

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Siklos 100 mg filmtabletta.

Siklos 1000 mg filmtabletta.

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

Siklos 100 mg filmtabletta

100 mg hidroxikarbamidot tartalmaz filmtablettánként.

Siklos 1000 mg filmtabletta

1000 mg hidroxikarbamidot tartalmaz filmtablettánként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Filmtabletta (tabletta).

Siklos 100 mg filmtabletta

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

Siklos 1000 mg filmtabletta

Törtfehér, kapszula alakú, filmbevonatú tabletta, három rovátkával mindkét oldalon. A tabletta négy egyforma részre osztható. A tabletta mind a négy negyede egyik oldalán dombornyomott „T” jelöléssel van ellátva.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

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

4.2 Adagolás és alkalmazás

A Siklos tabletta alkalmazását a sarlósejtes vérszegénységben szenvedő betegek kezelésében jártas orvos kezdheti meg.

Adagolás

Felnőttek, serdülők és 2 évesnél idősebb gyermekek

Az adagolást a beteg testtömege alapján kell meghatározni.

A hidroxikarbamid kezdő dózisa 15 mg testtömegkilogrammonként (ttkg), a szokásos dózisa pedig naponta 15–30 mg/ttkg.

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

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

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

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

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

A toxikus tartomány az alábbi vérvizsgálati eredményekkel jellemezhető:

Neutrofilek	< 1500/mm ³
Vérlemezék	< 80000/mm ³
Hemoglobin	< 45 g/l
Reticulocyták	< 80000/mm ³ , ha a hemoglobin-koncentráció < 90 g/l

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

Különleges betegcsoportok

2 évesnél fiatalabb gyermekek

A hidroxikarbamid biztonságosságát és hatásosságát születéstől 2 éves korig gyermekek esetében még nem igazolták. A korlátozott mennyiségű információ arra utal, hogy 20 mg/testtömegkilogramm /nap csökkentette a fájdalmas epizódokat, és biztonságos volt 2 évesnél fiatalabb gyermekeknél, de a hosszú távú kezelés biztonságosságát még nem igazolták. Így tehát nincs az adagolásra vonatkozó javaslat.

Vesekárosodás

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

Májkárosodás

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

Az alkalmazás módja

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

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

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagával vagy bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

Súlyos májkárosodás (Child–Pugh C stádium).

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

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

Szoptatás (lásd 4.6 pont).

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Csontvelő-depresszió

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

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

Vese- és májkárosodás

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

Lábszárfekély és cutan vasculitises toxicitások

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

Macrocytosis

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

Daganatkeltő hatás

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

Biztonságos adagolás és megfigyelés

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

4.5 Gyógyszerkölcsonhatások és egyéb interakciók

A hidroxikarbamid nem végeztek célzott kölcsönhatás-vizsgálatokat.

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

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

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

Interferencia a folyamatos glükózmonitorozó rendszerekkel

A hidroxikarbamid tévesen megemelheti a szenzor glükózsintjét bizonyos folyamatos glükózmonitorozó (CGM) rendszereknél, és hipoglikémiához vezethet, ha az inzulin adagolásához a szenzor glükózeredményeit használják.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Fogamzóképes nők/Fogamzásgátlás férfiaknál és nőknél

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

Megfelelő fogamzásgátló módszer alkalmazása kifejezetten ajánlott fogamzóképes nők esetében.

Azoknak a hidroxikarbamidot kapó férfi- és nőbetegeknek, akik gyermeket szeretnének, ha lehetséges, a teherbe esés előtt 3–6 hónappal abba kell hagyniuk a kezelést. Egyedi esetenként kell értékelni a kockázatokat és előnyöket, mérlegelve a hidroxikarbamid terápiának a vértranszfúziós programra való átálláshoz viszonyított kockázatát

Terhesség

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

A hidroxikarbamid terhes nőknél történő alkalmazása tekintetében korlátozott mennyiségű információ áll rendelkezésre. A hidroxikarbamid alkalmazása nem javallt terhesség alatt.

A beteget erre kell utasítani, hogy terhesség gyanúja esetén haladéktalanul forduljon orvoshoz.

Szoptatás

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

Termékenység

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

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

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

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

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

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

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

A mellékhatások táblázatos összefoglalása

A mellékhatások az alábbi táblázatban kerültek összefoglalásra, szervrendszerenként és abszolút gyakoriság szerint csoportosítva. A gyakorisági kategóriák meghatározása: nagyon gyakori ($\geq 1/10$), gyakori ($> 1/100 - < 1/10$), nem gyakori ($> 1/11/100$), ritka ($> 1/10\ 000 - < 1/1000$), nagyon ritka ($< 1/10\ 000$), nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatok alapján nem állapítható meg). Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek megadásra:

<i>Jóindulatú, rosszindulatú és ismeretlen eredetű daganatok</i>	
Nem ismert:	Leukémia és bőrrák az idős betegeknél
<i>Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek:</i>	
Nagyon gyakori:	Csontvelő-depresszió ¹ és neutropenia (<1,5 × 10 ⁹ /l), reticulocytopenia (<80 × 10 ⁹ /l), macrocytosis ²
Gyakori:	Thrombocytopenia (<80 × 10 ⁹ /l), anémia (hemoglobín <45 g/l) ³
<i>Idegrendszeri betegségek és tünetek:</i>	
Gyakori:	Fejfájás
Nem gyakori:	Szédülés
<i>Érbetegségek és tünetek:</i>	
Nem ismert:	Vérzés
<i>Emésztőrendszeri betegségek és tünetek:</i>	
Nem gyakori:	Hányinger
Nem ismert:	Gastrointestinalis zavarok, hányás, gastrointestinalis fekély, súlyos hypomagnesaemia
<i>Máj- és epebetegségek, illetve tünetek:</i>	
Ritka:	Májenzimszint emelkedése
<i>A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei:</i>	
Gyakori	Bőrreakciók (például a száj-, a köröm- vagy a bőr elszíneződése) és szájnyálkahártya-gyulladás.
Nem gyakori:	Kiütés, melanonychia, alopecia
Ritka:	Lábszárfekély
Nagyon ritka :	Szisztémás és cutan lupus erythematosus
Nem ismert:	Bőrszárazság
<i>A nemí szervekkel és az emlőkkel kapcsolatos betegségek és tünetek:</i>	
Nagyon gyakori:	Oligospermia, azoospermia ⁴
Nem ismert:	Amenorrhoea
<i>Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépői reakciók</i>	
Nem ismert:	Láz
<i>Laboratóriumi vizsgálatok eredményei</i>	
Nem ismert	Hízás ⁵

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

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

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

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

⁵ Az általános állapot javulásának hatása lehet.

Gyermekek

A gyermekeknél előforduló mellékhatások gyakorisága, típusa és súlyossága általában hasonló a felnőttekéhez. Egy nagy számú (n=1906) sarlósejtes megbetegedésben szenvedőt bevont csoportban Siklossal (Escort HU) elvégzett, megfigyelésen alapuló vizsgálatból származó, forgalomba hozatal utáni adatok kimutatták, hogy a 2–10 éves betegeknél nagyobb kockázattal fordult elő neutropenia és alacsonyabb kockázattal száraz bőr, alopecia, fejfájás és vérszegénység. A 10–18 éves betegek között a felnőttekhez képest alacsonyabb kockázattal fordult elő száraz bőr, bőrfekély, alopecia, testtömeggyarapodás és vérszegénység.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

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

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

4.9 Túlادagolás

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

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

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

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

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

Hatásmechanizmus

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

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

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

Farmakodinámiás hatások

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

Klinikai hatásosság és biztonságosság

Sarlósejtes szindróma esetén elvégzett majdnem minden klinikai vizsgálatban a hidroxikarbamid 40–80%-kal csökkentette az érelzáródásos epizódok gyakoriságát gyermekeknél és felnőtteknél. A kezelt csoportokban ugyanilyen csökkenés volt megfigyelhető a kórházi beutalások száma és a kórházi tartózkodás ideje tekintetében. Az akut mellkasi szindróma éves előfordulási gyakorisága számos vizsgálat szerint ugyancsak 25–68%-kal csökkent hidroxikarbamid kezelés mellett. Az akut mellkasi szindróma a sarlósejtes szindróma egyik gyakori, életveszélyes szövődménye, melynek jellemző tünetei a mellkasi fájdalom, a láz vagy a dyspnoe, illetve a röntgenfelvételen látható, nemrégiben kialakult beszűrődés.

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

Az ESCORT HU kohorszvizsgálatban szereplő 1 906 beteg esetén a hidroxikarbamid végzettséget követően tizenkettő és huszonnégy hónappal a kiinduláshoz viszonyítva jelentős növekedést figyeltek meg a hemoglobinszintben (+15 g/l), valamint a HbF százalékos arányában (+14,65% és 15%). Ezzel párhuzamosan, egy év kezelés után jelentős csökkenés volt megfigyelhető a 48 óránál tovább tartó fájdalmas krízisek számában (–40% gyermekeknél és –50% felnőtteknél), az ACS-epizódok számában (–68% gyermekeknél és –57% felnőtteknél), a hospitalizációk számában (–44% gyermekeknél és –45% felnőtteknél), valamint a vérátömlesztést igénylő betegek százalékos aránya 50%-kal csökkent. Az ESCORT-HU hidroxikarbamid-vizsgálatban megfigyelt biztonságossági profil felnőttek és gyermekek esetén megegyezett a korábban publikált adatokkal, és nem voltak új kockázatok (Montalembert 2021).

Gyermekek és serdülők

A NOHARM vizsgálatban (Opoka 2017) átlagosan 2,2 éves gyermekeket (1–3,99 év) randomizáltak hidroxikarbamidot (n=104) vagy placebót (n=104) kapó csoportba. A kezelést naponta egyszer $20 \pm 2,5$ mg/ttkg dózisban alkalmazták 12 hónapig. Az összetett SCD-hez kapcsolódó klinikai kimenetel (érelzáródásos fájdalmas krízis, dactylitis, akut mellkasi szindróma, lépszekvesztráció vagy vértranszfúzió) kevésbé volt gyakori a hidroxikarbamid mellett (45%), mint a placebo esetén (69%, $p=0,001$). A gyógyszer által kiváltott neutropéniában szenvedő gyermekek fokozott fertőzéskockázata ritka volt a NOHARM vizsgálatban, és nem különbözött a hidroxikarbamid-, illetve a placebokezelés esetén.

A NOHARM vizsgálat végén a gyermekeket bevonták a NOHARM kiterjesztett vizsgálatba (John 2020), amelyben véletlen besorolással, 1:1 arányban a hidroxikarbamidot fix, standard dózisban (átlag $[\pm SD]$, 20 ± 5 mg/ttkg/nap), illetve a hidroxikarbamidot a maximálisan tolerált dóziséig eszkaláló csoportba kerültek. 187 gyermeket randomizáltak: 94 fő ($4,6 \pm 1,0$ év) került a fix dózisú csoportba ($19,2 \pm 1,8$ mg/ttkg/nap), valamint 93 fő ($4,8 \pm 0,9$ év) a dóziseszkalációs csoportba ($29,5 \pm 3,6$ mg/ttkg/nap). 18 hónap elteltével az eszkalációs csoportban a hemoglobinszint (+3 g/l) és a %-os HbF (+8%) növekedését találták.

A bármilyen grádusú klinikai nemkívánatos esemény szignifikánsan gyakoribb volt a fix dózisú csoportban, beleértve a sarlósejtes vérszegénységgel kapcsolatos (245 vs. 105) és a specifikus eseményeket: érelzáródásos fájdalomkrízis (200 vs. 86) és akut mellkasi szindróma vagy pneumonia (30 vs. 8). A jelentős orvosi beavatkozások száma szintén alacsonyabb volt a dóziseszkalációs csoportban, mint a fix dózisú csoportban, mind a transzfúziók (34 vs. 116), mind a hospitalizációk (19 vs. 90) esetén.

SS/Sb0-ban szenvedő, 9–23 hónapos csecsemők és gyermekek esetén szignifikánsan csökkent a fájdalomepizódok (–52%, 177 vs. 375 esemény), a dactylitis (–80%, 24 vs. 123), az akut mellkasi szindróma (8 vs. 27), valamint a hospitalizációk (–28%, 232 vs. 324) száma hidroxikarbamid mellett (n=96) a placebohoz képest (n=97) a randomizált, kontrollált Baby Hug vizsgálatban. A nem kontrollált ESCORT HU vizsgálatban 1 évig kezelt 25 betegnél a beválasztás előtt 1 évvel (n=25) szemben az 1 éven túli állapothoz képest 42%-os csökkenést figyeltek meg az érelzáródásos krízisekben és 55%-os csökkenést tapasztaltak a hospitalizációkban: .

Ennél a populációnál még meg kell határozni az előny–kockázat-arányt, valamint a hosszú távú biztonságosságot.

A nem kontrollált ESCORT HU vizsgálat kohorszában a Siklossal 12 hónapon át kezelték között volt egy 27 főből álló, súlyos krónikus vérszegénységben szenvedő alcsoport, akiknek hemoglobinszintje a vizsgálat kezdetén kevesebb mint 70 g/l volt. Közülük a 12. hónapban csupán 6 (22%) beteg hemoglobin-szintje volt alacsonyabb mint 70 g/l. Bár a betegek többségénél (56%) a kiindulási értékhez képest 10 g/l vagy azt meghaladó változás volt tapasztalható, a nagy mennyiségű hiányzó adatnak köszönhetően nem kizárható az átlaghoz való regresszió, illetve a transzfúziók hatásának lehetősége, azaz ebből a nem kontrollált tanulmányból nem lehet a hatékonyságra vonatkozó szilárd következtetéseket levonni.

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Felszívódás

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

Eloszlás

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

Biotranszformáció

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

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

Elimináció

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

Időskor, nem, faj

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

Gyermekek és serdülők

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

Vesekárosodás

Mivel a vese a szervezetből való kiürülés fő útvonala, ezért vesekárosodásban szenvedő betegek esetében meg kell fontolni a Sikkos dózisának csökkentését. Egy nyílt, egyszeri dózisos, sarlósejtes szindrómás felnőtteken (*Yan JH et al, 2005*) elvégzett vizsgálatban a veseműködésnek a hidroxikarbamid farmakokinetikájára gyakorolt hatását értékelték. Normál veseműködésű (kreatinin clearance CrCl >80 ml/perc), valamint enyhe (CrCl 60–80 ml/perc), közepes (CrCl 30–60 ml/perc), illetve súlyos (<30 ml/perc) vesekárosodásban szenvedő betegek kaptak hidroxikarbamidot egyszeri 15 mg/ttkg dózisban, 200 mg-os, 300 mg-os vagy 400 mg-os kapszulák formájában. Azon betegek

esetében, akiknek CrCl-értéke 60 ml/perc alatt volt, illetve akik végstádiumú vesebetegségben szenvedtek, a hidroxikarbamid átlagos expozíciója kb. 64%-kal magasabb volt, mint a normál veseműködésű betegeknél.

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

A fenti betegeknél a vérparaméterek szoros ellenőrzése javallott.

Májkárosodás

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

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

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

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

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

Hím patkányoknak adott 60 mg/ttkg/nap hidroxikarbamid (az emberi felhasználásra javallott maximális napi dózisnak körülbelül a kétszerese) hereatrophiát, a spermatogenesis csökkenését, illetve a nőtények megtermékenyítésének jelentős csökkenését okozta.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

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

6.2 Inkompatibilitások

Nem értelmezhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

3 év.

A használat során

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

6.4 Különleges tárolási előírások

Legfeljebb 30 °C-on tárolandó.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

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

Siklos 100 mg filmtabletta

Kiszerelés: 60, 90 vagy 120 db tabletta.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

Siklos 1000 mg filmtabletta

Kiszerelés: 30 db tabletta.

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

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

Bárkinek, aki a Siklossal érintkezésbe kerül, a tablettával való érintkezés előtt és után kezét kell mosnia.

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

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

7. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA:

THERAVIA

16 Rue Montrosier

92200 Neuilly-sur-Seine

Franciaország

Telefon: +33 1 72 69 01 86

Fax: +33 1 73 72 94 13

E-mail: question@theravia.com

8. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA (I)

Siklos 100 mg filmtabletta

EU/1/07/397/002

EU/1/07/397/003

EU/1/07/397/004

Siklos 1000 mg filmtabletta

EU/1/07/397/001

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

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

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

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA:

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