EU/1/07/397/004

#### Siklos 1 000 mg comprimat filmat

EU/1/07/397/001

**9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI**

Data primei autorizări: 29/06/2007

Data ultimei reînnoiri a autorizației: 24/04/2017

**10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Europene a Medicamentului: <http://www.ema.europa.eu>.

## **ANEXA II**

- A. FABRICANTUL (FABRICANȚII) RESPONSABIL(I)  
PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI  
UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE  
PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA  
SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

## **A. FABRICANTUL (FABRICANȚII) RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI**

Numele și adresa fabricantului(fabricanților) responsabil(i) pentru eliberarea seriei

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

## **B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**

Medicament cu eliberare pe bază de prescripție medicală restrictivă (Vezi Anexa I: Rezumatul caracteristicilor produsului, pct. 4.2).

## **C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

### **• Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS)**

Cerințele pentru depunerea RPAS privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele.

## **D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

### **• Planul de management al riscului (PMR)**

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR-ul aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR-ului.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă în raportul beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

Dacă data pentru depunerea RPAS-ului coincide cu data pentru actualizarea PMR-ului, acestea trebuie depuse în același timp.

### **• Măsuri suplimentare de reducere la minimum a riscului**

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) trebuie să se asigure că toți medicii care sunt așteptați să prescrie Siklos primesc un pachet cu informații pentru medici, conținând următoarele:

- Ghid de tratament pentru medici
- Ghid de tratament pentru pacient
- Fișa cu doze (în țările în care sunt disponibile ambele forme farmaceutice)

Ghidul de tratament pentru medici trebuie să conțină următoarele elemente cheie:

- Rezumatul caracteristicilor produsului

- Necesitatea unor mijloace contraceptive
- Riscurile pentru fertilitatea masculină și feminină, potențialele riscuri pentru făt și alăptare
- Gestionarea reacțiilor adverse la medicament
- Riscul erorilor legate de medicament din cauza biodisponibilității a două forme farmaceutice diferite (unde sunt disponibile ambele forme farmaceutice).

Ghidul de tratament pentru pacient trebuie să conțină următoarele elemente cheie:

- Prospectul
- Manipularea comprimatelor divizate
- Necesitatea unor mijloace contraceptive
- Riscurile pentru fertilitatea masculină și feminină, potențialele riscuri pentru făt și alăptare
- Riscul erorilor legate de medicament datorită biodisponibilității a două forme farmaceutice diferite (unde sunt disponibile ambele forme farmaceutice).

Dacă este necesar, farmaciștii trebuie să primească o înștiințare direcționată cu privire la riscul de administrare greșită din cauza confuziei dintre cele două forme farmaceutice, în cazul în care ambele sunt disponibile.

DAPP trebuie să implementeze acest plan educațional la nivel național conform celor convenite cu autoritățile competente din Statele membre.



**ANEXA III**  
**ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL**

## **A. ETICHETAREA**

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR****CUTIE****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Siklos 100 mg comprimat filmat  
**hidroxicarbamidă**

**2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE**

Fiecare comprimat conține hidroxicarbamidă 100 mg.

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR****4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

60 comprimate  
90 comprimate  
120 comprimate

**5. MODUL ȘI CALEA (CĂILE) DE ADMINISTRARE**

A se citi prospectul înainte de utilizare.  
**Administare orală.**

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

**7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**

**Citotoxice:** manipulați comprimatele cu precauție.

**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP:  
Perioada de valabilitate a comprimatelor divizate în folosință: 3 luni.

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**

A se păstra la temperaturi sub 30°C.

**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

**12. NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot:

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**

**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**

**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

siklos 100 mg

**17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic

**18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

PC:  
SN:  
NN:

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI**

**FLACON**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

Siklos 100 mg comprimat  
hidroxicarbamidă  
Administare orală

**2. MODUL DE ADMINISTRARE**

**3. DATA DE EXPIRARE**

EXP:

**4. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot:

**5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ**

60 comprimate  
90 comprimate  
120 comprimate

**6. ALTE INFORMAȚII**

Citotoxice

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR****CUTIE****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Siklos 1 000 mg comprimat filmat  
**hidroxicarbamidă**

**2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE**

Fiecare comprimat conține hidroxicarbamidă 1 000 mg.

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR****4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

**30 comprimate**

**5. MODUL ȘI CALEA (CĂILE) DE ADMINISTRARE**

A se citi prospectul înainte de utilizare.  
**Administare orală.**

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

**7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**

**Citotoxice:** manipulați comprimatele cu precauție.

**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP:  
Termenul de valabilitate al comprimatelor divizate în folosință: 3 luni.

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**

A se păstra la temperaturi sub 30 °C.

**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

**12. NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

EU/1/07/397/001

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot:

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**

**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**

**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

siklos 1 000 mg

**17. IDENTIFICATOR UNIC – COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic

**18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

PC:

SN:

NN:

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL PRIMAR****FLACON****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Siklos 1 000 mg comprimate  
hidroxicarbamidă

**2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE**

Fiecare comprimat conține hidroxicarbamidă 1 000 mg.

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR****4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

30 comprimate

**5. MODUL ȘI CALEA (CĂILE) DE ADMINISTRARE**

A se citi prospectul înainte de utilizare.  
Administrare orală

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

**7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**

**Citotoxice:** manipulați comprimatele cu precauție.

**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP:

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**

A se păstra la temperaturi sub 30°C.

**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**



|                                                                           |
|---------------------------------------------------------------------------|
| <b>11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ</b> |
|---------------------------------------------------------------------------|

THERAVIA

|                                                         |
|---------------------------------------------------------|
| <b>12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ</b> |
|---------------------------------------------------------|

EU/1/07/397/001

|                                |
|--------------------------------|
| <b>13. SERIA DE FABRICAȚIE</b> |
|--------------------------------|

Lot:

|                                                            |
|------------------------------------------------------------|
| <b>14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE</b> |
|------------------------------------------------------------|

|                                      |
|--------------------------------------|
| <b>15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE</b> |
|--------------------------------------|

|                                  |
|----------------------------------|
| <b>16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE</b> |
|----------------------------------|

## **B. PROSPECTUL**

## **Prospect: Informații Pentru Utilizator**

**Siklos 100 mg comprimat filmat**  
**Siklos 1 000 mg comprimat filmat**  
hidroxicarbamidă

**Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să luați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.**

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului sau asistentei medicale
- Acest medicament a fost prescris pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, sau farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

### **Ce găsiți în acest prospect**

1. Ce este Siklos și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să luați Siklos
3. Cum să luați Siklos
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Siklos
6. Conținutul ambalajului și alte informații

#### **1. Ce este Siklos și pentru ce se utilizează**

Siklos este utilizat pentru prevenirea crizelor dureroase, inclusiv a durerii în piept brusc apărute, cauzată de siclemie, la adulți, adolescenți și copii cu vârsta mai mare de 2 ani.

Siclemia este o boală a sângelui ereditară, care afectează globulele roșii sanguine ce sunt în formă de disc.

Unele celule devin anormale, rigide și iau formă de semilună sau de seceră, ceea ce duce la anemie. De asemenea, celulele în formă de seceră se înțepenesesc în vasele sanguine, blocând fluxul de sânge. Aceasta poate duce la crize dureroase acute și la leziuni organice.

Pentru crizele dureroase severe, majoritatea pacienților necesită spitalizare. Siklos scade numărul crizelor dureroase, precum și necesitatea spitalizării determinate de această boală.

Substanța activă a Siklos, hidroxicarbamida, este o substanță care inhibă creșterea și proliferarea anumitor celule, cum sunt celulele sanguine. Aceste efecte duc la scăderea numărului de celule sanguine roșii, albe și cele care sunt responsabile pentru coagulare (efect mielosupresiv). În cazul siclemiei, hidroxicarbamida previne și deformarea celulelor roșii sanguine.

#### **2. Ce trebuie să știți înainte să luați Siklos**

##### **Nu luați Siklos**

- dacă sunteți alergic la hidroxicarbamidă sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la pct. 6),
- dacă aveți o boală hepatică severă,

- dacă aveți o boală renală severă,
- dacă aveți supresie medulară (dacă formarea de celule sanguine albe, roșii și cele care sunt responsabile pentru coagulare este scăzută), așa cum este descris în secțiunea 3 „Cum să luați Siklos, urmărirea tratamentului”,
- dacă alăptați (vă rugăm să citiți pct. „Sarcina , alăptarea și fertilitatea”).

### **Atenționări și precauții**

Înainte să luați Siklos, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului sau asistentei medicale

- dacă aveți o boală hepatică,
- dacă aveți o boală renală,
- dacă aveți ulcer de membru inferior,
- dacă luați alte medicamente care determină supresie medulară (scăderea formării de celule sanguine albe, roșii și cele care sunt responsabile de coagulare) sau primiți radioterapie,
- dacă aveți un deficit cunoscut de vitamina B<sub>12</sub> sau folat

Dacă aveți (sau ați avut) vreuna dintre aceste boli, vă rugăm să spuneți medicului dumneavoastră. Dacă aveți vreo întrebare, vă rugăm să o adresați medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.

Pacienții și/sau părinții sau tutorele legal trebuie să fie capabili să urmeze indicațiile cu privire la administrarea acestui medicament, precum și la activitățile de monitorizare și îngrijire.

### **Siklos împreună cu alte medicamente**

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente.

Schimbul de informații este necesar în special pentru

- unele medicamente antiretrovirale (destinate inhibării sau distrugerii unui retrovirus, cum este HIV), de exemplu didanozină, stavudină și indinavir (poate apărea o scădere a numărului de celule albe din sânge),
- medicamente care determină supresie medulară (scăderea formării de celule sanguine albe, roșii și cele care sunt responsabile de coagulare) și radioterapie,
- unele vaccinuri,
- sistem de monitorizare continuă a glicemiei (MCG), utilizat pentru testarea glicemiei din sângele dumneavoastră. (hidroxicarbamida poate crește în mod fals rezultatele privind glicemia obținute cu senzorul de la anumite sisteme MCG și poate duce la hipoglicemie dacă dozarea insulinei se bazează pe rezultatele privind glicemia obținute cu acest senzor).

### **Sarcina, alăptarea și fertilitatea**

Dacă sunteți gravidă sau alăptați, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă imediat medicului pentru recomandări înainte de a lua acest medicament.

Siklos nu este recomandat în timpul sarcinii. Vă rugăm să vă adresați medicului dumneavoastră dacă credeți că ați putea fi gravidă. Se recomandă cu insistență utilizarea unei metode contraceptive eficiente.

Dacă rămâneți gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă în timpul tratamentului cu Siklos, medicul dumneavoastră va discuta cu dumneavoastră potențialele riscuri și beneficii ale continuării tratamentului cu Siklos.

Pentru pacienții bărbați care iau Siklos, dacă partenera dumneavoastră rămâne gravidă sau intenționează să rămână gravidă, medicul dumneavoastră va discuta cu dumneavoastră potențialele riscuri și beneficii ale continuării tratamentului cu Siklos.

Substanța activă din Siklos trece în laptele uman. Nu trebuie să alăptați în timpul tratamentului cu Siklos.

În timpul tratamentului, hidroxycarbamida poate scădea producția de spermatozoizi la pacienții de sex masculin.

### **Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor**

Unele persoane pot avea amețeli în timpul tratamentului cu Siklos. Nu conduceți vehicule și nu folosiți utilaje dacă aveți amețeli în timpul tratamentului cu Siklos.

### **3. Cum să luați Siklos**

Luați întotdeauna Siklos exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră. Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur.

#### **Doze**

**Medicul dumneavoastră vă va spune cât Siklos trebuie să luați în fiecare zi și va stabili dozele, în comprimate întregi, jumătăți sau sferturi de comprimat.**

Doza de Siklos prescrisă trebuie luată o dată pe zi, de preferință dimineața, înainte de micul dejun. Poate fi luată cu un pahar de apă sau cu o cantitate foarte mică de alimente.

Dacă nu puteți înghiți comprimatele, le puteți dezintegra în apă, **imediat înaintea utilizării**:

- Puneți doza necesară (de preferință sfărâmată dacă se utilizează un comprimat de Siklos 1 000 mg) într-o linguriță și adăugați puțină apă.
- Înghițiți conținutul linguriței imediat ce comprimatul s-a dezintegrat. Puteți să adăugați o picătură de sirop sau să amestecați conținutul cu alimente pentru a masca gustul posibil amar.
- Beți apoi un pahar mare de apă sau orice altă băutură.

#### **Manipulare**

Siklos este un medicament citotoxic care trebuie manipulat cu grijă. Orice persoană, în special femeile gravide, care nu utilizează Siklos, trebuie să evite să vină în contact direct cu medicamentul, atunci când rup un comprimat. Spălați-vă mâinile înainte și după contactul cu comprimatele.

În cazul în care doza prescrisă necesită divizarea comprimatului în jumătăți sau sferturi, acest lucru trebuie făcut la distanță de alimente. Pulberea degajată prin divizarea comprimatului trebuie ștersă cu un prosop de unică folosință, umezit, care trebuie apoi aruncat. Pentru păstrarea comprimatelor divizate și neutilizate, vezi pct. 5 „Cum se păstrează Siklos”.

#### **Urmărirea tratamentului**

Medicul dumneavoastră vă va spune cât timp să luați Siklos.

**Periodic, pe durata tratamentului cu Siklos vi se vor face analize de sânge și teste ale funcțiilor hepatice și renale. În funcție de doza pe care o luați, aceste analize vor putea fi efectuate lunar o dată la două luni.**

În funcție de aceste rezultate, medicul dumneavoastră vă va ajusta doza de Siklos.

#### **Dacă luați mai mult Siklos decât trebuie**

Dacă ați luat mai mult Siklos decât trebuie sau dacă un copil a luat vreo cantitate de Siklos, contactați imediat medicul dumneavoastră sau cel mai apropiat spital, deoarece este posibil să aveți nevoie de asistență medicală de urgență. Cele mai frecvente simptome ale supradozajului cu Siklos sunt:

- Înroșirea pielii,
- Senzație dureroasă (atingerea este dureroasă) și umflarea palmelor și tălpilor, urmată de descuamarea pielii de pe mâini și picioare,

- Pielea devine puternic pigmentată (schimbări locale de culoare),
- Sensibilitate sau umflare la nivelul gurii.

### **Dacă uitați să luați Siklos**

Nu luați o doză dublă pentru a compensa comprimatul uitat. Continuați în mod normal, atunci când vine timpul să luați următoarea doză conform recomandării medicului dumneavoastră.

### **Dacă încetați să luați Siklos**

Nu încetați tratamentul decât dacă medicul dumneavoastră vă recomandă acest lucru.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

## **4. Reacții adverse posibile**

Ca toate medicamentele, Siklos poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

**Spuneți imediat medicului dumneavoastră, în cazul în care observați vreuna dintre următoarele reacții adverse grave:**

- O infecție severă,
- Oboseală și/sau paloare,
- Apariția inexplicabilă de vânătăi (acumulare de sânge sub piele) sau sângerări,
- Durere de cap neobișnuită,
- Dificultăți de respirație.

**Spuneți medicului dumneavoastră cât mai curând posibil dacă observați vreuna din următoarele reacții adverse:**

- Febră sau frisoane,
- Senzație de greață sau o stare generală de rău,
- Erupții tranzitorii pe piele (erupții roșietice ale pielii, cu mâncărime),
- Ulcere la picior,
- Plăgi ale pielii (infecții ale pielii deschise),
- Dezorientare (confuzie) și amețală.

## **DETALII CU PRIVIRE LA REACȚIILE ADVERSE**

**Reacții adverse foarte frecvente (care apar la mai mult de 1 din 10 persoane):**

Scăderea numărului de celule din sânge (supresie medulară), creșterea dimensiunilor celulelor roșii sanguine.

Absența sau prezența în număr mic a spermatozoizilor în spermă (azoospermie sau oligospermie). Astfel, Siklos poate scădea capacitatea bărbaților de a concepe copii.

**Reacții adverse frecvente (care apar la 1 din 10 persoane):**

Scăderea numărului de celule roșii sanguine (anemie), număr redus de trombocite, dureri de cap, reacții la nivelul pielii, inflamații sau ulcerări la nivelul gurii (mucozită orală).

**Reacții adverse mai puțin frecvente (care apar la 1 din 100 de persoane):**

Amețală, greață, erupție roșie la nivelul pielii, însoțită de mâncărime, unghii negre (melanonichie) și căderea părului.

**Reacții adverse rare (care apar la 1 din 1 000 de persoane):**

Răni pe picioare (ulcere la picior), modificări ale funcției hepatice.

**Reacții adverse foarte rare (care apar la 1 din 10 000 de persoane) sau cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile):**

Inflamare a pielii care cauzează apariția de plăci roșii scuamoase; acestea pot să apară concomitent cu durerile articulare.

Cazuri izolate de boală malignă a celulelor sanguine (leucemie), cancer de piele la pacienții vârstnici, sângerare, tulburări gastro-intestinale, vărsături, piele uscată, febră, absența ciclurilor menstruale (amenoree) și creștere în greutate.

**Raportarea reacțiilor adverse**

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, sau farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în Anexa V. Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

**5. Cum se păstrează Siklos**

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați Siklos după data de expirare înscrisă pe flacon și pe cutie după EXP.

A se păstra la temperaturi sub 30°C.

Comprimatele divizate și neutilizate trebuie reintroduse în flacon și trebuie utilizate în decurs de trei luni.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

**6. Conținutul ambalajului și alte informații**

**Ce conține Siklos**

- Substanța activă este hidroxicarbamida.  
Fiecare comprimat filmat de Siklos 100 mg conține hidroxicarbamidă 100 mg.  
Fiecare comprimat filmat de Siklos 1 000 mg conține hidroxicarbamidă 1 000 mg.
- Celelalte componente sunt stearil fumarat de sodiu, celuloză microcristalină silicată și copolimer metacrilat butilat bazic.

**Cum arată Siklos și conținutul ambalajului**

Comprimatele filmate de Siklos 100 mg sunt comprimate ovale-alungite, de culoare aproape albă, cu linie mediană pe ambele fețe. Comprimatul poate fi divizat în două părți egale.

Fiecare jumătate de comprimat are un „H” în relief pe o față.

Siklos 100 mg este furnizat în flacoane de plastic conținând 60, 90 sau 120 comprimate.

Comprimatele filmate de Siklos 1 000 mg sunt de culoare aproape albă, cu formă de capsule, marcate cu trei linii pe ambele părți. Comprimatul poate fi divizat în patru părți egale.

Fiecare sfert de tabletă are un „T” în relief pe o parte.

Siklos 1 000 mg este furnizat în flacoane conținând 30 comprimate.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

**Deținătorul autorizației de punere pe piață**

THERAVIA

16 Rue Montrosier

92200 Neuilly-sur-Seine

Franța

**Fabricantul**

Delpharm Lille

Parc d'Activités Roubaix-Est

22 rue de Toufflers

CS 50070

59452 Lys-lez-Lannoy

Franța

Pentru orice informații despre acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

**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) 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****Österreich**



Specialty Therapeutics IKE  
Τηλ: +30 213 02 33 913

**España**

Abacus Medicine A/S  
Tel: +34 910605214

**France**

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

**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

**Acest prospect a fost revizuit în LL/AAAA**

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

**Polska**

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

**Portugal**

Abacus Medicine A/S  
Tel: +34 910605214

**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

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente: <http://www.ema.europa.eu>. Există, de asemenea, linkuri către alte site-uri despre boli rare și tratamente.