

PRILOG I.
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Siklos 100 mg filmom obložena tableta.
Siklos 1000 mg filmom obložena tableta.

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Siklos 100 mg filmom obložena tableta

Jedna filmom obložena tableta sadrži 100 mg hidroksikarbamida.

Siklos 1000 mg filmom obložena tableta

Jedna filmom obložena tableta sadrži 1000 mg hidroksikarbamida.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta (tableta).

Siklos 100 mg filmom obložena tableta

Gotovo bijela ovalna filmom obložena tableta s razdjelnom linijom na obje strane.

Tableta se može razdijeliti na dva jednaka dijela. Svaka polovica tablete ima otisnuto slovo „H“ na jednoj strani.

Siklos 1000 mg filmom obložena tableta

Gotovo bijela filmom obložena tableta u obliku kapsule s tri ureza na obje strane.

Tableta se može razdijeliti na četiri jednaka dijela. Svaka četvrtina tablete ima otisnuto slovo „T“ na jednoj strani.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Siklos je indiciran u prevenciji rekurentnih bolnih vazookluzivnih kriza koje uključuju akutni prsni sindrom kod odraslih, adolescenata i djece starije od 2 godine koji boluju od simptomatskog sindroma srpastih stanica (vidjeti dio 5.1).

4.2 Doziranje i način primjene

Terapiju Siklosom treba propisati liječnik s iskustvom u liječenju bolesnika sa sindromom srpastih stanica.

Doziranje

Odrasli, adolescenti i djeca starija od 2 godine

Doziranje se treba temeljiti na tjelesnoj težini (TT) bolesnika.

Početna doza hidroksikarbamida je 15 mg/kg tjelesne težine bolesnika, a uobičajena doza je između 15 i 30 mg/kg tjelesne težine/na dan.

Sve dok bolesnik reagira na terapiju klinički ili hematološki (npr. povećanjem vrijednosti hemoglobina F (HbF), prosječnog volumena crvenih krvnih stanica (MCV), smanjenjem broja neutrofila) dozu Siklosa treba održavati.

Ako nema odgovora kod bolesnika (recidiv krize ili izostanak smanjenja stope javljanja krize) dnevna se doza može povećati u koracima od 2,5 do 5 mg/kg tjelesne težine/dnevno do postizanja najprikladnije jačine doze.

U iznimnim slučajevima maksimalna doza od 35 mg/kg tjelesne težine/dnevno može biti opravdana uz pomno praćenje hematoloških parametara (vidjeti dio 4.4).

Ako bolesnik ne odgovara na liječenje maksimalnom dozom hidroksikarbamida (35 mg/kg tjelesne težine/dnevno) u trajanju od tri do šest mjeseci, potrebno je razmisliti o trajnom prekidu terapije Siklosom.

Ako broj krvnih stanica padne unutar toksičnih vrijednosti, terapiju Siklosom treba privremeno prekinuti, dok se ne oporavi normalan broj krvnih stanica. Krvna se slika obično oporavlja unutar dva tjedna. Terapija se tada može ponovno uvesti u smanjenoj dozi. Doza Siklosa može se potom ponovno povećati uz pomno praćenje krvne slike. Doza koja za posljedicu ima hematološku toksičnost ne bi se smjela primijeniti više od dvaput.

Raspon toksičnosti mogu određivati sljedeći nalazi krvnih pretraga:

Neutrofili	< 1500/mm ³
Trombociti	< 80 000/mm ³
Hemoglobin	< 4,5 g/dL
Retikulociti	< 80 000/mm ³ kod koncentracije hemoglobina < 9 g/dL

Dugoročni podaci o kontinuiranoj primjeni hidroksikarbamida u bolesnika sa sindromom srpastih stanica dostupni su za djecu i adolescente, uz razdoblje praćenja do 12 godina za djecu i adolescente i više od 13 godina za odrasle. Trenutno nije poznato koliko bi dugo bolesnici trebali primati terapiju Siklosom. Za trajanje terapije odgovoran je liječnik koji propisuje terapiju i ona bi se trebala temeljiti na kliničkom statusu i nalazu krvne slike svakog bolesnika.

Posebne populacije

Djeca mlađa od 2 godine

Sigurnost i djelotvornost hidroksikarbamida u djece u dobi do 2 godine nisu još ustanovljene. Ograničeni podaci ukazuju na to da je primjena 20 mg/kg/dan smanjila bolne epizode i bila sigurna u djece mlađe od 2 godine, ali sigurnost dugoročnog liječenja se tek treba ustanoviti. Stoga, nije moguće dati preporuku o doziranju.

Oštećenje funkcije bubrega

Glavni put eliminacije je izlučivanje bubregom pa kod bolesnika sa oštećenjem funkcije bubrega treba razmotriti smanjenje doze Siklosa. Kod bolesnika s klirensom kreatinina ≤ 60 mL/min početnu dozu Siklosa treba smanjiti za 50%. Kod ovih se bolesnika savjetuje pomno praćenje parametara krvne slike. Siklos se ne smije primjenjivati bolesnicima s teškim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina < 30 mL/min) (vidjeti dijelove 4.3, 4.4 i 5.2).

Oštećenje funkcije jetre

Ne postoje podaci koji podupiru specifično prilagođavanje doze kod bolesnika sa oštećenjem funkcije jetre. Kod ovih se bolesnika savjetuje pomno praćenje parametara krvne slike. Radi sigurnosnih pitanja Siklos je kontraindiciran u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre (vidjeti dijelove 4.3 i 4.4).

Način primjene

U skladu s individualno propisanim doziranjem, cijelu, polovicu ili četvrtinu tablete treba uzimati jednom dnevno, poželjno ujutro prije doručka i, po potrebi, s čašom vode ili vrlo malom količinom hrane.

Bolesnici koji ne mogu progutati tabletu mogu je **neposredno prije uzimanja** otopiti u maloj količini vode u čajnoj žličici. Gorak okus može se prikriti dodavanjem kapljice sirupa ili miješanjem s hranom.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari.

Teško oštećenje funkcije jetre (Child-Pugh stadij C).

Teško oštećenje funkcije bubrega (klirens kreatinina < 30 mL/min).

Toksična mijelosupresija sukladno vrijednostima navedenim u dijelu 4.2.

Dojenje (vidjeti dio 4.6).

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Depresija koštane srži

Terapija Siklosom zahtijeva pomno kliničko praćenje. Krvnu sliku bolesnika kao i funkciju bubrega i jetre potrebno je utvrditi prije početka terapije i tijekom terapije redovito kontrolirati. Tijekom terapije Siklosom broj krvnih stanica mora se redovito kontrolirati jednom mjesečno na početku terapije (tj. tijekom prva dva mjeseca) te ako dnevna doza hidroksikarbamida iznosi do 35 mg/kg tjelesne težine/dnevno. Bolesnike čije je stanje stabilno uz manje doze treba kontrolirati svaka 2 mjeseca.

Liječenje Siklosom treba prekinuti ako se funkcija koštane srži znatno smanji. Neutropenija je općenito prvi i najčešći simptom hematološke supresije. Trombocitopenija i anemija javljaju se manje često, a rijetko su opažene bez prethodne neutropenije. Oporavak od mijelosupresije obično je brz nakon prekida terapije. Terapiju Siklosom moguće je nakon toga ponovno uvesti u smanjenoj dozi (vidjeti dio 4.2).

Oštećenje funkcije bubrega i jetre

Kod bolesnika s blagim ili umjerenim oštećenjem funkcije bubrega terapiju Siklosom treba provoditi uz mjere opreza (vidjeti dio 4.2).

Budući da su podaci u bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem funkcije jetre ograničeni, Siklos treba uzimati s oprezom (vidjeti dio 4.2).

Ulkusi nogu i kožna vaskulitična toksičnost

Kod bolesnika s ulkusima nogu Siklos treba primjenjivati s oprezom. Ulkusi nogu uobičajena su komplikacija kod sindroma srpastih stanica, ali su zabilježeni i kod bolesnika liječenih hidroksikarbamidom. Kožna vaskulitična toksičnost, uključujući i vaskulitične ulceracije i gangrenu, javili su se u bolesnika s mijeloproliferativnim poremećajima tijekom terapije hidroksikarbamidom. Te su vaskulitične toksičnosti zabilježene najčešće u bolesnika koji su ranije primali ili sada primaju terapiju interferonom. Zbog potencijalno teških kliničkih ishoda kožnih vaskulitičnih ulkusa prijavljenih u bolesnika s mijeloproliferativnim bolestima, hidroksikarbamid treba prekinuti i/ili smanjiti dozu, ako se razviju kožne vaskulitične ulceracije. U rijetkim slučajevima ulkuse su uzrokovani leukocitoklastičnim vaskulitisom.

Makrocitoza

Hidroksikarbamid uzrokuje makrocitozu, koja može prikriti razvoj nedostatka folne kiseline i vitamina B₁₂. Preporučuje se profilaktička primjena folne kiseline.

Karcinogeneza

Hidroksikarbamid se u mnogim sustavima za ispitivanje nedvojbeno pokazao genotoksičnim. Hidroksikarbamid se smatra karcinogenim za različite vrste. U bolesnika koji su na dugotrajnoj terapiji hidroksikarbamidom radi mijeloproliferativnih poremećaja, prijavljen je razvoj sekundarne leukemije. Nije poznato je li taj leukemogeni učinak sekundarni učinak hidroksikarbamida ili je povezan s osnovnom bolešću bolesnika. Kod bolesnika koji su primali dugotrajnu terapiju hidroksikarbamidom zabilježena je i pojava raka kože.

Sigurna primjena i praćenje bolesnika

Bolesnici i/ili roditelji ili zakonski skrbnici bolesnika moraju biti u stanju slijediti upute o primjeni ovog lijeka, redovitim kontrolama i njezi.

4.5 Interakcija s drugim lijekovima i drugi oblici interakcije

S hidroksikarbamidom nisu provedena posebna ispitivanja interakcije.

Potencijalno fatalni pankreatitis i hepatotoksičnost te teška periferna neuropatija zabilježeni su u bolesnika zaraženih virusom HIV koji su primali hidroksikarbamid u kombinaciji s antiretrovirusnim lijekovima prve generacije i to naročito didanozinom i stavudinom. Kod bolesnika liječenih hidroksikarbamidom u kombinaciji s didanozinom, stavudinom i indinavirom primijećen je medijan smanjenja CD4 stanica od oko 100/mm³.

Istodobno uzimanje hidroksikarbamida i ostalih mijelosupresivnih lijekova ili terapije zračenjem mogu povećati stupanj depresije koštane srži, izazvati gastrointestinalne poremećaje ili mukozitis. Eritem izazvan terapijom zračenjem može se zbog djelovanja hidroksikarbamida pogoršati.

Istodobna primjena hidroksikarbamida i cjepiva sa živim virusima može potencirati replikaciju virusa iz cjepiva i/ili pojačati nuspojavu na virus cjepiva, jer mogu biti potisnuti normalni obrambeni mehanizmi zbog terapije hidroksikarbamidom. Cijepljenje živim cjepivom bolesnika koji prima hidroksikarbamid može za posljedicu imati teške infekcije. Općenito, bolesnikova reakcija antitijela na cjepivo može biti umanjena. Liječenje Siklosom uz istodobnu imunizaciju cjepivima sa živim virusima trebala bi se provoditi samo ako prednosti značajno nadmašuju potencijalne rizike.

Interferencija sa sustavom za kontinuirano mjerenje glukoze

Hidroksikarbamid može lažno povisiti rezultate senzora glukoze iz određenih sustava za kontinuirano mjerenje glukoze (engl. *continuous glucose monitoring*, CGM) i može dovesti do hipoglikemije ako se za doziranje inzulina oslanja na rezultate senzora glukoze.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene reproduktivne dobi / Kontracepcija kod muškaraca i žena

Žene reproduktivne dobi koje primaju hidroksikarbamid treba savjetovati da moraju izbjegavati trudnoću, a ako do začeća ipak dođe o tome moraju odmah obavijestiti liječnika.

Ženama koje mogu zatrudnjeti svakako se preporučuje korištenje učinkovite metode kontracepcije. Bolesnici i bolesnice koji uzimaju hidroksikarbamid, a žele začeti dijete, terapiju moraju prekinuti 3 do 6 mjeseci prije moguće trudnoće. Procjenu omjera rizika i koristi potrebno je učiniti za svakog bolesnika / svaku bolesnicu individualno i uzeti u obzir rizik terapije hidroksikarbamidom naspram programa transfuzije krvi.

Trudnoća

Ispitivanja na životinjama ukazala su na reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3). Bolesnici koji primaju hidroksikarbamid moraju se upoznati s rizicima za fetus.

Podaci o primjeni hidroksikarbamida u trudnica su ograničeni. Ne preporučuje se koristiti Siklos tijekom trudnoće.

Bolesnicu treba uputiti da se odmah javi liječniku u slučaju sumnje na trudnoću.

Dojenje

Hidroksikarbamid se izlučuje u majčino mlijeko. Zbog potencijalnih ozbiljnih nuspojava u dojenčadi, dojenje se tijekom uzimanja Siklosa mora prekinuti.

Plodnost

Terapija može utjecati na plodnost muškaraca. Vrlo često su kod muškaraca primijećene reverzibilna oligospermija i azospermija iako se ti poremećaji mogu povezati i s već postojećom bolešću. Poremećaj plodnosti primijećen je kod mužjaka štakora (vidjeti dio 5.3).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Siklos malo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Bolesnike treba savjetovati da ne upravljaju vozilima i ne rade sa strojevima ako tijekom uzimanja Siklosa osjećaju omaglicu.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Sigurnosni profil hidroksikarbamida u liječenju sindroma srpastih stanica utvrđen je na temelju kliničkih ispitivanja te je potvrđen dugoročnim kohortnim ispitivanjima koja su uključivala do 1903 odraslih i djece starije od 2 godine. Najčešće zabilježena nuspojava je mijelosupresija, najčešće manifestirana kao neutropenija. Depresija koštane srži predstavlja toksični učinak hidroksikarbamida koji ograničava dozu. Kada nije postignuta maksimalna podnošljiva doza, prolazna mijelotoksičnost obično se javlja u manje od 10% bolesnika, dok je kod maksimalno podnošljive doze kod više od 50% bolesnika zabilježena reverzibilna supresija koštane srži. Ove se nuspojave očekuju na temelju farmakologije hidroksikarbamida. Postupna titracija doze može pomoći u ublažavanju ovih učinaka (vidjeti dio 4.2).

Klinički podaci prikupljeni od bolesnika sa sindromom srpastih stanica ne ukazuju na nuspojave hidroksikarbamida vezane uz funkciju jetre i bubrega.

Tablični sažetak nuspojava

Nuspojave su navedene u nastavku, prema organskim sustavima i apsolutnoj učestalosti. Učestalosti su definirane kao: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($> 1/100$ i $< 1/10$), manje često ($> 1/1000$ i $< 1/100$), rijetko ($> 1/10\ 000$ i $< 1/1000$), vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$), nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka). Unutar svake skupine učestalosti nuspojave su prikazane po redoslijedu od najozbiljnijih prema manje ozbiljnima:

<i>Dobročudne, zloćudne i nespecificirane novotvorine</i>	
Nepoznato:	leukemija te kod starijih bolesnika rak kože
<i>Poremećaji krvi i limfnog sustava</i>	
Vrlo često:	depresija koštane srži ¹ uključujući neutropeniju (< 1,5 x 10 ⁹ /L), retikulocitopeniju (< 80 x 10 ⁹ /L), makrocitozu ²
Često:	trombocitopenija (< 80 x 10 ⁹ /L), anemija (hemoglobin < 4,5 g/dL) ³
<i>Poremećaji živčanog sustava:</i>	
Često:	glavobolja
Manje često:	omaglica
<i>Krvožilni poremećaji:</i>	
Nepoznato:	krvarenje
<i>Poremećaji probavnog sustava:</i>	
Manje često:	mučnina
Nepoznato:	gastrointestinalne smetnje, povraćanje, gastrointestinalni ulkus, teška hipomagnezija
<i>Poremećaji jetre i žuči:</i>	
Rijetko:	povišene vrijednosti enzima jetre
<i>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</i>	
Često:	kožne reakcije (primjerice pigmentacija usne šupljine, noktiju i kože) i oralni mukozitis.
Manje često:	osip, melanonihija, alopecija
Rijetko:	ulkusi nogu
Vrlo rijetko:	sistemska i kožna eritemski lupus
Nepoznato:	suhoća kože
<i>Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki:</i>	
Vrlo često:	oligospermija, azoospermija ⁴
Nepoznato:	amenoreja
<i>Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene:</i>	
Nepoznato:	vrućica
<i>Pretrage:</i>	
Nepoznato:	dobivanje na težini ⁵

¹ Krvna se slika obično oporavlja unutar dva tjedna nakon prekida uzimanja hidroksikarbamida.

² Makrocitoza uzrokovana hidroksikarbamidom ne ovisi o vitaminu B₁₂ niti o folnoj kiselini.

³ Većinom zbog infekcije parvovirusom, sekvestracije u slezeni ili jetri, oštećenja funkcije bubrega.

⁴ Oligospermija i azoospermija općenito su reverzibilne, ali ih je potrebno uzeti u obzir ako muškarac želi postati ocem (vidjeti dio 5.3). Ovi se poremećaji povezuju i s osnovnom bolešću bolesnika.

⁵ Dobivanje na težini može biti posljedica oporavka općeg stanja organizma.

Pedijatrijska populacija

Učestalost, tip i težina nuspojava kod djece su općenito slični kao kod odraslih.

Podaci dobiveni nakon stavljanja lijeka u promet iz jednog opservacijskog ispitivanja s lijekom Siklos (Escort HU) na velikoj skupini bolesnika (n=1906) s bolešću srpastih stanica pokazuju da su bolesnici u dobi od 2 do 10 godina imali povećan rizik za neutropeniju, a niži rizik za suhu kožu, alopeciju, glavobolju i anemiju. Bolesnici u dobi od 10 do 18 godina imali su manji rizik od suhe kože, vriedova na koži, alopecije, povećanja težine i anemije u usporedbi s odraslima.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojave: **navedenog u Dodatku V.**

4.9 Predoziranje

Akutna mukokutana toksičnost zabilježena je u bolesnika koji primaju hidroksikarbamid u dozama nekoliko puta većim od terapijske doze. Uočena je bolnost, ljubičasti eritem, edem dlanova i tabana s ljuštenjem kože na šakama i stopalima, teška generalizirana hiperpigmentacija kože i stomatitis.

U bolesnika sa sindromom srpastih stanica teška depresija koštane srži je zabilježena u izoliranim slučajevima predoziranja dozom hidroksikarbamida 2 do 10 puta većom od propisane (do 8,57 puta više od maksimalne preporučene doze od 35 mg/kg tjelesne težine/dnevno). Preporučuje se praćenje krvne slike tijekom nekoliko tjedana nakon predoziranja jer oporavak može trajati duže.

Liječenje predoziranja sastoji se od ispiranja želuca nakon čega slijedi simptomatsko liječenje i kontrola funkcije koštane srži.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Antineoplastici, ostale antineoplastici, ATK oznaka: L01XX05.

Mehanizam djelovanja

Svi mehanizmi djelovanja hidroksikarbamida nisu u potpunosti razjašnjeni. Jedan je od mehanizama povećanje koncentracije fetalnog hemoglobina (HbF) u bolesnika sa sindromom srpastih stanica. HbF interferira s polimerizacijom HbS i na taj način sprječava deformacije eritrocita te tako smanjuje vazookluziju i hemolizu. U svim kliničkim ispitivanjima nakon primjene hidroksikarbamida nastupilo je značajno povećanje razine HbF u odnosu na početnu vrijednost. Povećan HbF isto tako uvećava opstanak eritrocita i ukupnu razinu hemoglobina te time kod tih bolesnika umanjuje anemiju.

Primijećeno je da je hidroksikarbamid povezan sa nastankom dušikova oksida ukazujući na to da dušikov oksid stimulira stvaranje cikličke gvanozin monofosfataze (cGMP) koja zatim aktivira protein-kinazu i potiče stvaranje HbF. Ostali poznati farmakološki učinci hidroksikarbamida koji mogu pridonijeti njegovim pozitivnim učincima kod sindroma srpastih stanica uključuju snižavanje neutrofila, povećanje sadržaja vode u eritrocitima, povećanje mogućnosti deformacije srpastih stanica i promjenu adhezije eritrocita na endotel.

Osim toga, hidroksikarbamid izaziva trenutačnu inhibiciju sinteze DNA jer djeluje kao inhibitor ribonukleotidne reduktaze, bez utjecaja na sintezu ribonukleinske kiseline ili proteina.

Farmakodinamički učinci

Osim nepostojane korelacije između smanjenja učestalosti kriza i povećanja HbF, citoredukcijski učinak hidroksikarbamida, a naročito smanjenje broja neutrofila, predstavlja faktor koji je u najjačoj korelaciji sa smanjenjem učestalosti kriza.

Klinička djelotvornost i sigurnost

U gotovo svim kliničkim ispitivanjima provedenima kod sindroma srpastih stanica, hidroksikarbamid je smanjio učestalost vazookluzivnih epizoda za 40% do 80% kod djece i odraslih. Jednako smanjenje uočeno je i u broju prijema u bolnicu te u broju dana hospitalizacije za liječene skupine. U nekoliko je ispitivanja godišnja učestalost akutnog prsnog sindroma uz hidroksikarbamid smanjena za 25% do 68%. Akutni prsni sindrom česta je komplikacija sindroma srpastih stanica koja može ugroziti život i koju karakterizira bol u prsnom košu ili vrućica ili dispneja uz novonastali infiltrat uočen na rendgenskoj snimci prsnog koša.

Održana klinička korist uočena je u bolesnika liječenih hidroksikarbamidom kod kojih je terapija trajala više od 8 godina.

U 1906 bolesnika uključenih u kohortno ispitivanje ESCORT HU, nakon dvanaest i dvadeset i četiri mjeseca liječenja hidroksikarbamidom i u usporedbi s početkom ispitivanja, uočeno je značajno povećanje razine Hb (+1,4 g/dL odnosno 1,5 g/dL) i postotka HbF (+14,65 % odnosno 15 %). Paralelno, nakon godinu dana terapije, došlo je do značajnog smanjenja broja bolnih kriza u trajanju >48 h (-40 % u djece i -50 % u odraslih), epizoda ACS-a (-68 % u djece i -57 % u odraslih), te hospitalizacija (-44 % u djece i -45 % u odraslih), a postotak bolesnika kojima je bila potrebna transfuzija krvi smanjio se za 50 %. Sigurnosni profil hidroksikarbamida u odraslih i djece promatran

u sklopu ESCORT-HU bio je u skladu s prethodnim objavljenim podacima, bez novog rizika (Montalembert 2021.).

Pedijatrijska populacija

U sklopu ispitivanja NOHARM (Opoka 2017.) djeca srednje vrijednosti dobi od 2,2 godine (od 1 do 3,99 godina) randomizirana su na hidroksikarbamid (n=104) ili placebo (n=104). Terapija je davana jednom dnevno u dozi od $20 \pm 2,5$ mg/kg tijekom 12 mjeseci. Kompozitni klinički ishod vezan za SCD (vazookluzivna bolna kriza, daktilitis, akutni prsni sindrom, sekvestracija slezene ili transfuzija krvi) bio je rjeđi kod hidroksiureje (45 %) nego kod placeba (69 %, $p=0,001$). Što se tiče rizika od povećanog broja infekcija u djece s neutropenijom izazvanom lijekovima, one su u sklopu ispitivanja NOHARM bile rijetke i nije se razlikovao kod terapije hidroksiurejom u odnosu na placebo.

Na kraju ispitivanja NOHARM djeca su uključena u nastavak ispitivanja NOHARM (John 2020.) i nasumično raspoređena u omjeru 1:1 ili za primanje hidroksikarbamida u fiksnoj standardnoj dozi (srednja vrijednost $[\pm SD]$, 20 ± 5 mg po kilogramu dnevno) ili za povećanje hidroksikarbamida do maksimalne podnošljive doze. 187 djece je randomizirano: 94 (dob $4,6 \pm 1,0$) u skupini s fiksnom dozom ($19,2 \pm 1,8$ mg/kg/dan) i 93 (dob $4,8 \pm 0,9$) u skupini za povećanje doze ($29,5 \pm 3,6$ mg/kg/dan). Nakon 18 mjeseci utvrđeno je povećanje razine Hb ($+0,3$ g/dL) i % HbF ($+8\%$) u skupini s povećanom dozom.

Klinički štetni događaji bilo kojeg stupnja bili su češći u skupini s fiksnom dozom, uključujući sve događaje povezane sa srpastim stanicama (245 naspram 105) i specifične događaje: bolnu vazookluzivnu krizu (200 naspram 86) i akutni prsni sindrom ili upalu pluća (30 naspram 8). Broj ključnih medicinskih intervencija također je bio manji u skupini s povećanjem doze nego u skupini s fiksnom dozom, kako u pogledu transfuzija (34 naspram 116), tako i u pogledu hospitalizacija (19 naspram 90).

U dojenčadi sa SS/Sb0 u dobi od 9 do 23 mjeseca zabilježeno je smanjenje epizoda boli (-52% , 177 događaja naspram 375), daktilitisa (-80% , 24 naspram 123), akutnog prsnog sindroma (8 naspram 27) i hospitalizacija (-28% , 232 naspram 324) uz hidroksikarbamid (n=96) u usporedbi s placebom (n=97) u randomiziranom kontroliranom ispitivanju Baby Hug. U 25 bolesnika liječenih godinu dana u nekontroliranom ispitivanju ESCORT HU tijekom 1 godine u usporedbi s 1 godinom prije uključivanja u ispitivanje (n=25), došlo je do smanjenja broja vazookluzivnih kriza: -42% i hospitalizacija: -55% .

U ovoj populaciji treba utvrditi omjer koristi i rizika i dugoročnu sigurnost.

U nekontroliranoj kohorti ESCORT HU, podskupina od 27 pedijatrijskih bolesnika s teškom kroničnom anemijom liječenih Siklosom tijekom 12 mjeseci imala je na početku razine hemoglobina manje od 7 g/dL. Od tih, samo 6 (22%) bolesnika imalo je razine manje od 7 g/dL u 12. mjesecu. Iako je većina bolesnika (56%) imala promjenu od početne vrijednosti jednaku ili veću od 1 g/dL, zbog velikog udjela nedostajućih podataka, potencijala za regresiju na srednju vrijednost i pošto se djelovanje transfuzija nije moglo isključiti, nikakvi čvrsti zaključci o djelotvornosti nisu se mogli donijeti iz ovog nekontroliranog ispitivanja.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Nakon peroralnog uzimanja 20 mg/kg hidroksikarbamida, zabilježena je brza apsorpcija s vršnim vrijednostima u plazmi od oko 30 mg/L koja je nastupila nakon 45 minuta kod djece i 72 minute kod odraslih bolesnika sa sindromom srpastih stanica. Ukupna izloženost u razdoblju do 24 sata nakon uzimanja doze iznosi $124 \text{ mg} \cdot \text{h/L}$ kod djece i $135 \text{ mg} \cdot \text{h/L}$ kod odraslih bolesnika. Oralna bioraspoloživost hidroksikarbamida je gotovo potpuna kako je procijenjeno u drugim indikacijama osim sindroma srpastih stanica.

Distribucija

Hidroksikarbamid se brzo distribuira po ljudskom tijelu, ulazi u cerebrospinalnu tekućinu, prisutan je u peritonealnoj tekućini i ascitesu te se koncentrira u leukocitima i eritrocitima. Procijenjeni volumen distribucije hidroksikarbamida približan je ukupnom volumenu vode u tijelu.

Volumen distribucije u stanju dinamičke ravnoteže prilagođen prema bioraspoloživosti iznosi 0,57 L/kg u bolesnika sa sindromom srpastih stanica (i doseže do 72 L kod djece i 90 L kod odraslih). Opseg vezanja hidroksikarbamida za proteine nije poznat.

Biotransformacija

Nisu u potpunosti utvrđeni putevi biotransformacije ni metaboliti. Urea je jedan od metabolita hidroksikarbamida.

U *in vitro* uvjetima citokromi P450 ljudskih mikrosoma jetre ne metaboliziraju hidroksikarbamid u koncentracijama od 30, 100 i 300 μM . *In vitro* u koncentracijama u rasponu od 10 do 300 μM , hidroksikarbamid ne stimulira aktivnost ATP-aze rekombinantnog humanog P glikoproteina (PGP), što ukazuje da hidroksikarbamid nije supstrat PGP-a. Stoga se ne očekuje interakcija u slučaju istodobne primjene tvari koje su supstrati citokroma P450 ili P-glikoproteina.

Eliminacija

U ispitivanju ponovljene doze na odraslim bolesnicima sa sindromom srpastih stanica oko 60% doze hidroksikarbamida pronađeno je u urinu u stanju dinamičke ravnoteže. Kod odraslih bolesnika ukupni klirens prilagođen prema bioraspoloživosti bio je 9,89 L/h (0,16 L/h/kg) od čega se 5,64 L/h odnosilo na renalni klirens, a 4,25 L/h na nerenalni klirens. Vrijednost ukupnog klirensa kod djece bila je 7,25 L/h (0,20 L/h/kg) odnosno 2,91 za renalni i za 4,34 L/h nerenalni put uklanjanja.

Kod odraslih sa sindromom srpastih stanica srednja vrijednost kumulativnog izlučivanja hidroksikarbamida putem urina iznosila je 62% primijenjene doze tijekom 8 sati, što je više nego kod bolesnika koji boluju od raka (35-40%). Kod bolesnika sa sindromom srpastih stanica, poluvijek eliminacije hidroksikarbamida bio je oko šest do sedam sati, što je duže od poluvijeka zabilježenog kod drugih indikacija.

Gerijatrijski bolesnici, spol, rasa

Ne postoje dostupni podaci o farmakokinetičkim razlikama zbog dobi (osim za pedijatrijske bolesnike), spola ili rase.

Pedijatrijska populacija

Kod pedijatrijskih i odraslih bolesnika sa sindromom srpastih stanica sistemska izloženost hidroksikarbamidu u stanju dinamičke ravnoteže bila je slična s obzirom na površinu ispod krivulje. Maksimalne plazmatske koncentracije i prividni volumen distribucije prema težini tijela bili su usporedivi između dobnih skupina. Vrijeme potrebno za dostizanje maksimalne koncentracije u plazmi i postotak doze koji se izlučio u urin bili su povećani kod djece, u usporedbi s vrijednostima kod odraslih bolesnika. Kod pedijatrijskih bolesnika poluvijek je bio nešto duži, a ukupni klirens u odnosu na težinu tijela blago povišen u usporedbi s odraslim bolesnicima (vidjeti dio 4.2).

Oštećenje funkcije bubrega

Budući da je put eliminacije izlučivanje bubrezima, potrebno je voditi računa o smanjenju doze Siklosa kod bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega. U otvorenom ispitivanju jednokratnog doziranja kod odraslih bolesnika sa sindromom srpastih stanica (*Yan JH et al, 2005*) ocjenjivao se utjecaj renalne funkcije na farmakokinetiku hidroksikarbamida. Bolesnici s normalnom funkcijom bubrega (klirens kreatinina $\text{CrCl} > 80 \text{ mL/min}$) te blagim ($\text{CrCl} 60\text{--}80 \text{ mL/min}$), umjerenim ($\text{CrCl} 30\text{--}60 \text{ mL/min}$) ili teškim ($< 30 \text{ mL/min}$) oštećenjem funkcije bubrega, primali su hidroksikarbamid u jednokratnoj dozi od 15 mg/kg tjelesne težine u kapsulama od po 200 mg, 300 mg, ili 400 mg. Kod bolesnika čiji je CrCl bio niži od 60 mL/min ili bolesnika u završnom stadiju bolesti bubrega srednja vrijednost izloženosti hidroksikarbamidu bila je oko 64% viša nego kod bolesnika s normalnom bubrežnom funkcijom. Daljnjim je ispitivanjem procijenjeno da je kod bolesnika sa $\text{CrCl} < 60 \text{ mL/min}$ površina ispod krivulje bila oko 51% viša nego kod bolesnika čiji je $\text{CrCl} \geq 60 \text{ mL/min}$, što upućuje na činjenicu da smanjivanje doze hidroksikarbamida za 50% može biti prikladno za bolesnike kod kojih je $\text{CrCl} \leq 60 \text{ mL/min}$. Hemodijalizom je izloženost hidroksikarbamidu smanjena za 33% (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4).

Kod ovih se bolesnika savjetuje pomno praćenje parametara krvne slike.

Oštećenje funkcije jetre

Ne postoje podaci koji podupiru specifične smjernice za prilagođavanje doze kod bolesnika s oštećenjem funkcije jetre ali je, iz sigurnosnih razloga, Siklos kontraindiciran kod bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre (vidjeti dio 4.3). U bolesnika s oštećenjem funkcije jetre preporučuje se pomno praćenje parametara krvne slike.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

U pretkliničkim ispitivanjima toksičnosti najčešći zabilježeni učinci uključivali su depresiju koštane srži, atrofiju limfoidnog tkiva i degenerativne promjene epitela tankog i debelog crijeva. Kod nekih vrsta primijećeni su kardiovaskularni učinci i hematološke promjene. Kod štakora se osim toga pojavila atrofija testisa sa smanjenjem spermatogeneze, dok je kod pasa zabilježen reverzibilan zastoj spermatogeneze.

Hidroksikarbamid se u mnogim sustavima za ispitivanje nedvojbeno pokazao genotoksičnim. Klasična dugoročna ispitivanja u cilju procjenjivanja kancerogenog potencijala hidroksikaramida nisu se provodila. Međutim, za hidroksikarbamid se smatra da je kancerogen za različite vrste.

Hidroksikarbamid prolazi kroz placentu i kod mnogih se životinja pokazalo da je potencijalno teratogen i embriotoksičan, u dozama jednakima ili nižima od doziranja kod ljudi. Teratogeni učinak karakteriziran je djelomičnim okoštavanjem kosti lubanje, odsustvom očnih duplji, hidrocefalijom, dvodijelne sternebre, nepostojećim slabinskim kralješcima. Embriotoksičnost se očitovala u smanjenom preživljavanju fetusa, manjem broju živih mladunaca i zastojima u razvoju.

Hidroksikarbamid koji se davao mužjacima štakora u dozi od 60 mg/kg tjelesne težine/dnevno (oko dvostruko više od preporučene maksimalne doze za ljude) izazvao je atrofiju testisa, smanjenje spermatogeneze i značajno smanjenje njihove sposobnosti da oplode ženke.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

natrijev stearilfumarat
celuloza, mikrokristalična, silificirana
kopoli(butadien/metakrilat), lužnati

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

3 godine.

U uporabi

Neupotrijebljene izlomljene tablete moraju se spremati natrag u bocu i moraju se upotrijebiti u roku od tri mjeseca.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati na temperaturi ispod 30°C.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Boca od polietilena visoke gustoće (HDPE) s polipropilenskim zatvaračem sigurnim za djecu i sredstvom za sušenje.

Siklos 100 mg filmom obložena tableta

Veličine pakiranja od 60, 90 ili 120 tableta.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Siklos 1000 mg filmom obložena tableta

Veličina pakiranja od 30 tableta.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Siklos je lijek kojim se mora pažljivo rukovati. Ljudi koji ne uzimaju Siklos, a naročito trudnice, moraju izbjegavati doticaj s hidroksikarbamidom.

Svatko tko rukuje Siklosom treba prije i nakon doticaja s tabletom oprati ruke.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti u skladu s nacionalnim propisima.

Ako zbog propisane doze tabletu treba prelomiti na dva ili četiri dijela, to je potrebno učiniti podalje od hrane. Prašak nastao prilikom lomljenja tablete treba obrisati vlažnim ubrusom za jednokratnu uporabu kojeg se mora odmah baciti.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

THERAVIA

16 Rue Montrosier

92200 Neuilly-sur-Seine

Francuska

Telefon: +33 1 72 69 01 86

Faks: +33 1 73 72 94 13

E-pošta : question@theravia.com

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Siklos 100 mg filmom obložena tableta

EU/1/07/397/002

EU/1/07/397/003

EU/1/07/397/004

Siklos 1000 mg filmom obložena tableta

EU/1/07/397/001

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 29.06.2007.

Datum posljednje obnove odobrenja: 24.04.2017.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>.