

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Siklos 100 mg filmsko obložene tablete
Siklos 1000 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Siklos 100 mg filmsko obložene tablete

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 100 mg hidroksikarbamida.

Siklos 1000 mg filmsko obložene tablete

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 1000 mg hidroksikarbamida.

Za popoln seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Filmsko obložena tableta (tableta).

Siklos 100 mg filmsko obložene tablete

Sivobela, podolgovata, filmsko obložena tableta z zarezo na polovici na obeh straneh.

Tableto se lahko razdeli na dva enaka dela. Vsaka polovica tablete ima na eni strani izbočeno črko "H".

Siklos 1000 mg filmsko obložene tablete

Sivobela, filmsko obložena tableta v obliki kapsule s tremi zarezami na obeh straneh.

Tableta se lahko deli na štiri enake dele. Vsaka četrtina tablete ima na eni strani izbočeno črko "T".

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Siklos je indicirano za preprečevanje ponavljajočih se bolečih vazookluzivnih kriz, vključno z akutnim sindromom bolečine v prsih pri odraslih bolnikih in otrocih, starih več kot 2 leti, ki imajo simptomatični srpastocelični sindrom. (glejte poglavje 5.1).

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje z zdravilom Siklos mora začeti zdravnik, izkušen v obravnavanju srpastoceličnega sindroma.

Odmerjanje

Pri odraslih, mladostnikih in otrocih, starejših od 2 let

Odmerjanje je treba določiti na podlagi bolnikove telesne mase (TM).

Začetni odmerek hidroksikarbamida je 15 mg/kg TM, običajni odmerek znaša med 15 in 30 mg/kg TM/dan.

Dokler se bolnik na terapijo bodisi klinično bodisi hematološko (npr. zvišanje koncentracije fetalnega hemoglobina F (HbF), povprečnega volumna eritrocitov (PVE), števila nevtrofilcev) odziva, je treba odmerek zdravila Siklos vzdrževati.

V primeru neodzivnosti (ponovni pojav kriz ali nezmanjšano število kriz) se dnevni odmerek lahko zveča v korakih po 2,5 do 5 mg/kg TM/dan z uporabo najustreznejše jakosti.

Pod izjemnimi okoliščinami je lahko upravičeno dajanje največjega odmerka 35 mg/kg TM/dan, vendar pod skrbnim hematološkim nadziranjem (glejte poglavje 4.4).

Če se bolnik še vedno ne odziva, ko zdravljenje z največjim odmerkom hidroksikarbamida (35 mg/kg TM/dan) traja že tri do šest mesecev, je treba razmisliti o trajni prekinitvi jemanja zdravila Siklos.

Če je krvna slika v toksičnem območju, je treba jemanje zdravila Siklos začasno prekiniti, dokler se krvna slika ne izboljša. Do izboljšanja hematološkega statusa ponavadi pride v roku dveh tednov. Takrat se zdravljenje, z zmanjšanim odmerkom, lahko ponovno vzpostavi. Odmerek zdravila Siklos se nato lahko zopet zveča, ob natančnem hematološkem opazovanju. Zdravljenje z odmerkom, ki povzroča hematološko toksičnost, se ne sme poskusiti več kot dvakrat.

Za toksično območje so značilni sledeči rezultati krvnih testov:

nevtrofilci	< 1.500/mm ³
trombociti	< 80.000/mm ³
hemoglobin	< 4,5 g/dl
retikulociti	< 80.000/mm ³ , če je koncentracija hemoglobina < 9 g/dl

Dolgoročni podatki o neprekinjeni uporabi hidroksikarbamida pri bolnikih s srpastoceličnim sindromom so na voljo za otroke in mladostnike, 12-letno zdravljenje pri otrocih in mladostnikih, in za odrasle več kot 13-letno zdravljenje. Trenutno ni znano, kako dolgo je treba bolnike zdraviti z zdravilom Siklos. Trajanje zdravljenja je odgovornost lečečega zdravnika in mora temeljiti na kliničnem in hematološkem statusu posameznega bolnika.

Posebne populacije

Otroci, mlajši od 2 let

Zaradi redkosti dolgoročnih podatkov o zdravljenju s hidroksikarbamidom pri otrocih, mlajših od 2 let, režima odmerjanja še niso določili, zato pri tej skupini bolnikov zdravljenje s hidroksikarbamidom ni priporočljivo.

Ledvična okvara

Ker je ledvično izločanje glavna pot eliminacije, je treba pri bolnikih z ledvično okvaro razmisliti o zmanjšanju odmerka zdravila Siklos. Pri bolnikih z očistkom kreatinina ≤ 60 ml/min je treba začetni odmerek zdravila Siklos znižati za 50%. Pri teh bolnikih se priporoča natančno spremljanje krvnih parametrov. Zdravila Siklos se ne sme dajati bolnikom s hudo ledvično okvaro (očistek kreatinina < 30 ml/min) (glejte poglavja 4.3, 4.4 in 5.2).

Jetrna okvara

Ni podatkov, ki podpirajo specifično prilagajanje odmerka pri bolnikih z jetrno okvaro. Pri teh bolnikih se priporoča natančno spremljanje krvnih parametrov. Zaradi skrbi glede varnosti je Siklos kontraindiciran pri bolnikih s hudo jetrno okvaro (glejte poglavji 4.3 in 4.4).

Način uporabe

Skladno z individualno predpisanim odmerkom je treba vzeti eno tableto ali polovico ali četrtino tablete enkrat na dan, po možnosti zjutraj pred zajtrkom in, če je potrebno, s kozarcem vode ali z zelo majhno količino hrane.

Za bolnike, ki tablete ne morejo pogoltniti, jih lahko raztopimo takoj pred uporabo v majhni količini vode v čajni žlički. Dodajanje kapljice sirupa ali mešanje s hrano lahko prikrije kakršno koli grenkobo.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katerokoli pomožno snov.

Huda jetrna okvara (Child-Pughova klasifikacija C).

Huda ledvična okvara (očistek kreatinina < 30 ml/min).

Toksično območje mielosupresije, kot je opisano v poglavju 4.2.
Dojenje (glejte poglavje 4.6).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Depresija kostnega mozga

Zdravljenje z zdravilom Siklos zahteva natančno klinično opazovanje. Pred zdravljenjem in večkrat med zdravljenjem je treba opredeliti tako hematološki status bolnika kot tudi ledvične in jetrne funkcije. Med zdravljenjem z zdravilom Siklos je treba na začetku zdravljenja (t.j. prva dva meseca) in, če dnevni odmerek hidroksikarbamida znaša do 35 mg/kg TM, kontrolirati krvno sliko enkrat na mesec. Bolnike, ki jemljejo manjše odmerke in so stabilni, je treba kontrolirati vsaka dva meseca.

Zdravljenje z zdravilom Siklos je treba prekiniti, če je delovanje kostnega mozga opazno zavrto. Nevtropenija je navadno prva in najpogostejša manifestacija hematološke supresije. Trombocitopenija in anemija se pojavita manj pogosto in se ju redko opazi brez predhodne nevtropenije. Okrevanje od mielosupresije je običajno hitro, če se terapijo prekine. Nato se terapijo z zdravilom Siklos lahko ponovno začne z nekoliko manjšim odmerkom (glejte poglavje 4.2).

Okvara ledvic in jeter

Pri bolnikih z blago ali zmerno ledvično okvaro je treba zdravilo Siklos uporabljati previdno (glejte poglavje 4.2).

Ker so podatki za bolnike z blago do zmerno jetrno okvaro omejeni, je treba zdravilo Siklos uporabljati previdno (glejte poglavje 4.2).

Ulkusi na nogah in toksični učinki v obliki kožnega vaskulitisa

Pri bolnikih z ulkusi na nogah je treba zdravilo uporabljati previdno. Ulkusi na nogah so pogost zaplet pri srpastoceličnem sindromu, o njih pa so poročali tudi pri bolnikih, zdravljenih s hidroksikarbamidom. Pri bolnikih z mieloproliferativnimi motnjami so se med terapijo s hidroksikarbamidom pojavili toksični učinki v obliki kožnega vaskulitisa, vključno z vaskulitičnimi ulkusi in gangreno. O teh vaskulitidih so najpogosteje poročali pri bolnikih, ki so bili v preteklosti ali takrat zdravljeni z interferonom. Zaradi potencialno hudih kliničnih izidov kožnih vaskulitičnih ulkusov, o katerih so poročali pri bolnikih z mieloproliferativno boleznijo, je treba zdravljenje s hidroksikarbamidom prekiniti in/ali zmanjšati njegov odmerek, če pride do nastanka kožnih vaskulitičnih ulkusov. Levkocitoklastični vaskulitis redko povzroča ulkuse.

Makrocitoza

Hidroksikarbamid povzroča makrocitozo, kar pa lahko prikrije naključno pomanjkanje folne kisline in vitamina B₁₂. Priporočljivo je preventivno dajanje folne kisline.

Rakotvornost

Hidroksikarbamid je nedvoumno genotoksičen za širok spekter testnih sistemov. Domnevajo, da je hidroksikarbamid karcinogen za različne vrste. Pri bolnikih, ki so dolgoročno prejeli hidroksikarbamid za zdravljenje mieloproliferativnih motenj, so poročali o pojavu sekundarne levkemije. Ni znano, če je levkemogenski učinek sekundarna posledica hidroksikarbamida ali pa je povezan z bolnikovo boleznijo. Pri bolnikih, ki so dolgoročno prejeli hidroksikarbamid, so poročali tudi o kožnem raku.

Varno dajanje zdravila in spremljanje zdravljenja

Bolniki in/ali starši ali zakoniti zastopniki morajo biti zmožni slediti navodilom, ki zadevajo dajanje tega zdravila, spremljanje zdravljenja in nego.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Specifičnih študij o medsebojnem delovanju s hidroksikarbamidom niso opravili.

Pri bolnikih, okuženih z virusom HIV, ki so prejeli hidrosikarbamid v kombinaciji z antiretroviralnimi zdravili prve generacije, zlasti z didanozinom in s stavudinom, so poročali o pankreatitisu in hepatotoksičnosti s potencialno smrtnim izidom in hudi periferni nevropatiji. Pri bolnikih, zdravljenih s hidrosikarbamidom v kombinaciji z didanozinom, s stavudinom in z indinavirom, so ugotovili mediano upadanje števila celic CD4 za približno 100/mm³.

Sočasna uporaba hidrosikarbamida in drugih mielosupresivnih zdravil ali radioterapije lahko poveča depresijo kostnega mozga, motnje prebavil ali mukozitis. Eritemi, ki so posledica radioterapije, se zaradi hidrosikarbamida lahko poslabšajo.

Hkratna uporaba hidrosikarbamida s cepivi z živim virusom lahko okrepi razmnoževanje virusa cepiva in/ali poveča neželene učinke virusa cepiva, zato ker lahko terapija s hidrosikarbamidom zavira normalni obrambni mehanizem. Cepljenje z živim cepivom lahko pri bolnikih, ki jemljejo hidrosikarbamid, povzroči hude okužbe. Bolnikov odziv protiteles na cepivo je lahko na splošno zmanjšan. Zdravljenje z zdravilom Siklos in hkratno imunizacijo s cepivi z živim virusom se sme opravljati le, če koristi brez dvoma prevladajo nad potencialnimi tveganji.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Ženske v rodni dobi/Kontracepcija pri moških in ženskah

Ženskam v rodni dobi je treba svetovati, da naj med zdravljenjem s hidrosikarbamidom ustrezno poskrbijo za preprečevanje zanositve, in da naj takoj obvestijo lečečega zdravnika, če zanosijo.

Pri ženskah v rodni dobi je zelo priporočljiva uporaba učinkovite kontracepcije.

Moški in ženske, ki želijo zanositi oz. spočeti otroka, morajo z zdravljenjem prekiniti 3 do 6 mesecev preden je možna zanositev. Razmerje med koristjo in tveganjem je treba oceniti individualno in upoštevati tveganje zdravljenja s hidrosikarbamidom v primerjavi s preходом na program transfuzije krvi.

Nosečnost

Študije na živalih so pokazale škodljiv vpliv na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3). Bolnike, ki uživajo hidrosikarbamid, je treba seznaniti s teoretičnimi tveganji za plod.

Pri prospektivni študiji, ki je vključevala 635 žensk v rodni dobi, zdravljenih s hidrosikarbamidom, so poročali o 110 nosečnostih pri 101 ženskah, ki so bile med nosečnostjo izpostavljene hidrosikarbamidu. Poleg tega je zanosilo 12 partnerk moških, zdravljenih s hidrosikarbamidom. V večini primerov (64%) se je nosečnost končala z živorojenimi otroki. Tako na podlagi podatkov omejenega števila izpostavljenih nosečnosti niso bili ugotovljeni škodljivi učinki na mater ali plod/novorojenčka.

Zaradi omejenih informacij je treba v primeru, da so hidrosikarbamidu izpostavljene nosečnice ali noseče partnerke bolnikov, ki se zdravijo s hidrosikarbamidom, le-te skrbno spremljati z ustreznimi kliničnimi, biološkimi in ultrasonografskimi pregledi.

Dojenje

Hidrosikarbamid se izloča v materino mleko. Zaradi potencialno hudih neželenih učinkov pri dojenčkih, med jemanjem zdravila Siklos prenehajte z dojenjem.

Plodnost

Zdravljenje lahko vpliva na plodnost pri moških. Opazili so zelo pogoste reverzibilne primere oligospermije in azospermije pri ljudeh, čeprav sta ti bolezni povezani tudi z osnovno boleznijo. Pri podganjih samcih so opazili škodljiv vpliv na plodnost (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo Siklos ima blag vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Bolnikom je treba svetovati, naj ne vozijo avtomobila in ne upravljajo s stroji, če so omotični, kadar jemljejo zdravilo Siklos.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Varnostni profil hidroksikarbamida pri srpastoceličnem sindromu je bil določen iz kliničnih preskušanj in potrjen z dolgoročnimi kohortnimi študijami, ki so vključevale do 1903 odraslih in otrok, starejših od 2 let.

Neželeni učinek, o katerem so največkrat poročali, je mielosupresija z nevtropenijo kot najbolj pogosto manifestacijo. Depresija kostnega mozga je neželeni učinek, katerega posledica je omejitev odmerka hidroksikarbamida. Kadar največji tolerirani odmerek ni dosežen, se prehodna mielotoksičnost pojavi pri manj kot 10 % bolnikov, medtem ko lahko pri največjem toleriranem odmerku pride do reverzibilne depresije kostnega mozga pri več kot 50 % bolnikov. Te neželene učinke se pričakuje na podlagi farmakologije hidroksikarbamida. Postopno titriranje odmerka lahko pomaga te učinke zmanjšati (glejte poglavje 4.2).

Klinični podatki, zbrani pri bolnikih s srpastoceličnim sindromom, ne kažejo, da bi imel hidroksikarbamid neželene učinke na jetrno in ledvično funkcijo.

Tabelarični povzetek neželenih učinkov

Neželeni učinki so navedeni po organskih sistemih in absolutni pogostnosti. Neželeni učinki so po pogostnosti opredeljeni kot zelo pogosti ($\geq 1/10$); pogosti ($> 1/100$, $< 1/10$); občasni ($> 1/1.000$, $< 1/100$); redki ($> 1/10.000$, $< 1/1.000$); zelo redki ($< 1/10.000$), neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov). V okviru vsake skupine pogostnosti so neželeni učinki razvrščeni po padajoči resnosti :

<i>Benigne, maligne in neopredeljene novotvorbe (vključno s cistami in polipi)</i>	
Neznana pogostnost:	levkemija pri starejših bolnikih, kožni raki
<i>Bolezni krvi in limfatičnega sistema:</i>	
Zelo pogosti:	depresija kostnega mozga ¹ vključno z nevtropenijo (< 1,5 x 10 ⁹ /l), retikulocitopenija (< 80 x 10 ⁹ /l), makrocitoza ²
Pogosti:	trombocitopenija (< 80 x 10 ⁹ /l), anemija (hemoglobin < 4,5 g/dl) ³
<i>Bolezni živčevja:</i>	
Pogosti:	glavobol
Občasni:	omotica
<i>Žilne bolezni:</i>	
Neznana pogostnost:	krvavitve
<i>Bolezni prebavil:</i>	
Občasni:	navzea
Neznana pogostnost:	prebavne motnje, bruhanje, gastrointestinalna razjeda, huda hipomagneziemija
<i>Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov</i>	
Redki:	zvišane vrednosti jetrnih encimov
<i>Bolezni kože in podkožja:</i>	
Pogosti:	kožne reakcije (na primer pigmentacija ust, nohtov in kože) in oralni mukozitis.
Občasni:	izpuščaj, melanonihija, alopecija
Redki:	ulkusi na nogah
Zelo redka pogostnost:	sistemska in kožna eritematozna lupus
Neznana pogostnost:	suha koža
<i>Motnje reprodukcije in dojk:</i>	
Zelo pogosti :	oligospermija, azoospermija ⁴
Neznana pogostnost:	amenoreja
<i>Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije:</i>	
Neznana pogostnost:	povišana telesna temperatura
<i>Preiskave:</i>	
Neznana pogostnost:	porast telesne mase ⁵

¹ Do hematološkega okrevanja ponavadi pride v roku dveh tednov od prekinitve jemanja hidroksikarbamida.

² Makrocitoza, ki je posledica hidroksikarbamida, ni odvisna od vitamina B₁₂ ali folne kisline.

³ V glavnem zaradi okužbe s parvovirusom, sekvestracije vranice ali jeter, ledvične okvare.

⁴ Oligospermija in azoospermija sta na splošno reverzibilni, vendar ju je treba upoštevati, kadar obstaja želja po očetovstvu (glejte poglavje 5.3). Ti dve motnji sta prav tako povezani z boleznijo.

⁵ Porast telesne mase je lahko posledica splošnega izboljšanja počutja.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

Pri bolnikih, ki so prejeli hidroksikarbamid v nekajkrat večjih odmerkih od terapevtskega odmerka, so poročali o akutni mukokutani toksičnosti. Opazili so občutljivost, vijolični eritem, edeme na dlaneh in podplatih, katerim sledi luščenje rok in stopal, hudo generalizirano hiperpigmentacijo kože in stomatitis.

Pri bolnikih s srpastoceličnim sindromom so poročali o hudi depresiji kostnega mozga v izoliranih primerih prevelikega odmerjanja hidroksikarbamida, z odmerki, ki so bili od 2- do 10-krat večji od predpisanega odmerka (do 8,57-krat od največjega priporočenega odmerka 35 mg / kg TM/dan). Priporočljivo je, da se krvno sliko spremlja še več tednov po prevelikem odmerjanju, ker lahko pride do zakasnitve okrevanja.

Zdravljenje prevelikega odmerjanja obsega gastrično lavažo, kateri sledita simptomatsko zdravljenje in kontrola funkcije kostnega mozga.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila z delovanjem na novotvorbe (citostatiki), druga zdravila z delovanjem na novotvorbe (citostatiki), oznaka ATC: L01XX05.

Mehanizem delovanja

Vsi mehanizmi delovanja hidroksikarbamida še niso povsem jasni. Eden od mehanizmov je zvišanje koncentracije fetalnega hemoglobina (HbF) pri bolnikih s srpastoceličnim sindromom. HbF ovira polimerizacijo HbS in na ta način preprečuje nastanek srpate oblike rdeče krvničke, s tem pa zmanjša vazookluzijo in hemolizo. Pri vseh kliničnih študijah so po uporabi hidroksikarbamida opazili znaten porast HbF v primerjavi z izhodiščno točko.

V zadnjem času se je pokazalo, da je hidroksikarbamid povezan z nastajanjem dušikovega oksida, kar kaže na to, da dušikov oksid spodbuja proizvodnjo cikličnega gvanozin monofosfata (cGMP), ki nato aktivira proteinsko kinazo in poveča nastajanje HbF. Drugi znani farmakološki učinki hidroksikarbamida, ki utegnejo prispevati k njegovim koristnim učinkom pri srpastoceličnem sindromu, vključujejo znižanje števila nevtrofilcev, zvišanje vsebnosti vode v eritrocitih, zvišanje deformabilnosti srpastih celic in spremenjeno adhezijo rdečih krvničk na endotel.

Poleg tega hidroksikarbamid neposredno ovira sintezo DNA, ker deluje kot inhibitor ribonukleotid reduktaze, ne da bi posegal v sintezo ribonukleinske kisline ali proteinov.

Farmakodinamični učinki

Poleg nestalne korelacije med zmanjšanjem števila kriz in zvišanjem koncentracije HbF je bil citoreduktivni učinek hidroksikarbamida, še zlasti znižanje števila nevtrofilcev, dejavnik z najmočnejšo korelacijo z zmanjšanjem števila kriz.

Klinična učinkovitost in varnost

Pri skoraj vseh kliničnih študijah, ki so jih opravili pri srpastoceličnem sindromu, je hidroksikarbamid zmanjšal pogostnost vazookluzivnih epizod za 66 % do 80 % pri otrocih in odraslih. Enako zmanjšanje so opazili pri številu sprejemov v bolnišnico in številu dni hospitalizacije pri zdravljeni skupini. Tudi letna pogostnost akutnega sindroma bolečine v prsih se je v nekaterih študijah prav tako zmanjšala za 25 do 33 % s hidroksikarbamidom. Akutni sindrom bolečine v prsih je pogost življenjsko nevaren zaplet srpastoceličnega sindroma, zanj pa so značilni bolečina v prsih ali povišana telesna temperatura ali dispneja z infiltratom, videnim na zadnji rentgenski sliki prsnega koša. Pri bolnikih, ki so hidroksikarbamid jemali več kot 8 let, so se pokazale trajne klinične koristi.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Po peroralnem dajanju 20 mg/kg hidroksikarbamida se opazi hitra absorpcija z najvišjimi vrednostmi v plazmi okrog 30 mg/l do katerih pride po 0,75 h pri otrocih in 1,2 h pri odraslih bolnikih s srpastoceličnim sindromom. Popolna izpostavljenost do 24 h po odmerku znaša 124 mg*h/l pri otrocih in mladostnikih ter 135 mg*h/l pri odraslih bolnikih. Peroralna biološka uporabnost hidroksikarbamida je skoraj popolna, kot je bilo ugotovljeno za druge indikacije kot srpastocelični sindrom.

Porazdelitev

Hidroksikarbamid se hitro porazdeli po telesu, vstopa v cerebrospinalno tekočino, se pojavi v peritonealni tekočini in ascitesu ter se zbira v levkocitih in eritrocitih. Ocenjeni volumen porazdelitve hidroksikarbamida je približno enak celotni količini vode v telesu. Volumen porazdelitve v stanju

dinamičnega ravnovesja, prilagojen glede na biološko uporabnost, znaša pri bolnikih s srpastoceličnim sindromom 0,57 l/kg (to predstavlja približno 72 l pri otrocih in 90 l pri odraslih). Obseg vezave hidroksikarbamida na proteine ni znan.

Biotransformacija

Tako poti biotransformacije kot tudi presnovki niso popolnoma karakterizirani. Sečnina je eden od presnovkov hidroksikarbamida.

Hidroksikarbamid se pri 30, 100 in 300 μM s sistemom citokroma P450 jetrnih mikrosomov *in vitro* ne presnavlja. Hidroksikarbamid v koncentracijah od 10 do 300 μM ne spodbuja *in vitro* aktivnosti ATPaze rekombinantnega humanega P-glikoproteina (PgP), kar kaže na to, da hidroksikarbamid ni substrat PgP. Zato v primeru sočasnega dajanja s snovmi, ki so substrati citokromov P450 ali P-glikoproteina, ni pričakovati medsebojnega delovanja.

Izločanje

V študiji s ponavljajočimi odmerki pri odraslih bolnikih s srpastoceličnim sindromom so v stanju dinamičnega ravnovesja približno 60 % hidroksikarbamida odkrili v urinu. Pri odraslih je celotni očistek, prilagojen glede na biološko uporabnost, znašal 9,89 l/h (0,16 l/h/kg), od tega 5,64 l/h z ledvičnim in 4,25 l/h z neledvičnim očistkom. Ustrezna vrednost za celoten očistek je pri otrocih znašala 7,25 l/h (0,20 l/h/kg), z 2,91 l/h po ledvični poti in 4,34 l/h po neledvični poti.

Pri odraslih s srpastoceličnim sindromom je povprečno urinarno izločanje hidroksikarbamida znašalo 62 % danega odmerka v 8 urah in bilo potemtakem višje kot pri bolnikih z rakom (35 – 40 %). Pri bolnikih s srpastoceličnim sindromom se je bil hidroksikarbamid izločil z razpolovnim časom približno šest do sedem ur, kar je dlje, kot so poročali pri drugih indikacijah.

Starost, spol, rasa

Podatki glede farmakokinetičnih razlik zaradi starosti (razen pri pediatričnih bolnikih), spola ali rase niso na voljo.

Pediatrična populacija

Pri pediatričnih in odraslih bolnikih s srpastoceličnim sindromom je bila izpostavljenost hidroksikarbamidu, pri vzpostavljenem stanju dinamičnega ravnovesja, po površini pod krivuljo podobna. Najvišje vrednosti v plazmi in očitni volumen porazdelitve sta bila, glede na telesno maso, med starostnimi skupinami dobro primerljiva. Čas za doseglo najvišje koncentracije v plazmi in odstotek z urinom izločenega odmerka sta bila pri otrocih, v primerjavi z odraslimi, zvišana. Pri pediatričnih bolnikih je bil razpolovni čas nekoliko daljši in celotni očistek, glede na telesno maso, nekoliko višji kot pri odraslih bolnikih (glejte poglavje 4.2).

Ledvična okvara

Ker je ledvično izločanje pot eliminacije, je treba pri bolnikih z ledvično okvaro premisliti o zmanjšanju odmerka zdravila Siklos. V odprti študiji z enkratnim odmerkom pri odraslih bolnikih s srpastoceličnim sindromom (*Yan JH et al, 2005*) so ugotovili vpliv ledvične funkcije na farmakokinetiko hidroksikarbamida. Bolniki z normalno (očistek kreatinina $\text{CrCl} > 80 \text{ ml/min}$), blago ($\text{CrCl} 60 - 80 \text{ ml/min}$), zmerno ($\text{CrCl} 30 - < 60 \text{ ml/min}$) ali hudo ($< 30 \text{ ml/min}$) okvaro ledvic so prejeli hidroksikarbamid v obliki enkratnega odmerka 15 mg/kg TM, z uporabo 200 mg, 300 mg ali 400 mg kapsul. Pri bolnikih, katerih CrCl je bil pod 60 ml/min, ali pri bolnikih z ledvično boleznijo v zadnjem stadiju je bila povprečna izpostavljenost hidroksikarbamidu za približno 64 % višja kot pri bolnikih z normalno ledvično funkcijo. Kot so ugotovili v nadaljnji študiji, je bila pri bolnikih s $\text{CrCl} < 60 \text{ ml/min}$ površina pod krivuljo za približno 51 % višja kot pri bolnikih s $\text{CrCl} \geq 60 \text{ ml/min}$, kar kaže na to, da je pri bolnikih s $\text{CrCl} \leq 60 \text{ ml/min}$ primerno zmanjšati odmerek hidroksikarbamida za 50 %. Hemodializa je izpostavljenost hidroksikarbamida znižala za 33 % (glejte poglavji 4.2 in 4.4). Pri teh bolnikih se priporoča natančno spremljanje krvnih parametrov.

Jetna okvara

Podatki, ki bi podpirali specifične smernice za prilagajanje odmerkov pri bolnikih z jetrno okvaro, niso na voljo. Zaradi skrbi glede varnosti je Siklos kontraindiciran pri bolnikih s hudo jetrno okvaro (glejte poglavje 4.3). Pri bolnikih z jetrno okvaro se priporoča natančno spremljanje krvnih parametrov.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Najpogosteje ugotovljeni neželeni učinki, ugotovljeni v predkliničnih študijah toksičnosti, so depresija kostnega mozga, atrofija limfoidnega tkiva in degenerativne spremembe epitela tankega in debelega črevesa. Pri nekaterih vrstah so opazili kardiovaskularne učinke in hematološke spremembe. Pri podganah je prišlo tudi do atrofije mod z zmanjšano spermatogenezo, medtem ko so pri psih opazili reverzibilni zastoj spermatogeneze.

Hidroksikarbamid je nedvoumno genotoksičen pri širokem spektru testnih sistemov. Konvencionalnih dolgoročnih študij za ocenjevanje karcinogenega potenciala hidroksikarbamida niso izvedli. Vendar pa domnevajo, da je hidroksikarbamid karcinogen za različne vrste.

Hidroksikarbamid prehaja placento. Dokazali so, da je v višini terapevtskega odmerka za ljudi ali pod njim potentno teratogen in embriotoksičen za mnogo vrst živalskih modelov. Za teratogenost so bile značilne delno osificirane lobanjske kosti, odsotnost očesnih votlin, hidrocefalija, dvodelne sternebrae, manjkajoča ledvena vretenca. Za embriotoksičnost so bili značilni zmanjšanje viabilnosti plodu, zmanjšano število živih mladičev v leglu in upočasnitve razvoja.

Hidroksikarbamid, ki so ga dali podganjim samcem v odmerku 60 mg/kg TM/dan (približno dvakratni odmerek priporočenega najvišjega odmerka za ljudi), je povzročil atrofijo mod, zmanjšanje spermatogeneze in signifikantno zmanjšano sposobnost za oploditev samic.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Natrijev stearilfumarat
Silicizirana mikrokristalna celuloza
Kopolimer bazičnega butilmetakrilata

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

3 leti.

V uporabi

Neuporabljene prelomljene tablete zdravila morate shraniti nazaj v plastenko in uporabiti v roku treh mesecev.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Plastenka iz polietilena visoke gostote (HDPE) z za otroke varno zaporko s sušilnim sredstvom.

Siklos 100 mg filmsko obložene tablete

Velikosti pakiranja: 60, 90 ali 120 tablet.

Ta trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

Siklos 1000 mg filmsko obložene tablete

Pakiranje s 30 tabletami.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Siklos je zdravilo, s katerim je treba previdno ravnati. Ljudje, ki ne jemljejo zdravila Siklos, še posebno nosečnice, se morajo izogibati stiku s hidroksikarbamidom.

Vsi, ki rokujejo z zdravilom Siklos, si morajo pred stikom s tabletami in po njem umiti roke.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

V primeru, da predpisani odmerek zahteva, da se tableto prelomi na pol ali na četrte, je treba to storiti zunaj dosega hrane. Prašek, ki slučajno nastane pri lomljenju tablete, je treba pobrisati z vlažno brisačo za enkratno uporabo in brisačo zavreči.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET

Addmedica

37 rue de Caumartin

75009 Pariz

Francija

Telefon: +33 1 72 69 01 86

Faks: +33 1 73 72 94 13

Elektronska pošta: contact@addmedica.com

8. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

Siklos 100 mg filmsko obložene tablete

EU/1/07/397/002

EU/1/07/397/003

EU/1/07/397/004

Siklos 1000 mg filmsko obložene tablete

EU/1/07/397/001

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET

Datum prve odobritve: 29/06/2007

Datum zadnjega podaljšanja: 24/04/2017

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o tem zdravilu so na voljo na spletni strani Evropske agencije za zdravila (EMA): <http://www.ema.europa.eu>.

PRILOGA II

- A. PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

A. PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov proizvajalca (proizvajalcev), odgovornega (odgovornih) za sproščanje serij

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

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept s posebnim režimom (glejte Prilogo I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2).

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

- **Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)**

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

- **Načrt za obvladovanje tveganja (RMP)**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

Če predložitev PSUR in posodobitev RMP sovpadata, se lahko predložita sočasno.

Posodobljen RMP je treba predložiti na letni osnovi.

- **Dodatni ukrepi za zmanjševanje tveganj**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora zagotoviti, da bodo pred prihodom zdravila na trg vsi zdravniki, za katere se pričakuje, da bodo predpisovali zdravilo Siklos, prejeli paket izobraževalnih gradiv za zdravnika, ki bodo vseboval naslednje:

- Vodnik o zdravljenju za zdravnika
- Vodnik o zdravljenju za bolnika
- List z informacijami glede odmerjanja (v državah, kjer sta na voljo obe jakosti)

Vodnik o zdravljenju za zdravnika mora vsebovati naslednje ključne elemente:

- Povzetek glavnih značilnosti zdravila
- Potreba po kontracepciji
- Tveganje glede plodnosti moških in žensk, možno tveganje za plod in dojenje
- Obvladovanje neželenih učinkov zdravila
- Tveganje za napake pri uporabi zdravila zaradi dveh različnih jakosti (kjer sta na voljo obe jakosti).

Vodnik o zdravljenju za bolnika morajo vsebovati naslednje ključne elemente:

- Navodilo za uporabo zdravila
- Ravnanje z zlomljenimi tabletami
- Potreba po kontracepciji
- Tveganje glede plodnosti moških in žensk, možno tveganje za plod in dojenje
- Tveganje za napake pri uporabi zdravila zaradi dveh različnih jakosti (kjer sta na voljo obe jakosti)

Če je potrebno, bi morali farmacevti prejeti ciljno usmerjeno obvestilo o tveganju za napake pri uporabi zdravila zaradi zamenjave med dvema jakostma, če sta obe na voljo.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora ta izobraževalni načrt uvesti nacionalno, kot je dogovorjeno s pristojnimi organi posamezne države članice.