

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Siklos 100 mg potahovaná tableta.
Siklos 1 000 mg potahovaná tableta.

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Siklos 100 mg potahovaná tableta

Jedna potahovaná tableta obsahuje hydroxycarbamidum 100 mg.

Siklos 1 000 mg potahovaná tableta

Jedna potahovaná tableta obsahuje hydroxycarbamidum 1 000 mg.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta (tableta).

Siklos 100 mg potahovaná tableta

Téměř bílá podlouhlá potahovaná tableta s půlicí rýhou na obou stranách. Tableta se může rozdělit na dvě stejné části. Každá polovina tablety má na jedné straně vyražené písmeno „H“.

Siklos 1 000 mg potahovaná tableta

Téměř bílá potahovaná tableta tvaru tobolky s třemi rýhami na obou stranách.

Tabletu lze rozdělit na čtyři stejné díly. Na každé čtvrtině tablety je na jedné straně vyraženo písmeno „T“.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Siklos je indikován k prevenci rekurentních bolestivých vazookluzivních krizí včetně syndromu akutního hrudníku u dospělých pacientů, dospívajících a dětí starších 2 let se symptomatickým syndromem srpkovitých buněk (sickle cell syndrome) (viz bod 5.1).

4.2 Dávkování a způsob podání

Léčbu přípravkem Siklos má zahajovat lékař se zkušenostmi s terapií pacientů se syndromem srpkovitých buněk.

Dávkování

U dospělých, dospívajících a dětí starších 2 let

Dávkování má být založeno na tělesné hmotnosti pacienta.

Počáteční dávka hydroxykarbamidu je 15 mg/kg tělesné hmotnosti a obvyklá dávka je v rozmezí 15 až 30 mg/kg tělesné hmotnosti/den.

Dávkování přípravku Siklos se nemá měnit, dokud pacient reaguje na terapii buď klinicky nebo hematologicky (například zvýšení hemoglobinu F (HbF), středního objemu erytrocytů (MCV), snížení počtu neutrofilů).

Pokud pacient na léčbu neodpovídá (rekurentní krize nebo nedostatek snížení míry výskytu krizí), lze denní dávku postupně zvyšovat o 2,5 až 5 mg/kg tělesné hmotnosti/den za použití tablet nejnižší síly.

Za výjimečných okolností může být odůvodněné pod pečlivým hematologickým dozorem podat maximální dávku 35 mg/kg tělesné hmotnosti/den (viz bod 4.4).

Jestliže pacient neodpovídá na podávání maximální dávky hydroxykarbamidu (35 mg/kg tělesné hmotnosti/den) po dobu tří až šesti měsíců, je zapotřebí zvážit trvalé vysazení přípravku Siklos.

Jestliže je krevní obraz v toxickém rozmezí, přípravek Siklos se má dočasně vysadit, dokud se krevní obraz neupraví. Hematologické hodnoty se obvykle upraví do dvou týdnů. Léčbu lze poté obnovit při snížené dávce. Dávka přípravku Siklos se poté může opět zvyšovat za pečlivého hematologického sledování. Dávka způsobující hematologickou toxicitu se nemá zkoušet více než dvakrát.

Toxický rozsah může být charakterizován následujícími výsledky krevních testů:

Neutrofilů	< 1 500/mm ³
Krevní destičky	< 80 000/mm ³
Hemoglobin	< 4,5 g/dl
Retikulocyty	< 80 000/mm ³ , pokud je koncentrace hemoglobinu < 9 g/dl

Dlouhodobé údaje o pokračujícím používání hydroxykarbamidu u pacientů se syndromem srpkovitých buněk jsou k dispozici u dětí a dospívajících. Doba sledování byla u dětí a dospívajících 12 let a u dospělých více než 13 let. V současnosti není známo, jak dlouho se mají pacienti přípravkem Siklos léčit. Délku léčby má určit předepisující lékař a měla by být založena na klinickém a hematologickém stavu každého pacienta.

Zvláštní populace

Děti do 2 let

Bezpečnost a účinnost hydroxykarbamidu u dětí ve věku od narození do 2 let nebyla dosud stanovena. Omezené údaje naznačují, že dávka 20 mg/kg/den snížila bolestivé epizody a byla bezpečná u dětí do 2 let, je však třeba stanovit bezpečnost dlouhodobé léčby. Nelze proto učinit žádná doporučení ohledně dávkování.

Porucha funkce ledvin

Protože vylučování ledvinami je hlavní cestou eliminace, je u pacientů s poruchou funkce ledvin zapotřebí zvážit snížení dávky přípravku Siklos. U pacientů s clearance kreatininu ≤ 60 ml/min se má počáteční dávka přípravku Siklos snížit o 50 %. U těchto pacientů se doporučuje pečlivě sledovat krevní parametry. Pacientům s těžkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu < 30 ml/min) se nesmí přípravek Siklos podávat (viz body 4.3, 4.4 a 5.2).

Porucha funkce jater

Neexistují žádné údaje, které podporují specifické úpravy dávkování u pacientů s poruchou funkce jater. U těchto pacientů se doporučuje pečlivě sledovat krevní parametry. S ohledem na bezpečnost je přípravek Siklos kontraindikován u pacientů s těžkou poruchou funkce jater (viz body 4.3 a 4.4).

Způsob podání

V souladu s individuálním předepsaným dávkováním je nutné užívat celou tabletu, případně její polovinu či čtvrtinu jednou denně, nejlépe ráno před snídaní a podle potřeby se sklenicí vody nebo velmi malým množstvím jídla.

Pro pacienty, kteří nejsou schopni tablety polykat, je možné tablety **bezprostředně před použitím** rozpustit v malém množství vody na čajové lžičce. Případnou hořkou chuť lze zakrýt přidáním kapky sirupu nebo přimícháním do jídla.

4.3 Kontraindikace

Hypersensitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku tohoto přípravku.

Těžká porucha funkce jater (funkční třída C dle Childovy-Pughovy klasifikace).

Těžká porucha funkce ledvin (clearance kreatininu < 30 ml/min).

Toxická rozpětí myelosuprese jak jsou popsána v bodě 4.2.

Kojení (viz bod 4.6).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Útlum funkce kostní dřeně

Při léčbě přípravkem Siklos je nezbytné pečlivé klinické sledování. Před léčbou a opakovaně během ní je zapotřebí vyšetřit jak hematologický stav pacienta, tak funkci jater a ledvin. Při zahajování léčby (tj. po první dva měsíce) přípravkem Siklos a v případě, že je denní dávka hydroxykarbamidu až 35 mg/kg tělesné hmotnosti, se musí krevní obraz sledovat jednou měsíčně. Pacienty, kteří jsou při nižších dávkách stabilní, je nutné sledovat každé 2 měsíce.

Léčbu přípravkem Siklos je zapotřebí vysadit, dojde-li k význačnému potlačení funkce kostní dřeně. Prvním a nejběžnějším projevem hematologické suprese je neutropenie. Méně často se vyskytuje trombocytopenie a anémie a bez předchozí neutropenie byly pozorovány vzácně. Po přerušení léčby dojde obvykle rychle k úpravě krevního obrazu po myelosupresi. Terapii přípravkem Siklos lze znovu zahájit při nižší dávce (viz bod 4.2).

Porucha funkce ledvin a jater

Siklos se má podávat s opatrností pacientům s lehkou až středně těžkou poruchou funkce ledvin (viz bod 4.2).

Jelikož jsou údaje u pacientů s lehkou až středně těžkou poruchou jater omezené, je třeba Siklos používat opatrně (viz bod 4.2).

Vředy na dolních končetinách a kožní vaskulitické toxicity

Pacientům s vředy na dolních končetinách je zapotřebí podávat přípravek Siklos opatrně. Vředy na dolních končetinách představují běžnou komplikaci syndromu srpkovitých buněk, ale byly hlášeny i u pacientů léčených hydroxykarbamidem. Během léčby hydroxykarbamidem se u pacientů s myeloproliferativními poruchami objevily kožní vaskulitické toxicity včetně vaskulitických ulcerací a gangrény. Tyto vaskulitické toxicity byly hlášeny nejčastěji u pacientů se současnou nebo dřívější léčbou interferonem. Vzhledem k tomu, že kožní vaskulitické vředy hlášené u pacientů s myeloproliferativním onemocněním mohou mít potenciálně závažné klinické následky, je podávání hydroxykarbamidu, pokud dojde ke vzniku kožních vaskulitických ulcerací, nutné přerušit a/nebo jeho dávku snížit. Vzácně jsou vředy způsobeny leukocytoklastickou vaskulitidou.

Makrocytóza

Hydroxykarbamid způsobuje makrocytózu, jež může maskovat případný vznik deficiencie kyseliny listové a vitamínu B₁₂. Doporučuje se profylaktické podávání kyseliny listové.

Karcinogenita

Hydroxykarbamid je jednoznačně genotoxický v širokém spektru systémů testů. Má se za to, že hydroxykarbamid je mezidruhový karcinogen. U pacientů dlouhodobě užívajících hydroxykarbamid k léčbě myeloproliferativních poruch byla hlášena sekundární leukémie. Není známo, zdali je tento leukemogenní účinek následkem podávání hydroxykarbamidu, nebo zdali souvisí se základním onemocněním pacienta. U pacientů dlouhodobě užívajících hydroxykarbamid byla rovněž hlášena rakovina kůže.

Bezpečné podávání a monitorování

Pacienti a/nebo rodiče či zákonní zástupci musí být schopni dodržovat pokyny ohledně podávání

tohoto léčivého přípravku, jejich sledování a péče.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Specifické studie interakcí s hydroxykarbamidem nebyly provedeny.

U pacientů infikovaných HIV, kteří užívali hydroxykarbamid v kombinaci s antiretrovirovými léčivými přípravky první generace, zejména didanosinem plus stavudinem, byly hlášeny případy pankreatitidy a hepatotoxicity s potenciálně fatálními následky a těžké periferní neuropatie. Pacienti léčení hydroxykarbamidem v kombinaci s didanosinem, stavudinem a indinavirem vykazovali střední pokles buněk CD4 přibližně o 100/mm³.

Současné užívání hydroxykarbamidu a jiných myelosupresivních léčivých přípravků nebo souběžná terapie ozařováním mohou zvyšovat útlum kostní dřeně, gastrointestinální poruchy nebo mukositudu. Hydroxykarbamid může zhoršovat erytém vyvolaný terapií ozařováním.

Konkomitantní podávání hydroxykarbamidu s vakcínou obsahující živý virus může potencovat replikaci viru ve vakcíně a/nebo zvyšovat nežádoucí účinky viru ve vakcíně, protože podávání hydroxykarbamidu může potlačovat normální obranné mechanismy. Očkování živou vakcínou u pacienta užívajícího hydroxykarbamid může vést k těžkým infekcím. Obecně, protilátková odpověď pacienta na vakcíny může být snížena. Léčba přípravkem Siklos a souběžná imunizace vakcínami obsahujícími živý virus se má provádět pouze v případě, že výhody jasně převáží nad potenciálními riziky.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Ženy ve fertilním věku/Antikoncepce u mužů a žen

Ženy ve fertilním věku mají být během léčby hydroxykarbamidem poučeny, aby se vyvarovaly otěhotnění a aby ihned informovaly ošetřujícího lékaře, pokud otěhotní.

U žen ve fertilním věku se důrazně doporučuje používání účinné metody antikoncepce.

Pacienti a pacientky léčení hydroxykarbamidem, které si přejí počít dítě, mají léčbu ukončit, je-li to možné, 3 až 6 měsíců před těhotenstvím. Hodnocení poměru rizika a přínosu je zapotřebí provádět individuálně a s uvážením konkrétního rizika terapie hydroxykarbamidem oproti přechodu na program krevní transfuze.

Těhotenství

Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu (viz bod 5.3). Je zapotřebí informovat pacientky užívající hydroxykarbamid o rizicích pro plod.

Údaje o podávání hydroxykarbamidu těhotným ženám jsou omezené. Podávání přípravku Siklos v těhotenství se nedoporučuje.

Pacientka má být poučena, aby v případě podezření na těhotenství ihned kontaktovala lékaře.

Kojení

Hydroxykarbamid se vylučuje do mateřského mléka. Vzhledem k potenciálním závažným nežádoucím účinkům u kojenců musí být kojení při užívání přípravku Siklos přerušeno.

Fertilita

Léčba může mít vliv na fertilitu u mužů. Velmi často byla u mužů pozorována reverzibilní oligo- a azoospermie, ale tyto poruchy též souvisejí se základním onemocněním. Byly pozorovány poruchy fertility u potkaních samců (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Siklos má malý vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Pacienty je zapotřebí upozornit, aby neřídili motorová vozidla ani neobsluhovali stroje, pokud během užívání přípravku Siklos zaznamenají závrať.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Bezpečnostní profil hydrokarbamidu u syndromu srpkovitých buněk byl vytvořen z klinických hodnocení a potvrzen pomocí dlouhodobých kohortových studií, zahrnujících až 1 903 dospělých a dětí starších 2 let.

Nejčastěji hlášeným nežádoucím účinkem je myelosuprese, která se nejčastěji projevuje neutropenií. Útlum kostní dřeně představuje toxický účinek limitující dávku hydroxykarbamidu. Pokud není dosaženo maximální tolerované dávky, objevuje se transientní myelotoxicita u méně než 10 % pacientů, zatímco u maximální tolerované dávky se reverzibilní suprese kostní dřeně objeví u více než 50 %. Předpokládá se, že tyto nežádoucí účinky mají základ ve farmakologii hydroxykarbamidu. Postupná titrace dávky může napomoci tyto účinky snížit (viz bod 4.2).

Klinické údaje získané od pacientů se syndromem srpkovitých buněk neprokázaly nežádoucí účinky hydroxykarbamidu na funkci jater a ledvin.

Souhrn nežádoucích účinků v tabulce

Nežádoucí účinky jsou dále uvedeny podle tříd orgánových systémů a absolutní frekvence výskytu. Frekvence výskytu jsou definovány jako velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($> 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($> 1/1\ 000$ až $< 1/100$), vzácné ($> 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$), velmi vzácné ($< 1/10\ 000$), není známo (z dostupných údajů nelze určit). V každé skupině četností jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti:

<i>Novotvary benigní, maligní a blíže neurčené:</i>	
Není známo:	Leukémie a u starších pacientů zhoubné nádory kůže
<i>Poruchy krve a lymfatického systému:</i>	
Velmi časté:	Útlum kostní dřeně ¹ včetně neutropenie (< 1,5 x 10 ⁹ /l), retikulocytopenie (< 80 x 10 ⁹ /l), makrocytóza ²
Časté:	Trombocytopenie (< 80 x 10 ⁹ /l), anémie (hemoglobin < 4,5 g/dl) ³
<i>Poruchy nervového systému:</i>	
Časté:	Bolest hlavy
Méně časté:	Závrať
<i>Cévní poruchy:</i>	
Není známo:	Krvácení
<i>Gastrointestinální poruchy:</i>	
Méně časté:	Nauzea
Není známo:	Gastrointestinální obtíže, zvracení, gastrointestinální vřed, těžká hypomagnezémie
<i>Poruchy jater a žlučových cest:</i>	
Vzácné:	Zvýšené hodnoty jaterních enzymů
<i>Poruchy kůže a podkožní tkáně:</i>	
Časté:	Kožní reakce (například pigmentace v oblasti úst, nehtů a kůže) a zánět ústní sliznice.
Méně časté:	Vyrážka, melanonychie, alopecie
Vzácné:	Vředy na dolních končetinách
Velmi vzácné :	Systémový a kožní lupus erythematodes
Není známo:	Suchost kůže
<i>Poruchy reprodukčního systému a prsu:</i>	
Velmi časté:	Oligospermie, azospermie ⁴
Není známo:	Amenorea
<i>Celkové poruchy a reakce v místě aplikace:</i>	
Není známo:	Horečka
<i>Výšetření:</i>	
Není známo:	Zvýšení tělesné hmotnosti ⁵

¹ K hematologické úpravě obvykle dojde během dvou týdnů po vysazení hydroxykarbamidu.

² Makrocytóza způsobená hydroxykarbamidem není závislá na vitamínu B₁₂ nebo na kyselině listové.

³ Převážně kvůli infekci parvovirem, sekvestraci ve slezině nebo játrech, poruše ledvin.

⁴ Oligospermie a azospermie jsou všeobecně reverzibilní, ale musí se vzít v úvahu v případě, že si pacient přeje stát se otcem (viz bod 5.3). Tyto poruchy jsou rovněž spojeny se základním onemocněním.

⁵ Zvýšení tělesné hmotnosti může být důsledkem zlepšení celkového stavu.

Pediatrická populace

Četnost, typ a závažnost nežádoucích účinků u dětí je obecně podobná jako u dospělých.

Postmarketingové údaje z jedné observační studie s přípravkem Siklos® (Escort HU) na velkém souboru pacientů (n=1 906) se srpkovitou anémií ukázaly, že u pacientů ve věku 2 až 10 let bylo vyšší riziko neutropenie a nižší riziko suché kůže, alopecie, bolestí hlavy a anémie. Pacienti ve věku 10 až 18 let měli ve srovnání s dospělými pacienty nižší riziko suché kůže, kožního vředu, alopecie, zvýšení tělesné hmotnosti a anémie.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V.

4.9 Předávkování

U pacientů užívajících hydroxykarbamid v dávkách několikrát přesahujících dávku terapeutickou byla hlášena akutní mukokutánní toxicita. Byla pozorována bolestivost, fialový erytém, edém na dlaních a chodidlech následovaný olupováním kůže z rukou a chodidel, závažná generalizovaná hyperpigmentace kůže a stomatitida.

U pacientů se syndromem srpkovitých buněk byl hlášen těžký útlum funkce kostní dřeně v ojedinělých případech předávkování hydroxykarbamidem v rozmezí 2 až 10násobku předepsané dávky (až 8,57násobek maximální doporučené dávky 35 mg/kg tělesné hmotnosti/den). Doporučuje se sledovat krevní obraz po několik týdnů po předávkování, protože jeho úprava může být opožděna.

Léčba předávkování spočívá ve výplachu žaludku následovaném symptomatickou léčbou a kontrolou funkce kostní dřeně.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Cytostatika, jiná cytostatika, ATC kód: L01XX05.

Mechanismus účinku

Všechny mechanismy působení hydroxykarbamidu nejsou zcela objasněny. Jedním z mechanismů je zvýšení koncentrací fetálního hemoglobinu (HbF) u pacientů se srpkovitými buňkami. HbF interferuje s polymerizací HbS, a tím brání tvorbě srpkovitého tvaru erytrocytu, a díky tomu snižuje vazookluzi a hemolýzu. Ve všech klinických studiích došlo po podávání hydroxykarbamidu k významnému zvýšení HbF ve srovnání s výchozími hodnotami. Zvýšení hodnoty HbF také zvyšuje přežití erytrocytů a celkovou hladinu hemoglobinu a tím u těchto pacientů snižuje anémii.

Prokázalo se, že je hydroxykarbamid spojen s tvorbou oxidu dusnatého, což naznačuje, že oxid dusnatý stimuluje produkci cyklického guanozin-monofosfátu (cGMP), který poté aktivuje proteinkinázu a zvyšuje produkci HbF. Jiné známé farmakologické účinky hydroxykarbamidu, které mohou přispívat k jeho prospěšným účinkům při syndromu srpkovitých buněk, zahrnují pokles neutrofilů, zvýšení obsahu vody v erytrocytech, zvýšenou deformovatelnost srpkovitých buněk a změněnou adhezi erytrocytů k endotelu.

Navíc hydroxykarbamid způsobuje bezprostřední inhibici syntézy DNA, kdy působí jako inhibitor ribonukleotid reduktázy, aniž by narušoval syntézu kyseliny ribonukleové nebo proteinu.

Farmakodynamické účinky

Vedle proměnlivé korelace mezi snížením četnosti krizí a zvýšením HbF měl největší korelaci se snížením četnosti krizí cytoredukční účinek hydroxykarbamidu, zejména snížení neutrofilů.

Klinická účinnost a bezpečnost

Téměř ve všech klinických studiích prováděných u syndromu srpkovitých buněk hydroxykarbamid snižoval četnost výskytu vazookluzivních příhod u dětí a u dospělých o 40 % až 80 %. Stejný pokles byl pozorován u počtu hospitalizací a počtu dnů strávených hospitalizací v léčených skupinách.

V několika studiích se při užívání hydroxykarbamidu rovněž snížila roční frekvence syndromu akutního hrudníku o 25 až 68 %. Syndrom akutního hrudníku je častou život ohrožující komplikací syndromu srpkovitých buněk a vyznačuje se bolestí hrudníku, horečkou nebo dyspnoí s recentním infiltrátem na rentgenovém snímku hrudníku.

U pacientů zůstávajících na léčbě hydroxykarbamidem po dobu více než 8 let byla prokázána setrvalá klinická prospěšnost.

U 1 906 pacientů zařazených do kohortové studie ESCORT HU bylo po dvanácti a čtyřadvaceti měsících léčby hydroxykarbamidem a ve srovnání s výchozím stavem pozorováno významné zvýšení hladiny Hb (+1,4 g/dl a 1,5 g/dl) a procentního podílu HbF (+14,65 % a 15 %). Současně po jednom

roce léčby došlo k významnému snížení počtu bolestivých krizí trvajících > 48 h (-40 % u dětí a -50 % u dospělých), epizod ACS (-68 % u dětí a -57 % u dospělých) a hospitalizací (-44 % u dětí a -45 % u dospělých) a podíl pacientů vyžadujících krevní transfuzi se snížil o 50 %. Bezpečnostní profil hydroxykarbamidu u dospělých a dětí pozorovaný ve studii ESCORT-HU byl konzistentní s předchozími publikovanými údaji a bez nových rizik (Montalembert 2021).

Pediatrická populace

Ve studii NOHARM (Opoka 2017) byly děti průměrného věku 2,2 roku (od 1 do 3,99 roku) randomizovány k podávání hydroxykarbamidu (n=104) nebo placebo (n=104). Léčba byla podávána jednou denně v dávce $20 \pm 2,5$ mg/kg po dobu 12 měsíců. Složený klinický výsledek související s SCD (vazookluzivní bolestivá krize, daktylitida, syndrom akutního hrudníku, sekvestrace sleziny nebo krevní transfuze) byl méně častý u hydroxyurey (45 %) než u placebo (69 %, $p=0,001$). Pokud jde o riziko zvýšeného výskytu infekcí u dětí s lékem vyvolanou neutropenií, ten byl ve studii NOHARM vzácný a nelišil se při léčbě hydroxyureou oproti placebo.

Na konci studie NOHARM byly děti zařazeny do rozšiřující studie NOHARM (John 2020) a náhodně přiřazeny v poměru 1:1 k podávání hydroxykarbamidu ve fixní standardní dávce (průměr [\pm SD], 20 ± 5 mg na kilogram a den) nebo k eskalaci hydroxykarbamidu na maximální tolerovanou dávku. Randomizováno bylo 187 dětí: 94 (věk $4,6 \pm 1,0$) ve skupině s fixní dávkou ($19,2 \pm 1,8$ mg/kg/d) a 93 (věk $4,8 \pm 0,9$) ve skupině s eskalací dávky ($29,5 \pm 3,6$ mg/kg/d). Po 18 měsících bylo ve skupině s eskalací dávky zjištěno zvýšení hladiny Hb ($+0,3$ g/dl) a procenta HbF ($+8$ %). Klinické nežádoucí příhody jakéhokoli stupně byly častější ve skupině s fixní dávkou, včetně všech příhod souvisejících se srpkovitým syndromem (245 vs. 105) a specifických příhod: vazookluzivní bolestivé krize (200 vs. 86) a syndromu akutního hrudníku nebo pneumonie (30 vs. 8). Počet zásadních lékařských zákroků byl rovněž nižší ve skupině s eskalací dávky oproti skupině s fixní dávkou, a to jak v případě transfuzí (34 vs. 116), tak hospitalizací (19 vs. 90).

U kojenců se SS/Sb0 ve věku 9-23 měsíců byl v randomizované kontrolované studii Baby Hug hlášen pokles epizod bolesti (-52 %, 177 příhod vs. 375), daktylitidy (-80 %, 24 vs. 123), syndromu akutního hrudníku (8 vs. 27) a hospitalizací (-28 %, 232 vs. 324) při použití hydroxykarbamidu (n=96) ve srovnání s placebem (n=97). U 25 pacientů léčených po dobu jednoho roku v nekontrolované studii ESCORT HU došlo v průběhu jednoho roku ke snížení počtu vazookluzivních krizí: -42 % a hospitalizací: -55 % ve srovnání s jedním rokem před zařazením do studie (n=25).

U této populace je třeba nadále stanovit poměr přínosů a rizik a dlouhodobou bezpečnost.

V nekontrolované kohortové studii ESCORT HU měla podskupina 27 pediatrických pacientů s těžkou chronickou anémií léčených přípravkem Siklos po dobu 12 měsíců výchozí hladinu hemoglobinu nižší než 7 g/dl. Z nich pouze 6 (22 %) pacientů mělo ve 12. měsíci hladinu nižší než 7 g/dl. Zatímco u většiny pacientů (56 %) byla změna oproti výchozí hodnotě rovna nebo vyšší než 1 g/dl, vzhledem k velkému podílu chybějících údajů, možnosti regrese k průměru a k tomu, že nebylo možné vyloučit vliv transfuzí, nelze z této nekontrolované studie učinit žádné spolehlivé závěry o účinnosti.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Po perorálním podání 20 mg/kg hydroxykarbamidu dochází k rychlé absorpci s vrcholovými hladinami v plazmě přibližně 30 mg/l dosaženými za 0,75 hodiny u dětí a 1,2 hodiny u dospělých pacientů se syndromem srpkovitých buněk. Celková expozice až do 24 hodin po dávce je 124 mg*h/l u dětí a dospívajících a 135 mg*h/l u dospělých pacientů. Perorální biologická dostupnost hydroxykarbamidu je téměř úplná, jak vyplývá z hodnocení u jiných indikací, než je syndrom srpkovitých buněk.

Distribuce

Hydroxykarbamid se rychle distribuuje v lidském organismu, vstupuje do mozkomíšního moku, objevuje se v peritoneální tekutině a ascitech a koncentruje se v leukocytech a erytrocytech. Odhadovaný distribuční objem hydroxykarbamidu se blíží celkovému objemu vody v lidském

organismu. Distribuční objem v ustáleném stavu upravený na biologickou dostupnost je 0,57 l/kg u pacientů se syndromem srpkovitých buněk (představuje přibližně 72 l u dětí a 90 l u dospělých). Rozsah vazby hydroxykarbamidu na proteiny není znám.

Biotransformace

Biotransformační cesty stejně jako metabolity dosud nejsou plně charakterizovány. Močovina je jedním z metabolitů hydroxykarbamidu.

Hydroxykarbamid v koncentraci 30, 100 a 300 $\mu\text{mol/l}$ není in vitro metabolizován cytochromem P450 lidských jaterních mikrosomů. Při koncentracích v rozsahu od 10 do 300 $\mu\text{mol/l}$ hydroxykarbamid nestimuluje aktivitu ATPázy rekombinantního humánního P glykoproteinu (PGP) in vitro, což naznačuje, že hydroxykarbamid není substrátem PGP. Proto se v případě současného podávání s látkami, které jsou substráty cytochromů P450 nebo P glykoproteinu, neočekávají žádné interakce.

Eliminace

Ve studii s opakovanými dávkami u dospělých pacientů se syndromem srpkovitých buněk bylo v ustáleném stavu přibližně 60 % dávky hydroxykarbamidu detekováno v moči. U dospělých byla celková clearance korigovaná na biologickou dostupnost 9,89 l/h (0,16 l/h/kg), z čehož byla 5,64 l/h renální a 4,25 l/h jiná než renální clearance. Příslušná hodnota pro celkovou clearance u dětí byla 7,25 l/h (0,20 l/h/kg), z čehož byla 2,91 l/h clearance cestou renální a 4,34 l/h cestou nerenální. U dospělých se syndromem srpkovitých buněk byla po 8 hodinách průměrná kumulativní exkrece hydroxykarbamidu moči 62 % podané dávky, a tak byla vyšší než u pacientů s nádorovým onemocněním (35–40 %). U pacientů se syndromem srpkovitých buněk byl hydroxykarbamid vylučován s poločasem přibližně šest až sedm hodin, což je déle, než se uvádí u jiných indikací.

Geriatrickí pacienti, pohlaví, rasa

O farmakokinetických rozdílech z hlediska věku (s výjimkou pediatrických pacientů), pohlaví a rasy nejsou dostupné žádné informace.

Pediatrická populace

U pediatrických a dospělých pacientů se syndromem srpkovitých buněk byla systémová expozice hydroxykarbamidu v ustáleném stavu, srovnávaná podle plochy pod křivkou, podobná. Maximální hladiny v plazmě a zdánlivý distribuční objem vztažený k tělesné hmotnosti byly mezi jednotlivými věkovými skupinami dobře srovnatelné. Doba pro dosažení maximální plazmatické koncentrace a procentuální podíl dávky vyloučené v moči byl vyšší u dětí než u dospělých. U pediatrických pacientů byl poločas mírně delší a celková clearance vztažená k tělesné hmotnosti mírně vyšší než u dospělých pacientů (viz bod 4.2).

Porucha funkce ledvin

Protože vylučování ledvinami je jednou z cest eliminace, je u pacientů trpících poruchou ledvin zapotřebí zvážit snížení dávky přípravku Siklos. V otevřené studii s jedinou dávkou u dospělých pacientů se syndromem srpkovitých buněk (*Yan JH et al, 2005*) byl hodnocen vliv funkce ledvin na farmakokinetiku hydroxykarbamidu. Pacienti s normální funkcí ledvin (clearance kreatininu $\text{CrCl} > 80 \text{ ml/min}$), lehkou ($\text{CrCl} 60\text{--}80 \text{ ml/min}$), středně těžkou ($\text{CrCl} 30\text{--}60 \text{ ml/min}$) nebo těžkou ($< 30 \text{ ml/min}$) poruchou funkce ledvin dostali jednu dávku 15 mg/kg tělesné hmotnosti hydroxykarbamidu při podání tobolek 200 mg, 300 mg nebo 400 mg. U pacientů, jejichž clearance kreatininu byla nižší než 60 ml/min nebo pacientů v konečném stádiu onemocnění ledvin byla průměrná expozice hydroxykarbamidu přibližně o 64 % vyšší než u pacientů s normální funkcí ledvin. Na základě další studie u pacientů s clearance kreatininu $< 60 \text{ ml/min}$ byla plocha pod křivkou přibližně o 51% vyšší než u pacientů s clearance kreatininu $\geq 60 \text{ ml/min}$, což ukazuje, že snížení dávky hydroxykarbamidu o 50 % může být vhodné u pacientů s clearance kreatininu $\leq 60 \text{ ml/min}$. Hemodialýza snížila expozici hydroxykarbamidu o 33 % (viz body 4.2 a 4.4). U těchto pacientů se doporučuje pečlivě sledovat krevní parametry.

Porucha funkce jater

Neexistují žádné údaje, na jejichž základě by bylo možno učinit specifická doporučení pro úpravu dávky u pacientů s poruchou funkce jater, ale s ohledem na bezpečnost je přípravek Siklos

kontraindikován u pacientů s těžkou poruchou funkce jater (viz bod 4.3). U pacientů s poruchou funkce jater se doporučuje pečlivě sledovat krevní parametry.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

V předklinických studiích toxicity nejčastěji zaznamenané účinky zahrnovaly útlum kostní dřeně, lymfoidní atrofii a degenerativní změny v epitelu tenkého a tlustého střeva. U některých druhů zvířat byly pozorovány kardiovaskulární účinky a hematologické změny. Také se u potkanů vyskytla testikulární atrofie se sníženou spermatogenezí, zatímco u psů byla zaznamenána reverzibilní zástava spermatogeneze.

Hydroxykarbamid je jednoznačně genotoxický v širokém spektru systémů testů. Konvenční dlouhodobé studie, které by hodnotily kancerogenní potenciál hydroxykarbamidu, nebyly provedeny. Nicméně se předpokládá, že hydroxykarbamid je mezidruhový kancerogen.

Hydroxykarbamid prochází placentární bariérou a prokázalo se, že má silné teratogenní a embryotoxické účinky v širokém spektru zvířecích modelů při humánní terapeutické nebo nižší dávce. Teratogenita se projevovала částečně osifikovanými lebečními kostmi, chybějícími očnicemi, hydrocefalem, rozštěpem sterneber, chybějícími bederními obratli. Embryotoxicita spočívala ve snížené životaschopnosti plodu, snížení počtu živých mláďat ve vrhu a opožděném vývoji.

Hydroxykarbamid podávaný samcům potkanů v dávce 60 mg/kg tělesné hmotnosti/den (přibližně dvojnásobek doporučené obvyklé maximální dávky u člověka) vedl k testikulární atrofii, snížené spermatogenezi a významně snižoval jejich schopnost oplodnit samice.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Natrium-stearyl-fumarát
Silicifikovaná mikrokrytalická celuloza
Kopolymer bazického butylovaného methakrylátu

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky.

Při použití

Nepoužité rozlomené tablety se musí vrátit do lahvičky a musí se použít do 3 měsíců.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě do 30 °C.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Lahvička z vysokohustotního polyethylenu (HDPE) s polypropylenovým dětským bezpečnostním uzávěrem s vysoušedlem.

Siklos 100 mg potahovaná tableta

Velikosti balení 60,90 nebo 120 tablet

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

Siklos 1000 mg potahovaná tableta

Velikost balení 30 tablet

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Siklos je léčivý přípravek, s nímž se musí nakládat opatrně. Lidé, kteří přípravek Siklos neužívají, a zejména těhotné ženy, se musí vyvarovat styku s hydroxykarbamidem.

Kdokoliv, kdo zachází s přípravkem Siklos, si musí před kontaktem s tabletami a po něm umýt ruce. Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

V případě, že předepsané dávkování vyžaduje rozlomení tablety na poloviny či čtvrtiny, musí se tyto úkony provádět mimo dosah jídla. Prášek, který se případně uvolní z rozlomené tablety, se musí otřít vlhkým ubrouskem na jedno použití, který se musí zlikvidovat."

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

Siklos 100 mg potahovaná tableta

EU/1/07/397/002

EU/1/07/397/003

EU/1/07/397/004

Siklos 1000 mg potahovaná tableta

EU/1/07/397/001

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 29. června 2007

Datum posledního prodloužení registrace: 24. dubna 2017

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky: <http://www.ema.europa.eu/>.