

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Siklos 100 mg filmtabletta.
Siklos 1000 mg filmtabletta.

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

Siklos 100 mg filmtabletta
100 mg hidroxikarbamidot tartalmaz filmtablettánként.

Siklos 1000 mg filmtabletta
1000 mg hidroxikarbamidot tartalmaz filmtablettánként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Filmtabletta (tabletta).

Siklos 100 mg filmtabletta
Törtfehér, hosszúkás filmtabletta, mindkét oldalán rovátkával. A tabletta két egyenlő részre osztható. A tabletta mindkét fele dombornyomásos „H” jelöléssel van ellátva.

Siklos 1000 mg filmtabletta
Törtfehér, kapszula alakú, filmbevonatú tabletták, három rovátkával mindkét oldalon. A tabletták négy egyforma részre oszthatók. A tabletták mind a négy negyede egyik oldalán dombornyomott „T” jelöléssel van ellátva.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

A Siklos a kiújuló, fájdalmas érelzáródásos krízisek, köztük az akut mellkasi szindróma megelőzésére javallott, tünetekkel járó sarlósejtes szindrómában szenvedő felnőtteknél, serdülőknél és 2 éves kornál idősebb gyermekek esetében (lásd 5.1 pont).

4.2 Adagolás és alkalmazás

A Siklos tabletták alkalmazását a sarlósejtes vérszegénységben szenvedő betegek kezelésében jártas orvos kezdi meg.

Adagolás

Felnőttek, serdülők és 2 évesnél idősebb gyermekek

Az adagolást a beteg testtömege alapján kell meghatározni.

A hidroxikarbamid kezdő adagja 15 mg testtömeg-kilogrammonként, a szokásos adagja pedig naponta 15 – 30 mg testtömeg-kilogrammonként.

Mindaddig, amíg a beteg klinikailag, illetve hematológiailag reagál a kezelésre (pl. növekszik a hemoglobin F (HbF), az átlagos vörösvértest-térfogat (MCV) vagy csökken a neutrofilszám), a Siklos adagját szinten kell tartani.

Ha a beteg nem reagál (a rohamok visszatérnek, vagy a gyakoriságuk nem csökken), akkor a napi adag 2,5 – 5 mg/testtömeg-kilogramm/nap lépcsőket alkalmazva emelhető a legmegfelelőbb dózis használatával.

Kivételes körülmények között maximum 35 mg/testtömeg-kilogramm adható naponta, szoros hematológiai ellenőrzés mellett (lásd 4.4 pont).

Ha a beteg a maximális adag hidroxikarbamid (napi 35 mg/testtömeg-kilogramm) három-hat havi alkalmazása után nem reagál, akkor mérlegelni kell a Siklos alkalmazásának végleges leállítását.

Ha a vérszámok a toxikus tartományban vannak, akkor a Siklos alkalmazását átmenetileg fel kell függeszteni, amíg a normál vérszám helyre nem áll. A hematológiai javulás általában két héten belül jelentkezik. A kezelés alacsonyabb adaggal újra megkezdhető. A Siklos adagja szoros hematológiai ellenőrzés alatt újra megemelhető. A hematológiai toxicitást okozó adagot kettőnél több alkalommal nem szabad kipróbálni.

A toxikus tartomány az alábbi vérvizsgálati eredményekkel jellemezhető:

Neutrofilek	< 1500/mm ³
Vérlemezkek	< 80 000/mm ³
Hemoglobin	< 4,5 g/dl
Reticulocyták	< 80 000/mm ³ , ha a hemoglobin-koncentráció < 9 g/dl

A hidroxikarbamid sarlósejtes szindrómában szenvedő betegek körében történő hosszú távú, folyamatos alkalmazására vonatkozóan gyermekekkel és serdülőkkel kapcsolatban is vannak adatok, gyermekek és serdülők esetén 12 éves, felnőtteknél több, mint 13 éves követéssel. Jelenleg nem ismert, hogy a betegeket milyen hosszú ideig kell Siklosszal kezelni. A felírás időtartamának meghatározása a kezelőorvos felelőssége, és ehhez az adott beteg klinikai és hematológiai eredményeit kell alapul venni.

Különleges betegcsoportok

2 évesnél fiatalabb gyermekek

Mivel a hidroxikarbamid 2 évesnél fiatalabb gyermekeknél történő alkalmazásával kapcsolatos hosszú távú adatok ritkák, nincsen kidolgozott adagolási rend, és ezért ebben a betegcsoportban a hidroxikarbamid alkalmazása nem javallott.

Vesekárosodás

Mivel a hatóanyag főként a vesén keresztül ürül ki a szervezetből, vesekárosodás esetén a Siklos adagjának csökkentésére lehet szükség. Azon betegeknél, akiknek a kreatinin-clearance ≤ 60 ml/perc, a Siklos kezdő adagját 50%-kal kell csökkenteni. Ezeknél a betegeknél a vérparaméterek szoros ellenőrzése javallott. A Siklost tilos súlyos vesekárosodásban szenvedő betegeknél adni (kreatinin - clearance < 30 ml/perc) (lásd 4.3, 4.4 és 5.2 pont).

Májkárosodás

Nem állnak rendelkezésre olyan adatok, melyek alátámasztják, hogy májkárosodás esetén a felírt adag specifikus módosítása szükséges. Ezen betegeknél a vérparaméterek szoros ellenőrzése javallott. Biztonságossági okokból a Siklos alkalmazása ellenjavallt súlyos májkárosodás esetén (lásd 4.3 és 4.4 pont).

Az alkalmazás módja

Az egyedileg előírt adagolásnak megfelelően a tablettát vagy a fél, illetve negyed tablettát naponta egyszer kell bevenni, lehetőleg reggel, reggeli előtt, és szükség esetén egy pohár vízzel vagy nagyon kis mennyiségű étellel.

A tablettá lenyelésére képtelen betegek esetében a tablettát **közvetlenül a bevétel előtt** fel lehet oldani egy kávéskanálnyi vízben. A lehetséges keserű íz egy csepp szörp vagy étel hozzáadásával elfedhető.

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagával vagy bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

Súlyos májkárosodás (Child-Pugh C stádium).

Súlyos vesekárosodás (kreatinin-clearance <30 ml/perc).

A csontvelő-depressziót jelző toxikus tartományok a 4.2 pontban találhatók.

Szoptatás (lásd 4.6 pont).

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Csontvelő-depresszió

A Siklos kezelés szoros klinikai ellenőrzést igényel. A beteg hematológiai státuszát, valamint vese- és májfunkcióját meg kell határozni a kezelés előtt és a kezelés alatt rendszeresen ellenőrizni kell. A Siklos kezelés ideje alatt a vérképet havonta egyszer ellenőrizni kell a kezelés kezdetekor (azaz az első két hónapban), és ha a hidroxikarbamid napi adagja eléri a 35 mg/testtömeg-kilogrammot. Azokat a betegeket, akiknek az állapota stabil alacsonyabb adag mellett, kéthavonta kell ellenőrizni.

A Siklos kezelést meg kell szakítani, ha a csontvelőfunkció jelentősen romlik. A hematológiai toxicitás első és leggyakoribb megnyilvánulása általában a neutropenia. A thrombocytopenia és a vérszegénység kevésbé gyakori, és ritkán jelentkeznek megelőző neutropenia nélkül. A csontvelő-depresszió a kezelés megszakítását követően általában gyorsan helyre áll. A Siklos terápia ezután alacsonyabb adaggal újramezhető (lásd 4.2 pont).

Vese- és májkárosodás

A Siklos óvatosan kell alkalmazni enyhe vagy közepesen súlyos vesekárosodás esetén (lásd 4.2 pont). Mivel az enyhe vagy a közepesen súlyos májkárosodásban szenvedő betegek esetében korlátozott számú adat áll rendelkezésre, a Siklost óvatosan kell alkalmazni (lásd 4.2 pont).

Lábszárfekély és cutan vasculitises toxicitások

Lábszárfekélyes betegeknél a Siklost óvatosan kell alkalmazni. A lábszárfekély a sarlósejtes szindróma egyik gyakori szövődménye, de hidroxikarbammiddal kezelt betegeknél is beszámoltak róla. Hidroxikarbammiddal kezelt myeloproliferatív rendellenességben szenvedő betegeknél cutan vasculitises toxicitások, például vasculitises fekélyek és gangréna fordultak elő. A beszámolók alapján a vasculitises toxicitások leggyakrabban olyan betegeknél alakultak ki, akiknek kórtörténetében interferon-terápia szerepelt, vagy éppen ilyen kezelésben részesültek. A myeloproliferatív betegségben szenvedő betegeknél megfigyelt cutan vasculitises fekélyek potenciálisan súlyos klinikai következményei miatt a hidroxikarbamid kezelést meg kell szakítani, és/vagy az adagot csökkenteni kell, ha cutan vasculitises fekély alakul ki. A fekélyeket ritkán leukocytoclastos vasculitis okozza.

Macrocytosis

A hidroxikarbamid macrocytosiszt okoz, ami elfedheti az esetlegesen kialakuló folsav- és B₁₂-hiányt. Folsav profilaktikus alkalmazása javallott.

Daganatkeltő hatás

A hidroxikarbamid számos vizsgálati rendszerben egyértelműen genotoxikusnak bizonyult. A hidroxikarbamid feltehetőleg több fajnál is daganatkeltő hatású. Myeloproliferatív rendellenességek miatt hosszú távú hidroxikarbamid kezelésben részesülő betegeknél másodlagos leukémia kialakulásáról számoltak be. Nem ismert, hogy ez a leukemogén hatás valóban a hidroxikarbamid következménye, vagy a beteg alapbetegségével függ össze. Hosszú távú hidroxikarbamid kezelést kapó betegek körében bőrrák előfordulásáról is beszámoltak.

Biztonságos adagolás és megfigyelés

A betegeknek és/vagy szülőknek, illetve a betegért hivatalosan felelős személynek képesnek kell lennie arra, hogy kövesse a gyógyszer adagolására, valamint a beteg megfigyelésére és ellátására vonatkozó utasításokat.

4.5 Gyógyszerkölcsonhatások és egyéb interakciók

A hidroxikarbamid nem végeztek célzott kölcsönhatás-vizsgálatokat.

Potenciálisan halálos kimenetelű pancreatitis, hepatotoxicitás és súlyos perifériás neuropathia kialakulásáról számoltak be olyan HIV-fertőzött betegeknél, akik egyidejűleg hidroxikarbamidot és első generációs antiretrovirális gyógyszerek készítményeket – különösen, ha didanozint + sztavudint – kaptak. Az egyidejűleg hidroxikarbamid és didanozinnal, sztavudinnal és indinavirrel kezelt betegeknél a CD4-sejtszám csökkenésének középértéke kb. 100/mm³ volt.

A hidroxikarbamid és más myelosuppressív szerek vagy besugárzás egyidejű alkalmazása fokozza a csontvelő-depresszió, a gastrointestinalis problémák és a mucositis előfordulását. A sugárterápia által okozott erythemát a hidroxikarbamid súlyosbíthatja.

A hidroxikarbamid és élő vírust tartalmazó vakcinák egyidejű alkalmazása elősegítheti a vakcinában lévő vírus szaporodását és/vagy felerősítheti a vakcinában lévő vírus okozta mellékhatásokat, mert a normál védekező mechanizmusokat a hidroxikarbamid kezelés legyengítheti. Hidroxikarbamid kezelés alatt álló beteg élővírus-vakcinával történő oltása súlyos fertőzéseket eredményezhet. A beteg vakcinára adott antitestválasza általában gyengülhet. A Siklos kezelés és az élővírus-vakcinával történő immunizálás csak abban az esetben végezhető egyidejűleg, ha az előnyök egyértelműen felülmúlják a lehetséges kockázatokat.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Fogamzóképes nők/Fogamzásgátlás férfiaknál és nőknél

Hidroxikarbamidot szedő fogamzóképes nők esetében javasolni kell, hogy kerüljék a teherbe esést, valamint hogy azonnal tájékoztassák a kezelőorvost, ha teherbe esnek.

Megfelelő fogamzásgátló módszer alkalmazása kifejezetten ajánlott fogamzóképes nők esetében. Azoknak a hidroxikarbamidot kapó férfi- és nőbetegeknek, akik gyermeket szeretnének, ha lehetséges, a teherbe esés előtt 3-6 hónappal abba kell hagyniuk a kezelést. Egyedi esetenként kell értékelni a kockázatokat és előnyöket, mérlegelve a hidroxikarbamid terápiának a vértranszfúziós programra való átálláshoz viszonyított kockázatát

Terhesség

Az állatokon végzett kísérletek reprodukciós toxicitást mutattak (lásd 5.3 pont). A hidroxikarbamidot kapó betegeket fel kell világosítani arról, hogy elméletileg fennáll a magzatkárosodás veszélye.

Emberben, 635 hidroxikarbamidval kezelt fogamzóképes nőből álló prospektív vizsgálatban 110 terhességről számoltak be, közülük 101 nőbetegnek volt hidroxikarbamid-expozíciója a terhessége során. Továbbá 12 hidroxikarbamidval kezelt férfi partnere lett terhes. A többségnél (64%) élve születés történt. A rendelkezésre álló korlátozott számú expozíciós terhességből származó adat alapján tehát az anyára vagy a magzatra/újszülöttre gyakorolt káros hatás nem bizonyított.

Mivel a rendelkezésre álló információk korlátozottak, a terhes nőbetegek vagy a hidroxikarbamidval kezelt férfibetegek terhes partnereinek hidroxikarbamid-expozíciója esetén megfontolandó a betegek megfelelő klinikai, biológiai és ultrahangos kontrollvizsgálatok segítségével történő gondos követése.

Szoptatás

A hidroxikarbamid kiválasztódik a humán anyatejbe. Mivel a csecsemőkben a hatóanyag súlyos mellékhatásokat okozhat, a Siklos szedése idején a szoptatást szüneteltetni kell.

Termékenység

Férfiaknál a kezelés befolyásolhatja a termékenységet. Nagyon gyakran reverzibilis oligo- vagy azoospermiát észleltek emberben, bár ezek a rendellenességek az alapbetegséggel kapcsolatban is jelentkezhettek. Hím patkányoknál csökkent termékenységet észleltek (lásd 5.3 pont).

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A Siklos kismértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket. A betegeknek el kell mondani, hogy ha a Siklos szedése idején szédülést éreznek, akkor ne vezessenek gépjárművet, illetve ne kezeljenek gépeket.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

A sarlósejtes szindrómában alkalmazott hidroxikarbamid biztonságossági profilja, 1903 felnőtt és 2 évnél idősebb gyermek bevonásával végzett, hosszú távú klinikai vizsgálatokban került megállapításra.

A leggyakoribb mellékhatás a csontvelő-depresszió volt, illetve annak leggyakoribb megnyilvánulása, a neutropenia. A csontvelő-depresszió a hidroxikarbamid dózislimitáló toxikus hatása. A tolerálható maximális adag alatt átmeneti myelotoxicitás a betegeknek kevesebb mint 10%-ánál fordul elő, míg több mint 50%-ánál fordul elő reverzibilis csontvelő-depresszió. E mellékhatások a hidroxikarbamid farmakológiai hatása alapján várhatók. E hatások az adag fokozatos beállításával csökkenthetők (lásd 4.2 pont).

A sarlósejtes szindrómás betegekkel szerzett klinikai tapasztalatok nem igazolták, hogy a hidroxikarbamid károsan befolyásolja a máj- és a veseműködést.

A mellékhatások táblázatos összefoglalása

A mellékhatások az alábbi táblázatban kerültek összefoglalásra, szervrendszerenként és abszolút gyakoriság szerint csoportosítva. A gyakorisági kategóriák meghatározása: nagyon gyakori ($\geq 1/10$), gyakori ($> 1/100 - < 1/10$), nem gyakori ($> 1/1000 - < 1/100$), ritka ($> 1/10\,000 - < 1/1000$), nagyon ritka ($< 1/10\,000$), nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatok alapján nem állapítható meg). Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek megadásra:

<i>Jóindulatú, rosszindulatú és ismeretlen eredetű daganatok</i>	
Nem ismert:	Leukémia és bőrrák az idős betegeknél
<i>Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek:</i>	
Nagyon gyakori:	Csontvelő-depresszió ¹ és neutropenia (<1,5 x 10 ⁹ /l), reticulocytopenia (<80 x 10 ⁹ /l), macrocytosis ²
Gyakori:	Thrombocytopenia (<80 x 10 ⁹ /l), anémia (hemoglobín <4,5 g/dl) ³
<i>Idegrendszeri betegségek és tünetek:</i>	
Gyakori:	Fejfájás
Nem gyakori:	Szédülés
<i>Érbetegségek és tünetek:</i>	
Nem ismert:	Vérzés
<i>Emésztőrendszeri betegségek és tünetek:</i>	
Nem gyakori:	Hányinger
Nem ismert:	Gastrointestinalis zavarok, hányás, gastrointestinalis fekély, súlyos hypomagnesaemia
<i>Máj- és epebetegségek, illetve tünetek:</i>	
Ritka:	Májenzimszint emelkedése
<i>A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei:</i>	
Gyakori	Bőrreakciók (például a száj-, a köröm- vagy a bőr elszíneződése) és szájnyálkahártya-gyulladás.
Nem gyakori:	Kiütés, melanonychia, alopecia
Ritka:	Lábszárfekély
Nagyon ritka :	Szisztémás és cutan lupus erythematosus
Nem ismert:	Bőrszárazság
<i>A nemi szervekkel és az emlőkkel kapcsolatos betegségek és tünetek:</i>	
Nagyon gyakori:	Oligospermia, azoospermia ⁴
Nem ismert:	Amenorrhoea
<i>Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépői reakciók</i>	
Nem ismert:	Láz
<i>Laboratóriumi vizsgálatok eredményei</i>	
Nem ismert	Hízás ⁵

¹ A hematológiai javulás a hidroxikarbamid elhagyását követően rendszerint két héten belül bekövetkezik.

² A hidroxikarbamid okozta macrocytosis nem B₁₂-vitamin- vagy folsavfüggő.

³ Főként Parvovírus fertőzés, lép- vagy májeltávolítás, vagy vesekárosodás miatt.

⁴ Az oligospermia és azoospermia általában reverzibilisek, de családtervezéskor figyelembe kell venni (lásd 5.3 pont). Ezek a rendellenességek az alapbetegséggel kapcsolatban is jelentkezhetnek.

⁵ Az általános állapot javulásának hatása lehet.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni.

Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az V. függelékben található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túlادagolás

A terápiás adag többszörösének megfelelő hidroxikarbamid dózissal kezelt betegek körében akut mucocutan toxicitásról számoltak be. A következő tünetekről számoltak be: nyomásérzékenység, livid erythema, tenyér- és talpödéma, melyet a kezek és a lábak hámlása követ, a bőr súlyos, generalizált hyperpigmentációja, illetve stomatitis.

A sarlósejtes szindrómás betegeknél egyedülálló esetekben előforduló, a javallott hidroxikarbamid-adag 2-10-szeres túladagolása esetén csontvelő-depresszióról számoltak be (a napi javallott maximális adag, 35 mg/testtömeg-kilogramm 8,57-szorosának megfelelő adagok esetén). A túladagolást követően néhány héten át ajánlatos a vérképet ellenőrizni, mert a neutrophilszám helyreállása késleltetett lehet.

A túladagolás kezelése: gyomormosás, amit tüneti terápia és a csontvelőműködés ellenőrzése követ.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Daganatellenes szerek, egyéb daganatellenes szerek, ATC-kód: L01XX05.

Hatásmechanizmus

A hidroxikarbamid összes hatásmechanizmusa nem teljesen ismert. Az egyik hatásmódja az, hogy emeli a magzati hemoglobint (HbF) -koncentrációt a sarlósejtes betegeknél. A HbF akadályozza a HbS polimerizációját, és ezáltal gátolja a vörösvértest sarló alakúvá válását, ami csökkenti az érelzáródást és a hemolízist. Valamennyi klinikai vizsgálatban a hidroxikarbamid alkalmazását követően jelentősen emelkedett a HbF értéke a kiindulási értékhez képest.

Nemrégiben összefüggést találtak a hidroxikarbamid és a nitrogén-monoxid termelődése között, amely arra enged következtetni, hogy a nitrogén-monoxid stimulálja a ciklikus guanozin-monofoszfát (cGMP) termelődését, amely aktivál egy protein kinázt, és fokozza a HbF termelődését. A hidroxikarbamid egyéb, ismert farmakológiai hatásai, amelyek szerepet játszhatnak a sarlósejtes szindrómában kifejtett kedvező hatásában, a következők: a neutrophilszám csökkentése, a vörösvértestek víztartalmának növelése, a sarló alakú sejtek fokozott deformálhatósága, a vörösvértestek endotheliumhoz történő adhéziójának módosítása.

Emellett a hidroxikarbamid azonnali gátló hatást gyakorol a DNS-szintézisre, mivel ribonukleotid-reduktáz inhibitorként hat, de anélkül, hogy befolyásolná a ribonukleinsav-, illetve a fehérjeszintézist.

Farmakodinámiás hatások

Amellett, hogy a krízisek gyakoriságának csökkenése és HbF-szint emelkedése közötti összefüggés nem volt következetes, a hidroxikarbamid sejtcsökkentő hatása, különösen a neutrophilszám csökkentése volt az a tényező, ami a leginkább összefüggött a krízisgyakoriság csökkenésével.

Klinikai hatásosság és biztonságosság

Sarlósejtes szindróma esetén elvégzett majdnem minden klinikai vizsgálatban a hidroxikarbamid 66-80%-kal csökkentette az érelzáródásos epizódok gyakoriságát gyermekeknél és felnőtteknél. A kezelt csoportokban ugyanilyen csökkenés volt megfigyelhető a kórházi beutalások száma és a kórházi tartózkodás ideje tekintetében. Az akut mellkasi szindróma éves előfordulási gyakorisága számos vizsgálat szerint ugyancsak 25-33%-kal csökkent hidroxikarbamid kezelés mellett. Az akut mellkasi szindróma a sarlósejtes szindróma egyik gyakori, életveszélyes szövődménye, melynek jellemző tünetei a mellkasi fájdalom, a láz vagy a dyspnoe, illetve a röntgenfelvételen látható, nemrégiben kialakult beszűrődés.

Tartós klinikai előny mutatkozott azoknál a betegeknél, akik több mint 8 éven át kapták a hidroxikarbamid-kezelést.

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Felszívódás

20 mg/ttkg hidroxikarbamid szájon át történő alkalmazás után gyorsan felszívódik; maximális plazmakoncentrációja kb. 30 mg/l, amely sarlósejtes szindrómás gyermekeknél 0,75 óra, felnőtteknél 1,2 óra után alakul ki. Az adag bevitelét követően maximálisan 24 órán belül a teljes expozíció gyermekeknél és a serdülőkorúaknál 124 mg*h/l, felnőtt betegeknél 135 mg*h/l. Sarlósejtes szindrómától eltérő egyéb indikációkban meghatározva a hidroxikarbamid orális biohasznosulása majdnem teljes.

Eloszlás

A hidroxikarbamid gyorsan megoszlik az emberi szervezetben, bejut a cerebrospinalis folyadékba, megjelenik a peritoneális folyadékban és az ascitesben, illetve koncentrálnak a leukocytákban és az erythrocytákban. A hidroxikarbamid becsült megoszlási térfogata közelíti a szervezet teljes víztartalmát. A biohasznosulásra korrigált megoszlási térfogat egyensúlyi állapotban sarlósejtes szindrómás betegeknél 0,57 l/ttkg (gyermekeknél kb. 72 l, felnőtteknél pedig kb. 90 l). A hidroxikarbamid fehérjekötődése ismeretlen.

Biotranszformáció

A biotranszformációs útvonalakat, illetve a metabolitokat még nem térképezték fel teljesen. A hidroxikarbamid egyik metabolitja a karbamid.

In vitro a humán máj mikroszomák citokróm P450 enzimrendszere nem metabolizálja a 30, a 100 és a 300 µM hidroxikarbamidot. 10-300 µM közötti koncentrációban a hidroxikarbamid *in vitro* nem stimulálja a rekombináns humán P-glikoprotein (PGP) ATPáz aktivitását, ami azt jelzi, hogy a hidroxikarbamid nem PGP-szubsztrát. Ezért nem várható kölcsönhatás olyan gyógyszerekkel történő egyidejű alkalmazás esetén, melyek a citokróm P450 enzimrendszer, illetve a P-glikoprotein szubsztrátjai.

Elimináció

Egy sarlósejtes szindrómás felnőtt betegeken ismételt dózisokkal elvégzett vizsgálatban, egyensúlyi állapotban a hidroxikarbamidnak kb. 60%-át mutatták ki a vizeletben. Felnőttekben a biohasznosulással korrigált teljes-clearance 9,89 l/h (0,16 l/h/ttkg) volt, amelyből 5,64 l/h a renális- és 4,25 l/h pedig a nem renális clearance. Gyermekeknél a megfelelő teljes-clearance 7,25 l/h (0,2 l/h/ttkg) volt, amelyből 2,91 l/h a renális-clearance, 4,34 l/h pedig a nem renális clearance. Sarlósejtes szindrómás felnőtteknél a hidroxikarbamid vizelettel történő átlagos kumulatív exkréciója a beadott adag 62%-a volt a beadást követő 8. óránál, így magasabb volt, mint rákos betegeknél (35-40%). Sarlósejtes szindrómás betegeknél a hidroxikarbamid eliminációs felezési ideje körülbelül 6-7 óra volt, ami hosszabb, mint amit más indikációk esetén jelentettek.

Időskor, nem, faj

Nem állnak rendelkezésre adatok a kor (kivéve a gyermekkorú betegeket), nem, illetve rassz szerinti farmakokinetikai eltérésekről.

Gyermekek és serdülők

Egyensúlyi állapotban, a sarlósejtes szindrómás gyermekek és felnőttek esetében hasonló volt a hidroxikarbamid szisztémás expozíciója, ami az idő/koncentráció görbe alatti átlagos terület alapján lett számítva. A maximális plazmakoncentráció és a testtömegre vonatkoztatott látszólagos megoszlási térfogat a két korcsoportban jól összevethető volt. A maximális plazmakoncentráció eléréséhez szükséges idő és a vizelettel ürülő adag százalékos aránya gyermekeknél magasabb volt a felnőttekhez viszonyítva. Gyermekkorú betegeknél a felezési idő valamivel hosszabb volt, és a testtömegre vonatkoztatott teljes-clearance kissé magasabb volt, mint felnőtteknél (lásd 4.2 pont).

Vesekárosodás

Mivel a vese a szervezetből való kiürülés fő útvonala, ezért vesekárosodásban szenvedő betegek esetében meg kell fontolni a Siklos adagjának csökkentését. Egy nyílt, egyszeri adagos, sarlósejtes szindrómás felnőtteken (*Yan JH et al, 2005*) elvégzett vizsgálatban a veseműködésnek a hidroxikarbamid farmakokinetikájára gyakorolt hatását értékelték. Normál veseműködésű (kreatininclearance CrCl >80 ml/perc), valamint enyhe (CrCl 60-80 ml/perc), közepes (CrCl 30-60 ml/perc), illetve súlyos (<30 ml/perc) vesekárosodásban szenvedő betegek kaptak hidroxikarbamidot egyszeri 15 mg/testtömeg-kilogramm adagban, 200 mg-os, 300 mg-os vagy 400 mg-os kapszulák formájában. Azon betegek esetében, akiknek CrCl-értéke 60 ml/perc alatt volt, illetve akik végstádiumú vesebetegségben szenvedtek, a hidroxikarbamid átlagos expozíciója kb. 64%-kal magasabb volt, mint a normál veseműködésű betegeknél.

Egy további vizsgálatban, a CrCl <60 ml/perc értékű betegeknél a görbe alatti terület kb. 51%-kal volt nagyobb, mint a CrCl ≥60 ml/perc értékű betegeknél, ami arra enged következtetni, hogy CrCl ≤60 ml/perc érték esetén a hidroxikarbamid adagjának 50%-os csökkentésére lehet szükség. A hemodialízis 33%-kal csökkentette a hidroxikarbamid expozíciót (lásd 4.2 és 4.4 pont). A fenti betegeknél a vérparaméterek szoros ellenőrzése javallott.

Májkárosodás

Nem állnak rendelkezésre olyan adatok, melyek alátámasztják, hogy májkárosodásban szenvedő betegek esetén az adagot specifikusan módosítani kell, de biztonságossági okokból a Siklos alkalmazása ellenjavallt súlyos májkárosodás esetén (lásd 4.3 pont). Májkárosodás esetén a vérparaméterek szoros ellenőrzése javallott.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

A preklinikai toxicitási vizsgálatokban a leggyakrabban észlelt hatás a csontvelő-depresszió, a lymphoid atrophia és a vékony-, ill. a vastagbél hámszövetének degeneratív elváltozásai voltak. Egyes fajokban kardiovaszkuláris hatásokat és hematológiai elváltozásokat figyeltek meg. Emellett patkányokban hereatrophia és csökkent spermatogenesis fordult elő, míg kutyákban a spermaképződés reverzibilis leállítását észlelték.

A hidroxikarbamid számos vizsgálati rendszerben egyértelműen genotoxikusnak bizonyult. A hidroxikarbamid karcinogén potenciálját értékelő hagyományos, hosszú távú vizsgálatokat nem végeztek. A hidroxikarbamid azonban feltehetőleg több fajnál is daganatkeltő hatású.

A hidroxikarbamid átjut a placentán, és erős teratogén, ill. embryotoxicus hatásokat mutatott a humán terápiás dózisban és az alatt sokféle állatkísérletes modellben. Teratogén hatásának jellemző megnyilvánulásai: részlegesen elcsontosodott koponyacsontok, a szemüreg hiánya, hydrocephalia, sternum bipartitum, hiányzó lumbalis csigolyák. Embryotoxicus hatásának jellemző megnyilvánulásai: csökkent magzati életképesség, csökkent alomnagyság és fejlődésben való visszamaradás.

Hím patkányoknak adott 60 mg/testtömeg-kilogramm/nap hidroxikarbamid (az emberi felhasználásra javallott maximális napi adagnak körülbelül a kétszerese) hereatrophiát, a spermatogenesis csökkenését, illetve a nőstények megtermékenyítésének jelentős csökkenését okozta.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Nátrium-sztearil-fumarát
Szilikátos mikrokristályos cellulóz
Bázisos butil-metakrilát kopolimer

6.2 Inkompatibilitások

Nem értelmezhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

3 év.

A használat során

A megmaradt, szétört tablettákat vissza kell helyezni a tartályba, és három hónapon belül fel kell használni.

6.4 Különleges tárolási előírások

Legfeljebb 30 °C-on tárolandó.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

Nedvszívó egységgel ellátott gyermekbiztos záras polipropilén kupakos, nagy sűrűségű polietilén (HDPE) tartály.

Siklos 100 mg filmtabletta

Kiszerelés: 60, 90 vagy 120 db tabletta.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

Siklos 1000 mg filmtabletta

Kiszerelés: 30 db tabletta.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk

A Siklos körültekintéssel kezelendő gyógyszer. A Siklost nem szedő személyeknek, különösen a terhes nőknek kerülni kell a hidroxikarbamidvaló érintkezést.

Bárkinek, aki a Siklosszal érintkezésbe kerül, a tablettával való érintkezés előtt és után kezet kell mosnia.

Bármilyen fel nem használt készítmény, illetve hulladékanyag megsemmisítését a helyi előírások szerint kell végrehajtani.

Ha az előírt adagolás betartása érdekében a tablettát felezni vagy negyedelni kell, akkor azt az ételmyszerektől távol kell elvégezni. A tablettáról esetleg lemorzsolódott port egy eldobható nedves törlőkendővel fel kell törölni, és azt ki kell dobni.

7. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA:

Addmedica
37 rue de Caumartin
75009 Paris
Franciaország
Telefon: +33 1 72 69 01 86
Fax: +33 1 73 72 94 13
E-mail: contact@addmedica.com

8. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA (I)

Siklos 100 mg filmtabletta

EU/1/07/397/002

EU/1/07/397/003

EU/1/07/397/004

Siklos 1000 mg filmtabletta

EU/1/07/397/001

**9. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/
MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA:**

A forgalombahozatali engedély első kiadásának dátuma: 2007/06/29

A forgalombahozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2017/04/24

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA:

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján:
<http://www.ema.europa.eu> olvasható.