

PRÍLOHA I
SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Siklos 100 mg filmom obalené tablety.
Siklos 1000 mg filmom obalené tablety.

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Siklos 100 mg filmom obalené tablety

Každá filmom obalená tableta obsahuje 100 mg hydroxykarbamidu.

Siklos 1000 mg filmom obalené tablety

Každá filmom obalená tableta obsahuje 1000 mg hydroxykarbamidu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta (tableta).

Siklos 100 mg filmom obalené tablety

Sivobiela, podlhovastá, filmom obalená tableta s deliacou ryhou na oboch stranách.

Tableta sa môže rozdeliť na dve rovnaké časti. Na každej polovici tablety je na jednej strane vyrazené písmeno „H“.

Siklos 1000 mg filmom obalené tablety

Sivobiela filmom obalená tableta tvaru kapsuly s trojitou ryhou na oboch stranách.

Tableta sa môže rozdeliť na štyri rovnaké časti. Na každej štvrtine tablety je na jednej strane vyrazené písmeno „T“.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Siklos je indikovaný na prevenciu rekurentných bolestivých vazo-okluzívnych kríz vrátane akútneho vnútrohrudníkového syndrómu u dospelých, dospievajúcich a detí starších ako 2 roky trpiacich symptomatickým syndrómom kosáčikovitej anémie (pozri časť 5.1).

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liečbu Siklosom má iniciovať lekár so skúsenosťami v oblasti starostlivosti o pacientov so syndrómom kosáčikovitej anémie.

Dávkovanie

U dospelých, dospievajúcich a detí starších ako 2 roky

Dávkovanie sa má stanoviť podľa telesnej hmotnosti (t. h.) pacienta.

Začiatočná dávka hydroxykarbamidu je 15 mg/kg telesnej hmotnosti a zvyčajná dávka sa pohybuje medzi 15 a 30 mg/kg telesnej hmotnosti/deň.

Pokiaľ pacient reaguje na liečbu klinicky alebo hematologicky (napr. zvýšenie hladiny hemoglobínu F (HbF), priemerného korpuskulárneho objemu (Mean Corpuscular Volume, MCV), zníženie počtu neutrofilov), dávka Siklosu sa má udržať.

V prípade, že pacient nereaguje (opakovaný výskyt kríz alebo žiadny pokles vo výskyte kríz), možno dennú dávku postupne zvyšovať o 2,5 až 5 mg/kg telesnej hmotnosti/deň použitím najvhodnejšej sily.

Za výnimočných okolností môže byť odôvodnená maximálna dávka 35 mg/kg telesnej hmotnosti/deň za starostlivého hematologického monitorovania (pozri časť 4.4).

Ak pacient nereaguje ani vtedy, keď je liečený maximálnou dávkou hydroxykarbamidu (35 mg/kg telesnej hmotnosti/deň) v období troch až šiestich mesiacov, má sa zvážiť trvalé prerušenie užívania Siklosu.

Ak sú krvné hladiny v toxickom rozmedzí, podávanie Siklosu sa má dočasne prerušiť, kým sa krvné hladiny vrátia do normálu. Návrat k normálnym hematologickým hodnotám sa obvyčajne dostaví do dvoch týždňov. Liečbu možno potom obnoviť so zníženou dávkou. Dávku Siklosu možno potom opätovne zvýšiť za starostlivého hematologického monitorovania. Dávka spôsobujúca hematologickú toxicitu sa nemá užiť viac ako dva razy.

Toxické rozpätie možno charakterizovať nasledujúcimi výsledkami krvných testov:

Neutrofilý	< 1 500/mm ³
Trombocyty	< 80 000/mm ³
Hemoglobín	< 4,5 g/dl
Retikulocyty	< 80 000/mm ³ , ak je koncentrácia hemoglobínu < 9 g/dl

Údaje týkajúce sa nepretržitého používania hydroxykarbamidu u pacientov s kosáčikovitou anémiou sú dostupné pre deti a dospelých – deti a dospelí boli sledovaní 12 rokov, dospelí viac ako 13 rokov. V súčasnosti nie je známe, ako dlho sa majú pacienti liečiť Siklosom. Za dĺžku liečby zodpovedá lekár, ktorý liek predpisuje, a táto má byť založená na klinickom a hematologickom stave každého pacienta.

Pediatrická populácia

Deti mladšie ako 2 roky

Kvôli nedostatku dlhodobých údajov o liečbe detí mladších ako 2 roky hydroxykarbamidom sa dávkovacie režimy nestanovili, a preto sa u tejto populácie liečba hydroxykarbamidom neodporúča.

Poškodenie funkcie obličiek

Keďže je exkrécia obličkami hlavnou cestou eliminácie, u pacientov s poškodením funkcie obličiek sa má zvážiť zníženie dávky Siklosu. U pacientov s hodnotou klirensu kreatinínu ≤ 60 ml/min sa má začiatková dávka Siklosu znížiť o 50 %. U týchto pacientov sa odporúča starostlivo monitorovať krvné parametre. Siklos sa nemá podávať pacientom so závažným poškodením funkcie obličiek (klirens kreatinínu < 30 ml/min) (pozri časti 4.3, 4.4 a 5.2).

Poškodenie funkcie pečene

Nie sú k dispozícii údaje podporujúce osobitné úpravy dávkovania u pacientov s poškodením funkcie pečene. U týchto pacientov sa odporúča starostlivo monitorovať krvné parametre. Vzhľadom na dôvody ohľadom bezpečnosti lieku je Siklos kontraindikovaný u pacientov so závažným poškodením funkcie pečene (pozri časti 4.3 a 4.4).

Spôsob podávania

Podľa individuálneho predpísaného dávkovania sa má tableta alebo polovica resp. štvrtina tablety užívať jedenkrát za deň, pokiaľ možno ráno pred raňajkami a to, v prípade potreby, s pohárom vody alebo s veľmi malým množstvom jedla.

U pacientov, ktorí nedokážu tablety prehltnúť, sa tieto môžu rozdrviť **tesne pred použitím** v malom množstve vody na čajovej lyžičke. Pridanie kvapky sirupu alebo zmiešanie s jedlom môže zamaskovať možnú horkú chuť.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok.

Závažné poškodenie funkcie pečene (stupeň C podľa Childovho-Pughovho skóre).

Závažné poškodenie funkcie obličiek (klírens kreatinínu < 30 ml/min).

Toxické rozpätia myelosupresie, ako je uvedené v časti 4.2.

Laktácia (pozri časť 4.6).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Útlm kostnej drene

Liečba Siklosom si vyžaduje starostlivé klinické monitorovanie. Hematologický stav pacienta, ako aj stav funkcií obličiek a pečene sa má určiť pred začatím liečby a opakovane počas liečby. Počas liečby Siklosom sa má monitorovať krvný obraz raz za mesiac na začiatku liečby (t.j. počas prvých dvoch mesiacov) a ak je denná dávka hydroxykarbamidu do 35 mg/kg telesnej hmotnosti. Pacienti, ktorí sú stabilizovaní na nižších dávkach, majú byť monitorovaní každé 2 mesiace.

Liečba Siklosom sa má ukončiť, ak je funkcia kostnej drene výrazne potlačená. Neutropénia je obvyčajne prvým a najčastejším prejavom hematologickej supresie. Trombocytopénia a anémia sa vyskytujú menej často a zriedkavo sa pozorujú bez príznakov predošlej neutropénie. Symptómy myelosupresie obvyčajne vymiznú zakrátko po ukončení liečby. Liečbu Siklosom možno opäť začať s nižšou dávkou (pozri časť 4.2).

Poškodenie obličiek a pečene

Siklos sa má s opatrnosťou používať u pacientov s miernym až stredne závažným poškodením funkcie obličiek (pozri časť 4.2).

Keďže sú dostupné len veľmi obmedzené údaje o pacientoch s miernym až stredne závažným poškodením funkcie pečene, Siklos sa má používať opatrne (pozri časť 4.2).

Vred predkolenia a kožné vaskulitické toxicity

U pacientov s vredom predkolenia sa má Siklos používať s opatrnosťou. Vred predkolenia je častou komplikáciou syndrómu kosáčikovitej anémie, ale bol hlásený aj u pacientov liečených hydroxykarbamidom. Kožné vaskulitické toxicity, vrátane vaskulitických ulcerácií a gangrény, sa počas liečby hydroxykarbamidom objavili u pacientov s myeloproliferatívnymi poruchami. Tieto vaskulitické toxicity boli hlásené najčastejšie u pacientov, ktorí sa v súčasnosti liečia alebo sa v minulosti liečili interferónom. Vzhľadom na potenciálne závažné klinické dôsledky kožných vaskulitických vredov hlásených u pacientov s myeloproliferatívnou chorobou sa má podávanie hydroxykarbamidu ukončiť a/alebo jeho dávka znížiť, ak sa objavia kožné vaskulitické ulcerácie. Zriedkavo môžu byť vrede spôsobené leukocytoklastickou vaskulitídou.

Makrocystóza

Hydroxykarbamid spôsobuje makrocytózu, čo môže maskovať náhodný vývoj nedostatku kyseliny listovej a vitamínu B₁₂. Odporúča sa profylaktické podávanie kyseliny listovej.

Karcinogenita

Hydroxykarbamid je nepochybne genotoxický v širokom spektre testovaných systémov. Predpokladá sa, že hydroxykarbamid je karcinogénny pre mnohé biologické druhy. U pacientov, ktorí dlhodobo užívali hydroxykarbamid na liečbu myeloproliferatívnych porúch, bola hlásená sekundárna leukémia. Nie je známe, či je tento leukemogénny účinok sekundárny vzhľadom na hydroxykarbamid, alebo súvisí so základným ochorením pacienta. U pacientov, ktorí dlhodobo užívali hydroxykarbamid, bola tiež hlásená rakovina kože.

Bezpečné podávanie lieku a monitorovanie pacienta

Pacienti a/alebo rodičia alebo právne zodpovedná osoba musia byť schopní riadiť sa pokynmi pre podávanie tohto lieku, monitorovanie a starostlivosť o pacientov.

4.5 Liekové a iné interakcie

Neuskutočnili sa žiadne špecifické interakčné štúdie s hydroxykarbamidom.

U pacientov infikovaných HIV, ktorí užívali hydroxykarbamid v kombinácii s antiretrovirotikami prvej generácie, hlavne didanozínom a stavudínom, bola hlásená smrteľná pankreatitída a hepatotoxicita a závažná periférna neuropatia. U pacientov liečených hydroxykarbamidom v kombinácii s didanozínom, stavudínom a indinavirom sa dokázal pokles v počte CD4 buniek s hodnotou približne 100/mm³.

Súbežné používanie hydroxykarbamidu a iných myelosupresív alebo rádioterapie môže zvýšiť výskyt útlmu kostnej drene, gastrointestinálnych porúch alebo mukozitídy. Hydroxykarbamid môže zhoršovať erytém vyvolaný rádioterapiou.

Súbežné použitie hydroxykarbamidu so živými vírusovými vakcínami môže potenciováť replikáciu vírusu vakcíny a/alebo môže zvyšovať výskyt nežiaducich reakcií vírusovej vakcíny, pretože liečba hydroxykarbamidom môže potláčať normálne obranné mechanizmy. Vakcinácia živou vakcínou môže u pacienta užívajúceho hydroxykarbamid spôsobiť závažné infekcie. Vo všeobecnosti sa protilátková odpoveď pacienta na vakcínu môže znížiť. Liečba Siklosom a súbežná imunizácia živými vírusovými vakcínami sa môže uskutočniť iba ak prínosy jednoznačne prevážia nad potenciálnymi rizikami.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Ženy v reprodukčnom veku/Antikonцепcia u mužov a žien

Ženy v reprodukčnom veku majú byť poučené, aby počas liečby hydroxykarbamidom neotehotneli a aby informovali ošetrojúceho lekára hneď, ak by sa tak stalo.

Použitie efektívnej metódy antikoncepcie sa u žien v reprodukčnom veku dôrazne odporúča.

Pacienti (muži aj ženy) užívajúci hydroxykarbamid, ktorí si prajú počať dieťa, majú prerušiť liečbu 3 až 6 mesiacov pre počatím, ak je to možné. Hodnotenie pomeru riziko – prínos sa má uskutočniť na individuálnej úrovni, pričom treba brať do úvahy príslušné riziká liečby hydroxykarbamidom v porovnaní s prechodom na program krvných transfúzií.

Gravidita

Štúdie na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu (pozri časť 5.3). Pacienti, ktorí užívajú hydroxykarbamid, majú byť oboznámení s teoretickými rizikami pre plod.

Podľa prospektívnej štúdie u ľudí, ktorej sa zúčastnilo 635 žien v plodnom veku liečených hydroxykarbamidom, bolo nahlásených 110 tehotenstiev u 101 žien, ktoré boli vystavené hydroxykarbamidu počas tehotenstva. Okrem toho otehotnelo 12 partneriek mužov, ktorí boli liečení hydroxykarbamidom. Väčšina (64 %) porodila živé dieťa. Na základe údajov z malého počtu tehotenstiev, ktoré boli vystavené lieku, neboli teda zaznamenané nepriaznivé účinky na matku alebo na plod/novodenca.

Vzhľadom na obmedzené množstvo dostupných informácií sa má v prípade užívania hydroxykarbamidu u gravidných žien (pacientok) alebo gravidných partneriek pacientov mužov liečených hydroxykarbamidom zvážiť starostlivé sledovanie s adekvátnymi klinickými, biologickými a sonografickými vyšetreniami.

Laktácia

Hydroxykarbamid sa vylučuje do materského mlieka. Vzhľadom na potenciálne závažné nežiaduce reakcie u dojčiat sa dojčenie musí počas užívania Siklosu prerušiť.

Fertilita

Liečba môže ovplyvniť plodnosť mužov. Boli pozorované veľmi časté prípady oligospermie a reverzibilná azoospermia u ľudí, aj keď tieto potuchy tiež súvisia so základným ochorením. U potkanov samcov sa pozorovala narušená plodnosť (pozri časť 5.3).

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Siklos má malý vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Pacienti majú byť poučení, aby nevedli vozidlá a neobsluhovali stroje, keď sa počas užívania Siklosu objavia závraty.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

Bezpečnostný profil hydroxykarbamidu pri syndrómome kosáčikovitej anémie bol určený na základe klinických testov a potvrdený dlhodobou skupinovou štúdiou, ktorej sa zúčastnilo 1903 dospelých osôb a detí starších ako 2 roky.

Najčastejšie hlásená nežiaduca reakcia je myelosupresia s neutropéniou, ako najčastejším prejavom. Útlm kostnej drene je toxickým účinkom limitujúcim dávku hydroxykarbamidu. Ak sa maximálne tolerovaná dávka nedosiahne, prechodná myelotoxicita sa zvyčajne objaví u menej ako 10 % pacientov, kým pri maximálnej tolerovanej dávke sa u viac ako 50 % pacientov vyvinie reverzibilná supresia kostnej drene. Tieto nežiaduce reakcie sa očakávajú vzhľadom na farmakológiu hydroxykarbamidu. Postupná titrácia dávky môže pomôcť obmedziť tieto účinky (pozri časť 4.2).

Klinické údaje získané u pacientov so syndrómom kosáčikovitej anémie nedokázali nežiaduce reakcie hydroxykarbamidu na funkcie pečene a obličiek.

Súhrn nežiaducich reakcií

Nežiaduce reakcie sú uvedené nižšie podľa tried orgánových systémov a absolútnej frekvencie. Frekvencie sú definované ako veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($> 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($> 1/1\ 000$ až $< 1/100$), zriedkavé ($> 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$), veľmi zriedkavé ($< 1/10\ 000$), neznáme (z dostupných údajov). V rámci jednotlivých skupín frekvencií sú nežiaduce účinky usporiadané v poradí klesajúcej závažnosti :

<i>Benígne a malígne nádory, vrátane nešpecifikovaných novotvarov (cysty a polypy)</i> Neznáme: Leukémia a u starších pacientov rakovina kože
<i>Poruchy krvi a lymfatického systému</i> Veľmi časté: Útlm kostnej drene ¹ vrátane neutropénie (< 2,0 x 10 ⁹ /l), retikulocytopenia (< 80 x 10 ⁹ /l), makrocytóza ² Časté: Trombocytopenia (< 80 x 10 ⁹ /l), anémia (hemoglobín < 4,5 g/dl) ³
<i>Poruchy nervového systému</i> Časté: Bolesť hlavy Menej časté: Závraty
<i>Poruchy ciev</i> Neznáme: Krvácanie
<i>Poruchy gastrointestinálneho traktu</i> Menej časté: Nutkanie na dávanie Neznáme: Gastrointestinálne poruchy, dávanie, gastrointestinálny vred, závažná hypomagneziémia
<i>Poruchy pečene a žlčových ciest</i> Zriedkavé: Zvýšené hladiny pečeňových enzýmov
<i>Poruchy kože a podkožného tkaniva</i> Časté: Kožné reakcie (napríklad ústna, nechťová a kožná pigmentácia) a ústna mukozitída. Menej časté: Vyrážky, melanonychia, alopecia Zriedkavé: Vred predkolenia Veľmi zriedkavé: Systematický a kožný lupus erythematosus Neznáme: Suchosť kože
<i>Poruchy reprodukčného systému a prsníkov</i> Veľmi časté : Oligospermia, azoospermia Neznáme: Amenorea
<i>Celkové poruchy a reakcie v mieste podania</i> Neznáme: Horúčka
<i>Laboratórne a funkčné vyšetrenia</i> Neznáme: Zvýšenie telesnej hmotnosti ⁵

¹ Návrat k normálnym hematologickým hladinám sa zvyčajne dostaví do dvoch týždňov po vysadení hydroxykarbamidu.

² Makrocytóza spôsobená hydroxykarbamidom nezávisí od vitamínu B₁₂ alebo kyseliny listovej.

³ Hlavne kvôli infekcii s parvovírusom, sekvestracii v slezine alebo pečeni, poškodeniu obličiek.

⁴ Oligospermia a azoospermia sú obyčajne reverzibilné, ale musia sa vziať do úvahy, pokiaľ muž plánuje splodiť dieťa (pozri časť 5.3). Tieto poruchy súvisia tiež so základnou chorobou.

⁵ Zvýšenie telesnej hmotnosti môže byť prejavom zlepšeného celkového stavu.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na [národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V](#).

4.9 Predávkovanie

Akútna mukokutánná toxicita bola hlásená u pacientov, ktorí užívali hydroxykarbamid v dávkach niekoľkokrát vyšších ako je terapeutická dávka. Pozorovali sa bolestivosť, fialové erytémy, opuch dlaní a chodidiel s následnou šupinatou rúk a nôh, závažná generalizovaná hyperpigmentácia kože a stomatitída.

U pacientov so syndrómom kosáčikovitej anémie bol hlásený silný útlm kostnej drene v izolovaných prípadoch predávkovania hydroxykarbamidom užitím dvoj až desaťnásobku predpísanej dávky (až 8,57-krát vyššia ako je maximálna odporúčaná dávka 35 mg/kg telesnej hmotnosti/deň). Odporúča sa monitorovať krvný obraz počas niekoľkých týždňov po predávkovaní, keďže návrat k normálnym krvným hladinám môže byť spomalený.

Liečba predávkovania spočíva vo výplachu žalúdka, po ktorom nasleduje symptomatická liečba a kontrola funkcií kostnej drene.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Cytostatiká, iné cytostatiká, ATC kód: L01XX05.

Mechanizmus účinku

Všetky mechanizmy účinku hydroxykarbamidu nie sú úplne vysvetlené. Jedným z mechanizmov je zvýšenie koncentrácií fetálneho hemoglobínu (HbF) u pacientov s kosáčikovitou anémiou. HbF zasahuje do procesu polymerizácie HbS a tak bráni, aby sa červená krvinka sformovala do kosáčikovitého tvaru a naopak znižuje vazo-oklúziu a hemolýzu. Vo všetkých klinických štúdiách sa pozoroval výrazný nárast HbF u pacientov užívajúcich hydroxykarbamid v porovnaní s východiskovou hladinou.

Nedávno sa ukázalo, že hydroxykarbamid súvisí s tvorbou oxidu dusnatého, čo naznačuje, že oxid dusnatý stimuluje tvorbu cyklickej guanozínmonofosfatázy (cGMP), ktorá následne aktivuje proteínkinázu a zvyšuje produkciu HbF. Iné známe farmakologické účinky hydroxykarbamidu, ktoré môžu prispievať k jeho prospešným účinkom na syndróm kosáčikovitej anémie, zahŕňujú zníženie počtu neutrofilov, zvýšenie obsahu vody v červených krvinkách, zvýšenie deformovateľnosti kosáčikovitých buniek a zmenenú adhéziu červených krviniek k endotelu.

Okrem toho hydroxykarbamid spôsobuje okamžitú inhibíciu syntézy DNA tým, že funguje ako inhibítor ribonukleotidreduktázy bez toho, aby zasahoval do syntézy kyseliny ribonukleovej alebo proteínu.

Farmakodynamické účinky

Okrem nestálej korelácie medzi znížením počtu kríz a zvýšením hladiny HbF sa cytoreduktívny účinok hydroxykarbamidu, obzvlášť zníženie počtu neutrofilov, ukázal byť faktorom s najsilnejšou koreláciou so znížením počtu kríz.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Skoro v každej klinickej štúdiu u pacientov so syndrómom kosáčikovitej anémie hydroxykarbamid znižoval frekvenciu výskytu vazo-oklúzivných epizód o 66 % až 80 % u detí a dospelých. Rovnaký pokles sa pozoroval v prípade počtu hospitalizácií a počtu dní hospitalizácie v liečených skupinách. V niekoľkých štúdiách sa počas liečby hydroxykarbamidom tiež znížila ročná frekvencia výskytu akútneho vnútrohruďníkového syndrómu o 25 % až 33 %. Akútny vnútrohruďníkový syndróm je častou, život ohrozujúcou komplikáciou syndrómu kosáčikovitej anémie a je charakterizovaný bolesťou na hrudi alebo horúčkou alebo dyspnoe s nedávnym infiltrátom na röntgenovej snímke hrudníka.

Zachovanie klinického prínosu sa ukázalo u pacientov, ktorí naďalej užívali hydroxykarbamid viac ako 8 rokov.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Po perorálnom podaní 20 mg/kg hydroxykarbamidu sa pozoruje rýchla absorpcia s maximálnymi hladinami v plazme okolo 30 mg/l, ktoré sa dosiahnu po 0,75 hodiny u detí a po 1,2 hodiny u dospelých pacientov so syndrómom kosáčikovitej anémie. Celková expozícia do 24 hodín po podaní dávky je 124 mg*h/l u detí a dospievajúcich a 135 mg*h/l u dospelých pacientov. Biodostupnosť po perorálnom podaní hydroxykarbamidu je takmer úplná, ako sa dokázalo pri indikáciách iných ako syndróm kosáčikovitej anémie.

Distribúcia

Hydroxykarbamid sa distribuuje v ľudskom tele rýchlo, preniká do cerebrospinálnej tekutiny, objavuje sa v peritoneálnej tekutine a ascite, a koncentruje sa v leukocytoch a erytrocytoch. Predpokladaný distribučný objem hydroxykarbamidu sa približne rovná celkovému objemu vody v tele. Distribučný objem v rovnovážnom stave upravený na biodostupnosť je 0,57 l/kg u pacientov so syndrómom kosáčikovitej anémie (čo predstavuje približne 72 l u detí a 90 l u dospelých). Miera väzby hydroxykarbamidu na proteíny nie je známa.

Biotransformácia

Biotransformačné dráhy a metabolity nie sú plne charakterizované. Močovina je jedným z metabolitov hydroxykarbamidu.

Cytochrómy P450 ľudských mikrozómov pečene hydroxykarbamid pri koncentráciách 30, 100 a 300 μM *in vitro* nemetabolizujú. Pri koncentráciách od 10 do 300 μM hydroxykarbamid nestimuluje aktivitu ATPázy rekombinantného ľudského glykoproteínu P (PGP) *in vitro*, čo naznačuje, že hydroxykarbamid nie je substrátom pre PGP. Preto sa neočakáva interakcia v prípade jeho súbežného podávania so substrátmi cytochrómu P450 alebo glykoproteínu P.

Eliminácia

V štúdiu opakovanej dávky u pacientov so syndrómom kosáčikovitej anémie sa v moči dokázalo približne 60 % hydroxykarbamidu v rovnovážnom stave. U dospelých predstavoval celkový klírens upravený na biodostupnosť 9,89 l/h (0,16 l/h/kg), z čoho bol 5,64 l/h renálny klírens a 4,25 l/h iný ako renálny klírens. Príslušná hodnota celkového klírens u detí bola 7,25 l/h (0,20 l/h/kg), z čoho bol 2,91 l/h renálny klírens a 4,34 l/h iný ako renálny klírens.

U dospelých so syndrómom kosáčikovitej anémie bola priemerná kumulatívna exkrécia hydroxykarbamidu močom 8 hodín po podaní dávky 62 %, čo je viac v porovnaní s pacientmi s rakovinou (35 – 40 %). U pacientov so syndrómom kosáčikovitej anémie sa hydroxykarbamid eliminoval s biologickým polčasom približne šesť až sedem hodín, čo je dlhšie ako bolo hlásené pre iné indikácie.

Geriatrickí pacienti, pohlavie, rasa

Nie sú k dispozícii informácie o farmakokinetických rozdieloch spôsobených vekom (okrem detských a dospievajúcich pacientov), pohlavím alebo rasou.

Deti a dospievajúci

U detí, dospievajúcich a dospelých pacientov so syndrómom kosáčikovitej anémie bola systémová expozícia hydroxykarbamidu, vyjadrená ako plocha pod krivkou, v rovnovážnom stave podobná. Maximálne hladiny v plazme a zdánlivý distribučný objem vzťahujúci sa na telesnú hmotnosť boli vo všetkých vekových skupinách dobre porovnateľné. Čas na dosiahnutie maximálnej koncentrácie v plazme a percento vylúčenej dávky v moči boli v porovnaní s dospelými vyššie u detí. U detských a dospievajúcich pacientov bol biologický polčas mierne dlhší a celkový klírens vzťahujúci sa na telesnú hmotnosť mierne vyšší ako u dospelých pacientov (pozri časť 4.2).

Pacienti s poškodením funkcie obličiek

Keďže exkrécia obličkami predstavuje eliminačnú cestu, má sa u pacientov s poškodením funkcie obličiek zväziť zníženie dávky Siklosu. V nezaslepanej štúdiu s jednou dávkou u dospelých pacientov so syndrómom kosáčikovitej anémie (Yan JH et al, 2005) sa hodnotil vplyv funkcie obličiek na farmakokinetiku hydroxykarbamidu. Pacienti s normálnou funkciou obličiek (klírens kreatinínu $\text{CrCl} > 80 \text{ ml/min}$), miernym ($\text{CrCl} 60 - 80 \text{ ml/min}$), stredne závažným ($\text{CrCl} 30 - 60 \text{ ml/min}$) alebo závažným ($< 30 \text{ ml/min}$) poškodením funkcie obličiek dostali jednu dávku hydroxykarbamidu 15 mg/kg telesnej hmotnosti – použili sa 200 mg, 300 mg alebo 400 mg kapsuly. U pacientov, ktorých CrCl bol nižší ako 60 ml/min, alebo u pacientov s ochorením obličiek v záverečnom štádiu, bola priemerná expozícia hydroxykarbamidu približne o 64 % vyššia ako u pacientov s normálnou funkciou obličiek.

V ďalšej štúdiu sa dokázalo, že u pacientov s $\text{CrCl} < 60 \text{ ml/min}$ bola hodnota plochy pod krivkou približne o 51 % vyššia ako u pacientov s $\text{CrCl} \geq 60 \text{ ml/min}$, čo naznačuje, že u pacientov s $\text{CrCl} \leq 60 \text{ ml/min}$ môže byť potrebné zníženie dávky hydroxykarbamidu o 50 %. Hemodialýza znižuje expozíciu hydroxykarbamidu o 33 % (pozri časti 4.2 a 4.4).

U týchto pacientov sa odporúča starostlivo monitorovať krvné parametre.

Poškodenie funkcie pečene

Nie sú k dispozícii údaje podporujúce osobitné pokyny na úpravu dávkovania u pacientov s poškodením funkcie pečene, avšak vzhľadom na dôvody ohľadom bezpečnosti lieku je Siklos kontraindikovaný u pacientov so závažným poškodením funkcie pečene (pozri časť 4.3). U pacientov s poškodením funkcie pečene sa odporúča starostlivo monitorovať krvné parametre.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Najčastejšie pozorované účinky v predklinických štúdiách toxicity zahrňovali útlm kostnej drene, lymfoidnú atrofiu a degeneratívne zmeny v epiteli tenkého a hrubého čreva. U niektorých biologických druhov sa pozorovali kardiovaskulárne účinky a hematologické zmeny. U potkanov sa objavila atrofia semenníkov so zníženou spermatogenezou, kým u psov sa zaznamenala reverzibilná zástava spermatogenézy.

Hydroxykarbamid je jednoznačne genotoxický v širokom spektre testovaných systémov. Konvenčné dlhodobé štúdie, ktoré by hodnotili karcinogénny potenciál hydroxykarbamidu sa neuskutočnili. Predpokladá sa však, že hydroxykarbamid je karcinogénny pre mnohé biologické druhy.

Hydroxykarbamid prestupuje placentárnou bariérou a dokázalo sa, že má silné teratogénne a embryotoxické účinky u širokého spektra zvieracích modelov pri podaní dávok rovnakých alebo nižších ako je terapeutická dávka pre ľudí.

Teratogenita bola charakterizovaná čiastočne osifikovanými kraniálnymi kosťami, chýbajúcou očnou jamkou, hydrocefaliou, porucha vývinu hrudnej kosti (bipartite sternbrae), chýbajúcimi driekovými stavcami. Embryotoxicita bola charakterizovaná zníženou životaschopnosťou plodu, zníženou veľkosťou živých mláďat a oneskoreným vývojom.

Hydroxykarbamid podávaný samcom potkanov v dávkach 60 mg/kg telesnej hmotnosti/deň (asi dvojnásobok odporúčanej maximálnej dávky u ľudí) viedol k atrofii semenníkov, zníženej spermatogenéze a ich významne zníženej schopnosti oplodniť samice.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Nátrium-stearylumarát
Silicifikovaná mikrokryštalická celulóza
Zásaditý butylovaný kopolymér metakrylátu

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky.

Používa sa

Nepoužitú zlomenú tabletu sa musia vo fľaši nahradiť a musia sa použiť do troch mesiacov.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajú sa pri teplote do 30 °C .

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Flaša z polyetylénu s vysokou hustotou (HDPE) s polypropylénovým uzáverom s detskou bezpečnostnou poistkou a vysušovadlom.

Siklos 100 mg filmom obalené tablety

Veľkosti balenia 60, 90 alebo 120 tabliet.

Nie všetky veľkosti balenia musia byť uvedené na trh.

Siklos 1000 mg filmom obalené tablety

Veľkosť balenia 30 tabliet.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Siklos je liek, s ktorým sa musí zaobchádzať opatrne. Osoby, ktoré Siklos neužívajú a obzvlášť gravidné ženy sa majú vyhýbať kontaktu s hydroxykarbamidom.

Každý, kto zaobchádza so Siklosom, si má pred kontaktom s tabletami a po ňom umyť ruky.

Nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku má byť zlikvidovaný v súlade s miestnymi požiadavkami.

Ak dávkovanie vyžaduje predelenie tablety na polovice alebo štvrtiny, toto sa má vykonať mimo dosahu jedla. Prípadný prášok vzniknutý pri lámaní tablety sa musí utrieť a odstrániť vlhkou utierkou, ktorá sa musí zlikvidovať.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Addmedica

37 rue de Caumartin

75009 Paris

Francúzsko

Telefón: +33 1 72 69 01 86

Fax: +33 1 73 72 94 13

E-mail: contact@addmedica.com

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

Siklos 100 mg filmom obalené tablety

EU/1/07/397/002

EU/1/07/397/003

EU/1/07/397/004

Siklos 1000 mg filmom obalené tablety

EU/1/07/397/001

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/ PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 29/06/2007

Dátum posledného predĺženia: 24/04/2017

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej liekovej agentúry: <http://www.ema.europa.eu>.

PRÍLOHA II

- A. VÝROBCA BIOLOGICKÉHO LIEČIVA ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. OSOBITNÉ PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

A. VÝROBCA BIOLOGICKÉHO LIEČIVA ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcu zodpovedného za uvoľnenie šarže

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

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis s obmedzením predpisovania (pozri Prílohu I: Súhrn charakteristických vlastností lieku, časť 4.2).

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

- **Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti (Periodic safety update reports, PSUR)**

Požiadavky na predloženie PSUR tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

- **Plán riadenia rizík (RMP)**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a v rámci všetkých ďalších aktualizácií plánu riadenia rizík.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).

V prípade, že sa dátum predloženia periodicky aktualizovanej správy o bezpečnosti lieku (PSUR) zhoduje s dátumom aktualizácie RMP, môžu sa predložiť súčasne.

- **Nadstavbové opatrenia na minimalizáciu rizika**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii má pred uvedením na trh zabezpečiť, aby bol všetkým lekárom, o ktorých sa predpokladá, že budú Siklos predpisovať, doručený lekársky informačný balík obsahujúci:

- Pokyny na liečbu pre lekárov
- Príručku o liečbe pre pacientov
- Dávkovací hárok (pre krajiny, v ktorých sú dostupné obe sily lieku)

Pokyny na liečbu pre lekárov musia obsahovať nasledujúce kľúčové zložky:

- Súhrn charakteristických vlastností lieku
- Potreba antikoncepcie
- Rizikový vplyv na mužskú a ženskú fertilitu, potenciálne riziko pre plod a dojčenie
- Manažment nežiaducich reakcií
- Riziko zámény lieku z dôvodu dostupnosti dvoch síl (tam, kde sú dostupné obe sily)

Príručka o liečbe pre pacientov musí obsahovať nasledujúce kľúčové zložky:

- Písomnú informáciu pre používateľa
- Zaobchádzanie so zlomenými tabletami
- Potreba antikoncepcie
- Rizikový vplyv na mužskú a ženskú fertilitu, potenciálne riziko pre plod a dojčenie
- Riziko zámény lieku z dôvodu dostupnosti dvoch síl (tam, kde sú dostupné obe sily)

Tam kde sú dostupné obe sily lieku, majú byť lekárnici v prípade potreby, cielene informovaní o riziku chyby v medikácii v dôsledku zámény medzi dvomi rôznymi silami.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii musí zaviesť tento výchovný plán celonárodne podľa dohody s kompetentnými autoritami členských štátov.