

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι
ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Siklos 100 mg επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο.
Siklos 1 000 mg επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο.

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Siklos 100 mg επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο
Κάθε δισκίο περιέχει 100 mg υδροξυκαρβαμίδης.

Siklos 1 000 mg επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο
Κάθε δισκίο περιέχει 1 000 mg υδροξυκαρβαμίδης.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο (δισκίο).

Siklos 100 mg επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο
Υπόλευκο, επιμήκους σχήματος, επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο, με εγκοπή και στις δύο πλευρές. Κάθε δισκίο μπορεί να διαχωριστεί σε δύο ίσα τμήματα. Κάθε ήμισυ του δισκίου φέρει χαραγμένο το «H» στη μία πλευρά.

Siklos 1 000 mg επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο
Υπόλευκο, σε σχήμα καψακίου δισκίο, επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο, με τριπλή διαχωριστική γραμμή και στις δύο όψεις. Το δισκίο μπορεί να διαχωριστεί σε τέσσερα ίσα μέρη. Κάθε τεταρτημόριο του δισκίου φέρει ανάγλυφο «T» στη μια πλευρά.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Siklos ενδείκνυται για την πρόληψη υποτροπιάζουσών οδοντηρών αγγειοαποφρακτικών κρίσεων που περιλαμβάνουν οξύ θωρακικό σύνδρομο σε ενήλικες ασθενείς, σε εφήβους και σε παιδιά άνω των 2 ετών, που πάσχουν από συμπτωματικό δρεπανοκυτταρικό σύνδρομο (βλ. παράγραφο 5.1).

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η έναρξη της αγωγής με το Siklos θα πρέπει να γίνεται υπό την επίβλεψη γιατρού πεπειραμένου στην αντιμετώπιση ασθενών με δρεπανοκυτταρικό σύνδρομο.

Δοσολογία

Σε ενήλικες, εφήβους και παιδιά άνω των 2 ετών

Η δοσολογία πρέπει να βασίζεται στο σωματικό βάρος του ασθενούς (σ.β.).

Η εναρκτήρια δόση της υδροξυκαρβαμίδης είναι 15 mg/kg σωμα. βάρους και η συνήθης δόση είναι μεταξύ 15 και 30 mg/kg σωμα. βάρους/ημέρα.

Εφόσον ο ασθενής ανταποκρίνεται στη θεραπεία είτε κλινικά είτε αιματολογικά (π.χ. αύξηση της αιμοσφαιρίνης F (HbF), μέσου όγκου ερυθρών (MCV), μείωση της τιμής ουδετεροφίλων), η δόση του Siklos θα πρέπει να διατηρείται.

Σε περίπτωση έλλειψης απόκρισης (επανεμφάνιση κρίσεων ή απουσία μείωσης στο ρυθμό των κρίσεων), η ημερήσια δόση μπορεί να αυξηθεί σε βήματα των 2,5 έως 5 mg/kg σωμα. βάρους/ημέρα με χρήση της μέγιστης κατάλληλης ισχύος.

Σε εξαιρετικές περιπτώσεις μπορεί να δικαιολογείται μέγιστη δόση 35 mg/kg σωμα. βάρους/ημέρα κάτω από στενή αιματολογική παρακολούθηση (βλ. παράγραφο 4.4).

Εάν ο ασθενής δεν ανταποκρίνεται στη μέγιστη δόση υδροξυκαρβαμίδης (35 mg/kg σωμα. βάρους/ημέρα) που χορηγείται για διάστημα τριών έως έξι μηνών, θα πρέπει να μελετηθεί η περίπτωση μόνιμης διακοπής του Siklos.

Αν η εξέταση αίματος είναι εντός του τοξικού εύρους τιμών, το Siklos θα πρέπει να διακόπτεται προσωρινά μέχρι οι τιμές της εξέτασης αίματος να επανέλθουν σε φυσιολογικά επίπεδα. Η αιματολογική αποκατάσταση συνήθως συμβαίνει εντός δύο εβδομάδων. Κατόπιν μπορεί να επαναφερθεί η θεραπεία σε μειωμένη δόση. Η δόση του Siklos μπορεί κατόπιν να αυξηθεί και πάλι υπό στενή αιματολογική παρακολούθηση. Μια δόση που προκαλεί αιματολογική τοξικότητα δεν πρέπει να δοκιμαστεί περισσότερο από δύο φορές.

Το τοξικό εύρος τιμών ενδέχεται να χαρακτηρίζεται από τα ακόλουθα αποτελέσματα αιματολογικών εξετάσεων:

Ουδετερόφιλα	< 1 500/mm ³
Αιμοπετάλια	< 80 000/mm ³
Αιμοσφαιρίνη	< 4.5 g/dL
Δικτυοερυθροκύτταρα	< 80 000/mm ³ , αν η συγκέντρωση αιμοσφαιρίνης είναι < 9 g/dL

Μακροχρόνια δεδομένα σχετικά με τη συνεχιζόμενη χρήση της υδροξυκαρβαμίδης σε ασθενείς με δρεπανοκυτταρικό σύνδρομο υπάρχουν διαθέσιμα για παιδιά και εφήβους, με χρόνο παρακολούθησης έως 12 έτη σε παιδιά και εφήβους και πάνω από 13 έτη στους ενήλικες. Αυτή τη στιγμή δεν είναι γνωστό για πόσο καιρό θα πρέπει να υποβάλλονται οι ασθενείς σε θεραπεία με Siklos. Η διάρκεια της θεραπείας αποτελεί ευθύνη του γιατρού που συνταγογραφεί και θα πρέπει να βασίζεται στην κλινική και αιματολογική κατάσταση του εκάστοτε ασθενούς.

Ειδικοί πληθυσμοί

Παιδιά μικρότερα των 2 ετών

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της υδροξυκαρβαμίδης σε παιδιά από τη γέννηση έως και 2 ετών δεν έχει ακόμη τεκμηριωθεί. Περιορισμένα δεδομένα υποδηλώνουν ότι 20 mg/kg/την ημέρα μείωσαν τις επώδυνες κρίσεις και ήταν ασφαλή σε παιδιά μικρότερα της ηλικίας των 2 ετών αλλά η ασφάλεια της μακροχρόνιας θεραπείας δεν έχει ακόμη τεκμηριωθεί. Επομένως, δεν μπορεί να γίνει σύσταση για τη δοσολογία.

Νεφρική δυσλειτουργία

Καθώς η απέκκριση από τους νεφρούς είναι η κύρια οδός αποβολής, θα πρέπει να μελετάται μείωση της δοσολογίας του Siklos σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία. Σε ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης ≤ 60 mL/λεπτό, η αρχική δόση του Siklos θα πρέπει να μειωθεί κατά 50%. Στους ασθενείς αυτούς συνιστάται στενή παρακολούθηση των αιματολογικών παραμέτρων. Το Siklos δεν πρέπει να χορηγείται σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης <30 mL/λεπτό) (βλ. παραγράφους 4.3, 4.4 και 5.2).

Ηπατική δυσλειτουργία

Δεν υπάρχουν δεδομένα τα οποία να υποστηρίζουν συγκεκριμένες δοσολογικές ρυθμίσεις σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία.

Στους ασθενείς αυτούς συνιστάται στενή παρακολούθηση των αιματολογικών παραμέτρων. Λόγω θεμάτων σχετικών με την ασφάλεια, το Siklos αντενδείκνυται σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (βλ. παραγράφους 4.3 και 4.4).

Τρόπος χορήγησης

Σύμφωνα με την εξατομικευμένη συνταγογραφούμενη δόση, το δισκίο ή το μισό ή το τέταρτο του δισκίου θα πρέπει να λαμβάνεται μία φορά την ημέρα, κατά προτίμηση το πρωί πριν από το πρωινό και, όταν είναι απαραίτητο, με ένα ποτήρι νερό ή πολύ μικρή ποσότητα τροφής.

Για τους ασθενείς που δεν μπορούν να καταπιούν τα δισκία, αυτά μπορούν να διαλυθούν αμέσως πριν τη χρήση μέσα σε λίγο νερό σε ένα κουταλάκι τσαγιού. Η προσθήκη μίας σταγόνας σιρόπι ή η ανάμειξη με τροφή μπορεί να επικαλύψει την πιθανή πικρή γεύση.

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα.

Σοβαρή ηπατική (ταξινόμηση C κατά Child-Pugh).

Σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης < 30 mL/λεπτό).

Τοξικά πεδία τιμών μυελοκαταστολής όπως περιγράφεται στην παράγραφο 4.2.

Γαλουχία (βλ. παράγραφο 4.6).

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Καταστολή του μυελού των οστών

Η θεραπεία με Siklos απαιτεί στενή κλινική παρακολούθηση. Η αιματολογική κατάσταση του ασθενούς, καθώς και η νεφρική και η ηπατική λειτουργία θα πρέπει να καθορίζονται πριν από τη θεραπεία και κατ' επανάληψη κατά τη διάρκειά της. Κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Siklos θα πρέπει να παρακολουθούνται οι τιμές της αιματολογικής εξέτασης μία φορά το μήνα στην έναρξη της θεραπείας (δηλ. για τους πρώτους δύο μήνες) και αν η ημερήσια δόση της υδροξυκαρβαμίδης είναι έως 35 mg/kg σωμα. βάρους. Οι ασθενείς που είναι σταθεροί σε χαμηλότερες δόσεις θα πρέπει να παρακολουθούνται κάθε 2 μήνες.

Η θεραπεία με το Siklos θα πρέπει να διακόπτεται αν η λειτουργία του μυελού των οστών είναι ιδιαίτερα κατεσταλμένη. Η ουδετεροπενία είναι γενικά η πρώτη και η πιο συχνή εκδήλωση αιματολογικής καταστολής. Θρομβοπενία και αναιμία εμφανίζονται λιγότερο συχνά και σπάνια παρατηρούνται χωρίς προηγούμενη ουδετεροπενία. Η ανάρρωση από μυελοκαταστολή είναι συνήθως ταχεία, όταν διακόπτεται η θεραπεία. Η θεραπεία με Siklos μπορεί να ξαναρχίσει με ελαφρά χαμηλότερη δόση (βλ. παράγραφο 4.2).

Νεφρική και ηπατική δυσλειτουργία

Το Siklos θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια νεφρική δυσλειτουργία (βλ. παράγραφο 4.2).

Εφόσον υπάρχουν περιορισμένα διαθέσιμα δεδομένα για ασθενείς με ήπια έως μέτρια ηπατική ανεπάρκεια, το Siklos θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή (βλ. παράγραφο 4.2).

Ελκη κάτω άκρων και τοξικότητες υπό μορφή δερματικής αγγειίτιδας

Σε ασθενείς με έλκη στα κάτω άκρα, το Siklos θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή. Τα έλκη στα κάτω άκρα είναι συχνή επιπλοκή του δρεπανοκυτταρικού συνδρόμου, έχουν όμως αναφερθεί και σε ασθενείς που υποβάλλονται σε θεραπεία με υδροξυκαρβαμίδη. Τοξικότητες υπό μορφή δερματικής αγγειίτιδας, συμπεριλαμβανομένων εξελκώσεων λόγω αγγειίτιδας και γάγγραινας, έχουν συμβεί σε ασθενείς με μυελοϋπερπλαστικές διαταραχές κατά τη διάρκεια θεραπείας με υδροξυκαρβαμίδη. Αυτές οι τοξικότητες υπό μορφή αγγειίτιδας αναφέρθηκαν πιο συχνά σε ασθενείς με ιστορικό θεραπείας ιντερφερόνης ή οι οποίοι υποβάλλονται τη συγκεκριμένη εποχή σε θεραπεία με ιντερφερόνη. Λόγω ενδεχομένως σοβαρών κλινικών εκβάσεων για τα έλκη δερματικής αγγειίτιδας που αναφέρθηκαν σε ασθενείς με μυελοϋπερπλαστική νόσο, η υδροξυκαρβαμίδη θα πρέπει να διακόπτεται ή/και να μειώνεται η δόση της, αν αναπτυχθούν εξελκώσεις από δερματική αγγειίτιδα. Σπανίως, τα έλκη προκαλούνται από λευκοκυτταροκλαστική αγγειίτιδα.

Μακροκυττάρωση

Η υδροξυκαρβαμίδη προκαλεί μακροκυττάρωση, η οποία ενδέχεται να συγκαλύψει την τυχαία ανάπτυξη ανεπάρκειας φολικού οξέος και βιταμίνης B₁₂. Συνιστάται προφυλακτική χορήγηση φολικού οξέος.

Καρκινογένεση

Η υδροξυκαρβαμίδη είναι αναμφισβήτητα γονοτοξική σε μια ευρεία κλίμακα συστημάτων ελέγχου. Η υδροξυκαρβαμίδη θεωρείται ότι είναι καρκινογόνα ουσία μεταξύ διαφορετικών ειδών. Σε ασθενείς που λαμβάνουν σε μακροχρόνια βάση υδροξυκαρβαμίδη για μυελοϋπερπλαστικές διαταραχές, έχει αναφερθεί δευτεροπαθής λευχαιμία. Δεν είναι γνωστό αν αυτή η λευχαιμογόνος δράση είναι δευτεροπαθής στην υδροξυκαρβαμίδη ή συνδέεται με την υποκείμενη πάθηση του ασθενούς. Έχει επίσης αναφερθεί καρκίνος του δέρματος σε ασθενείς που λαμβάνουν υδροξυκαρβαμίδη σε μακροχρόνια βάση.

Ασφαλής χορήγηση και παρακολούθηση

Οι ασθενείς ή/και οι γονείς ή το νομικά υπεύθυνο άτομο πρέπει να είναι σε θέση να ακολουθούν οδηγίες σχετικά με τη χορήγηση αυτού του φαρμακευτικού προϊόντος, την παρακολούθηση και τη φροντίδα των ασθενών.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Δεν έχουν διενεργηθεί ειδικές μελέτες αλληλεπίδρασης με την υδροξυκαρβαμίδη.

Ενδεχομένως θανατηφόρα παγκρεατίτιδα και ηπατοτοξικότητα και σοβαρή περιφερική νευροπάθεια έχουν αναφερθεί σε ασθενείς που είχαν μολυνθεί από τον ιό HIV, οι οποίοι λάμβαναν υδροξυκαρβαμίδη σε συνδυασμό με αντιρετροϊκά φαρμακευτικά προϊόντα πρώτης γενιάς, ιδιαίτερα διδανασίνη και σταβουδίνη. Ασθενείς που υποβάλλονται σε θεραπεία με υδροξυκαρβαμίδη σε συνδυασμό με διδανασίνη, σταβουδίνη και ινδιναβίρη έδειξαν μέση πτώση των κυττάρων CD4 της τάξης περίπου των 100/mm³.

Ταυτόχρονη χρήση υδροξυκαρβαμίδης και άλλων μυελοκατασταλτικών φαρμακευτικών προϊόντων ή ακτινοθεραπείας ενδέχεται να αυξήσει την καταστολή του μυελού των οστών, τις γαστρεντερικές διαταραχές ή τη βλεννογονίτιδα. Ερύθημα που προκαλείται από ακτινοθεραπεία ενδέχεται να επιδεινωθεί από την υδροξυκαρβαμίδη.

Ταυτόχρονη χρήση υδροξυκαρβαμίδης με εμβόλιο ζωντανού ιού ενδέχεται να ενισχύσει τον αναδιπλασιασμό του ιού του εμβολίου ή/και να αυξήσει την ανεπιθύμητη ενέργεια του ιού του εμβολίου, επειδή οι φυσιολογικοί μηχανισμοί άμυνας ενδέχεται να κατασταλούν από τη θεραπεία με υδροκαρβαμίδη. Ο εμβολιασμός με ζωντανό εμβόλιο σε ασθενή που λαμβάνει υδροξυκαρβαμίδη ενδέχεται να έχει ως αποτέλεσμα σοβαρές λοιμώξεις.

Γενικά, η απόκριση των αντισωμάτων του ασθενούς σε άλλα εμβόλια μπορεί να μειωθεί. Θεραπεία με Siklos και ταυτόχρονη ανοσοποίηση με εμβόλια ζωντανού ιού θα πρέπει να γίνεται μόνον αν τα οφέλη είναι σαφώς μεγαλύτερα από ενδεχόμενους κινδύνους.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία/Αντισύλληψη σε άντρες και γυναίκες

Οι γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία που λαμβάνουν υδροξυκαρβαμίδη θα πρέπει να ενημερώνονται ώστε να αποφεύγουν το ενδεχόμενο εγκυμοσύνης και να ενημερώνουν τον θεράποντα ιατρό άμεσα εάν συμβεί κάτι τέτοιο.

Στις γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία συνιστάται ιδιαίτερα η χρήση αποτελεσματικής αντισύλληψης.

Όσοι άνδρες και γυναίκες ασθενείς λαμβάνουν υδροξυκαρβαμίδη και επιθυμούν να συλλάβουν πρέπει να διακόπτουν τη θεραπεία 3 έως 6 μήνες πριν την κύηση, εφόσον αυτό είναι δυνατό. Η αξιολόγηση της σχέσης κινδύνου/οφέλους θα πρέπει να γίνεται σε εξατομικευμένη βάση λαμβάνοντας υπόψη τον αντίστοιχο κίνδυνο της θεραπείας με υδροξυκαρβαμίδη έναντι της μετάβασης σε ένα πρόγραμμα μετάγγισης αίματος.

Κύηση

Μελέτες σε ζώα κατέδειξαν τοξικότητα στην αναπαραγωγική ικανότητα (βλ. παράγραφο 5.3). Ασθενείς που λαμβάνουν υδροξυκαρβαμίδη θα πρέπει να ενημερώνονται για τους κινδύνους για το έμβρυο.

Υπάρχουν περιορισμένα δεδομένα σχετικά με τη χρήση της υδροξυκαρβαμίδης σε έγκυες γυναίκες. Το Siklos δεν συνιστάται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης.

Σε περίπτωση υποψίας εγκυμοσύνης, πρέπει να δοθούν οδηγίες στην ασθενή να επικοινωνήσει άμεσα με ένα γιατρό.

Γαλουχία

Η υδροξυκαρβαμίδη απεκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα. Λόγω της πιθανότητας σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών στα βρέφη, η γαλουχία θα πρέπει να διακόπτεται όταν λαμβάνεται το Siklos.

Γονιμότητα

Η γονιμότητα στους άντρες μπορεί να επηρεαστεί από τη θεραπεία. Παρατηρήθηκαν πολύ συχνά περιπτώσεις αναστρέψιμης *ολιγοσπερμίας* ή *αζωοσπερμίας* στον άνθρωπο, παρόλο που οι διαταραχές αυτές συνδέονται επίσης με την υποκείμενη πάθηση. Μειωμένη γονιμότητα παρατηρήθηκε σε αρσενικούς αρουραίους. (βλ. παράγραφο 5.3).

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών

Skilos έχει μικρή επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Θα πρέπει να συνιστάται στους ασθενείς να μην οδηγούν ή να μη χειρίζονται μηχανήματα στην περίπτωση που θα αισθανθούν ζάλη ενώ παίρνουν το Siklos.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Περίληψη του προφίλ ασφάλειας

Το προφίλ ασφάλειας της υδροξυκαρβαμίδης στο δρεπανοκυτταρικό σύνδρομο καθορίστηκε από κλινικές δοκιμές και επιβεβαιώθηκε με μακροχρόνιες κοόρτες που περιλάμβαναν έως και 1 903 ενήλικες και παιδιά ηλικίας άνω των 2 ετών.

Η πιο συχνά αναφερόμενη ανεπιθύμητη ενέργεια είναι μυελοκαταστολή με πιο συνήθη εκδήλωση την ουδετεροπενία. Η καταστολή του μυελού των οστών είναι η τοξική επίδραση περιορισμού της δόσης της υδροξυκαρβαμίδης. Όταν δεν επιτευχθεί η μέγιστη ανεκτή δόση, προκύπτει συνήθως παροδική μυελοτοξικότητα σε ποσοστό μικρότερο από 10% των ασθενών,

ενώ με τη λήψη της μέγιστης ανεκτής δόσης ποσοστό ασθενών πάνω από 50% μπορεί να εμφανίσουν αναστρέψιμη καταστολή του μυελού των οστών. Αυτές οι ανεπιθύμητες ενέργειες αναμένονται με βάση τις φαρμακολογικές ιδιότητες της υδροξυκαρβαμίδης. Βαθμιαία τιτλοδότηση της δόσης μπορεί να βοηθήσει στη μείωση αυτών των ενεργειών (βλ. παράγραφο 4.2).

Τα κλινικά δεδομένα που λαμβάνονται σε ασθενείς με δρεπανοκυτταρικό σύνδρομο δεν έχουν δείξει στοιχεία ανεπιθύμητων ενεργειών της υδροξυκαρβαμίδης στην ηπατική και στη νεφρική λειτουργία.

Περίληψη των ανεπιθύμητων ενεργειών υπό τη μορφή πίνακα

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που θεωρούνται τουλάχιστον ότι ενδέχεται να συνδέονται με τη θεραπεία αναφέρονται παρακάτω ανά κατηγορία οργάνου και απόλυτη συχνότητα. Οι συχνότητες ορίζονται ως πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($> 1/100$, $< 1/10$), όχι συχνές ($> 1/1\ 000$, έως $< 1/100$), σπάνιες ($> 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), πολύ σπάνιες ($< 1/10\ 000$), μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα). Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας εμφάνισης, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας:

<i>Νεοπλάσματα καλοήθη, κακοήθη και μη καθοριζόμενα</i>	
Μη γνωστές:	Λευχαιμία και, σε ηλικιωμένους ασθενείς, καρκίνοι του δέρματος
<i>Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος:</i>	
Πολύ συχνές:	Καταστολή ¹ του μυελού των οστών που περιλαμβάνει ουδετεροπενία (< 1,5 x 10 ⁹ /L), δικτυοερυθροκυτταροπενία (< 80 x 10 ⁹ /L), μακροκυττάρωση ²
Συχνές:	Θρομβοπενία (< 80 x 10 ⁹ /L), αναιμία (αιμοσφαιρίνη < 4,5 g/dL) ³
<i>Διαταραχές του νευρικού συστήματος:</i>	
Συχνές:	Κεφαλαλγία
Όχι συχνές:	Ζάλη
<i>Αγγειακές διαταραχές:</i>	
Μη γνωστές:	Αιμορραγία
<i>Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος:</i>	
Όχι συχνές:	Ναυτία
Μη γνωστές:	Γαστρεντερικές διαταραχές, έμετος, γαστρεντερικό έλκος, σοβαρή υπομαγνησιαιμία
<i>Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων</i>	
Σπάνιες:	Αυξημένα ηπατικά ένζυμα
<i>Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού:</i>	
Συχνές:	Δερματικές αντιδράσεις (για παράδειγμα στοματική, ονυχική και δερματική μελάγχρωση) και στοματική βλεννογονίτιδα.
Όχι συχνές:	Εξάνθημα, μελανωνυχία, αλωπεκία
Σπάνιες:	Έλκη στα κάτω άκρα
Πολύ σπάνια :	Συστημικός και δερματικός ερυθματώδης λύκος
Μη γνωστές:	Δερματική ξηρότητα
<i>Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού:</i>	
Πολύ συχνές :	Ολιγοσπερμία, αζωοσπερμία ⁴
Μη γνωστές:	Αμηνόρροια
<i>Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης:</i>	
Μη γνωστές:	Πυρετός
<i>Έρευνες:</i>	
Μη γνωστές:	Αύξηση σωματικού βάρους ⁵

¹ Η αιματολογική αποκατάσταση συνήθως συμβαίνει εντός δύο εβδομάδων από τη διακοπή της υδροξυκαρβαμίδης.

² Η μακροκυττάρωση που προκαλείται από την υδροξυκαρβαμίδα δεν εξαρτάται από τη βιταμίνη B₁₂ ή το φολικό οξύ.

³ Οφείλεται κυρίως σε λοίμωξη από παρβοϊό ή σε σπληνική ή ηπατική απολυματοποίηση, νεφρική δυσλειτουργία.

⁴ Η ολιγοσπερμία και η αζωοσπερμία είναι γενικώς αναστρέψιμες, θα πρέπει όμως να λαμβάνονται υπόψη όταν είναι επιθυμητή η τεκνοποίηση (βλ. παράγραφο 5.3). Αυτές οι διαταραχές συνδέονται επίσης και με την υποκείμενη νόσο.

⁵ Που μπορεί να είναι αποτέλεσμα των βελτιωμένων γενικών καταστάσεων.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η συχνότητα, ο τύπος και η σοβαρότητα των ανεπιθύμητων ενεργειών στα παιδιά είναι γενικά παρόμοια με τους ενήλικες.

Δεδομένα μετά την κυκλοφορία μίας μελέτης παρατήρησης για το Siklos® (Escort HU) σε ένα μεγάλο σύνολο ασθενών (αριθμ. = 1 906) με δρεπανοκυτταρική νόσο έδειξε ότι οι ασθενείς ηλικίας 2 έως 10 ετών διέτρεχαν υψηλότερο κίνδυνο εμφάνισης ουδετεροπενίας και χαμηλότερο κίνδυνο εμφάνισης ξηροδερμίας, αλωπεκίας, κεφαλαλγίας και αναιμίας. Ασθενείς ηλικίας 10 έως 18 ετών διέτρεχαν χαμηλότερο κίνδυνο εμφάνισης ξηροδερμίας, έλκους δέρματος, αλωπεκίας, αύξησης βάρους και αναιμίας σε σύγκριση με ενήλικες.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες του τομέα της υγειονομικής περίθαλψης να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο Παράρτημα V.

4.9 Υπερδοσολογία

Οξεία βλεννογονοδερματική τοξικότητα έχει αναφερθεί σε ασθενείς που λαμβάνουν υδροξυκαρβαμίδη σε δόσεις αρκετές φορές μεγαλύτερες από τη θεραπευτική δόση. Έχουν παρατηρηθεί πόνος, ίχρουν ερύθημα, οίδημα στις παλάμες και στις πατούσες που ακολουθείται από απολέπιση του χεριού και του ποδιού, σοβαρή γενικευμένη υπέρχρωση του δέρματος και στοματίτιδα.

Σε ασθενείς με δρεπανοκυτταρικό σύνδρομο, αναφέρθηκε σοβαρή καταστολή του μυελού των οστών, σε μεμονωμένες περιπτώσεις υπερδοσολογίας υδροξυκαρβαμίδης μεταξύ 2 και 10 φορές της συνταγογραφούμενης δόσης (έως και 8,57 φορές της μέγιστης συνιστώμενης δόσης των 35 mg/kg σωμα. βάρους/ημέρα). Συνιστάται να παρακολουθούνται οι εξετάσεις αίματος επί αρκετές εβδομάδες μετά από υπερδοσολογία γιατί ενδέχεται να καθυστερήσει η ανάρρωση.

Η θεραπεία της υπερδοσολογίας περιλαμβάνει πλύση στομάχου, η οποία ακολουθείται από συμπτωματική θεραπεία και έλεγχο της λειτουργίας του μυελού των οστών.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Αντινεοπλασματικοί παράγοντες, άλλοι αντινεοπλασματικοί παράγοντες, κωδικός ATC: L01XX05.

Μηχανισμός δράσης

Όλοι οι μηχανισμοί δράσης της υδροξυκαρβαμίδης δεν έχουν κατανοηθεί απολύτως. Ένας από τους μηχανισμούς είναι η αύξηση των συγκεντρώσεων εμβρυϊκής αιμοσφαιρίνης (HbF) σε ασθενείς με δρεπανοκυτταρικό σύνδρομο. Η HbF παρεμβαίνει στον πολυμερισμό της HbS και έτσι αναστέλλει τη δρεπάνωση του ερυθρού αιμοσφαιρίου και με τη σειρά της μειώνει τα αγγειοαποφρακτικά επεισόδια και την αιμόλυση. Σε όλες τις κλινικές μελέτες, υπήρξε σημαντική αύξηση της HbF σε σχέση με την τιμή αναφοράς μετά τη χρήση υδροξυκαρβαμίδης. Η αυξημένη HbF αυξάνει επίσης την επιβίωση των ερυθρών αιμοσφαιρίων και τα επίπεδα συνολικής αιμοσφαιρίνης και έτσι μειώνει την αναιμία σε αυτούς τους ασθενείς.

Αποδείχθηκε ότι η υδροξυκαρβαμίδη συνδέεται με τη δημιουργία νιτρικού οξειδίου, γεγονός που υποδηλώνει ότι το νιτρικό οξείδιο διεγείρει την παραγωγή της κυκλικής μονοφωσφορικής γουανωσίνης (cGMP), η οποία στη συνέχεια ενεργοποιεί μια πρωτεϊνοκινάση και αυξάνει την παραγωγή της HbF. Άλλες γνωστές φαρμακολογικές επιδράσεις της υδροξυκαρβαμίδης, οι οποίες ενδέχεται να συμβάλλουν στις ωφέλιμες επιδράσεις της στο δρεπανοκυτταρικό σύνδρομο, περιλαμβάνουν μείωση των ουδετεροφίλων, αύξηση του υδατικού περιεχομένου των ερυθροκυττάρων, αυξημένη παραμόρφωση των δρεπανοκυττάρων και αλλοιωμένη συγκόλληση των ερυθρών αιμοσφαιρίων στο ενδοθήλιο.

Επιπλέον, η υδροξυκαρβαμίδη προκαλεί άμεση αναστολή στη σύνθεση του DNA δρώντας ως αναστολέας της ριβονουκλεοτιδικής ρεδουκτάσης, χωρίς να παρεμβαίνει στη σύνθεση του

ριβονουκλειικού οξέος ή των πρωτεϊνών.

Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Εκτός από τη μη συνεπή συσχέτιση ανάμεσα στη μείωση του ποσοστού κρίσεων και στην αύξηση της HbF, η κυτταρομειωτική επίδραση της υδροξυκαρβαμίδης, ιδιαίτερα η μείωση των ουδετεροφίλων, ήταν ο παράγοντας με την ισχυρότερη συσχέτιση με το μειωμένο ποσοστό κρίσεων.

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Σε όλες σχεδόν τις κλινικές μελέτες που διεξάγονται για το δρεπανοκυτταρικό σύνδρομο, η υδροξυκαρβαμίδα μείωσε τη συχνότητα αγγειοαποφρακτικών επεισοδίων κατά 40% έως 80% σε παιδιά και ενήλικες. Η ίδια μείωση παρατηρήθηκε και στον αριθμό των εισαγωγών σε νοσοκομείο και στον αριθμό των ημερών νοσηλείας στις ομάδες ασθενών που υποβλήθηκαν σε θεραπεία. Σε αρκετές μελέτες ήταν επίσης μειωμένη και η ετήσια συχνότητα του οξέος θωρακικού συνδρόμου κατά 25 έως 68% με υδροξυκαρβαμίδα. Το οξύ θωρακικό σύνδρομο είναι μια συχνή, απειλητική για τη ζωή επιπλοκή του δρεπανοκυτταρικού συνδρόμου και χαρακτηρίζεται από πόνο στο θώρακα ή πυρετό ή δύσπνοια με πρόσφατη διήθηση στην ακτινογραφία θώρακα.

Παρατηρήθηκε παρατεταμένη κλινική ωφέλεια σε όσους ασθενείς συνέχισαν τη θεραπεία με υδροξυκαρβαμίδα για περισσότερο από 8 έτη.

Στους 1 906 ασθενείς που συμπεριλαμβάνονται στη μελέτη κούρτης ESCORT HU, μετά από δώδεκα και είκοσι τέσσερις μήνες θεραπείας με υδροξυκαρβαμίδα και σε σύγκριση με την έναρξη, παρατηρήθηκε σημαντική αύξηση του επιπέδου Hb (+1,4 g/dL και 1,5 g/dL) και του ποσοστού HbF (+14,65% και 15%). Παράλληλα, μετά από ένα έτος θεραπείας, υπήρχε σημαντική μείωση στον αριθμό επώδυνων κρίσεων με διάρκεια >48 ωρών (-40% σε παιδιά και -50% σε ενήλικες), επεισοδίων ACS (-68% σε παιδιά και -57% σε ενήλικες) και νοσηλειών (-44% σε παιδιά και -45% σε ενήλικες), ενώ το ποσοστό των ασθενών στους οποίους απαιτήθηκε μετάγγιση αίματος μειώθηκε κατά 50%. Το προφίλ ασφαλείας της υδροξυκαρβαμίδης σε ενήλικες και παιδιά που παρατηρήθηκε στην ESCORT-HU συνάδει με προηγούμενα δημοσιευμένα δεδομένα χωρίς νέο κίνδυνο (Montalembert 2021).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Στη δοκιμή NOHARM (Oroka 2017), παιδιά μέσης ηλικίας 2,2 ετών (από 1 έως 3,99 ετών) τυχαιοποιήθηκαν σε υδροξυκαρβαμίδα (n=104) ή εικονικό φάρμακο (n=104). Η θεραπεία χορηγούνταν μία φορά ημερησίως στα $20 \pm 2,5$ mg/kg για 12 μήνες. Μια σύνθετη κλινική έκβαση που σχετίζεται με τη ΔΑ (επώδυνη αγγειοαποφρακτική κρίση, δακτυλίτιδα, οξύ θωρακικό σύνδρομο, εγκλωβισμός σπλήνα ή μετάγγιση αίματος) ήταν λιγότερο συχνή με την υδροξυουρία (45%) από ό,τι με το εικονικό φάρμακο (69%, p=0,001). Όσον αφορά τον κίνδυνο αυξημένης λοίμωξης σε παιδιά με φαρμακευτικά προκαλούμενη ουδετεροπενία, ήταν σπάνια στην NOHARM και δεν διέφερε μεταξύ της θεραπείας με υδροξυουρία και της θεραπείας με το εικονικό φάρμακο.

Στο τέλος της δοκιμής NOHARM, τα παιδιά εγγράφηκαν στη δοκιμή επέκτασης NOHARM (John 2020) και αντιστοιχίστηκαν τυχαία σε αναλογία 1:1 να λαμβάνουν υδροξυκαρβαμίδα σε σταθερή τυπική δόση (μέση [±SD], 20 ± 5 mg ανά κιλό ανά ημέρα) ή να αυξάνεται κλιμακωτά η υδροξυκαρβαμίδα στη μέγιστη ανεκτή δόση. Τυχαιοποιήθηκαν 187 παιδιά: 94 (ηλικίας $4,6 \pm 1,0$) στην ομάδα σταθερής δόσης ($19,2 \pm 1,8$ mg /kg/d) και 93 (ηλικίας $4,8 \pm 0,9$) στην ομάδα κλιμάκωσης της δόσης ($29,5 \pm 3,6$ mg/kg/d). Μετά από 18 μήνες, στην ομάδα κλιμάκωσης βρέθηκε αύξηση του επιπέδου Hb (+0,3 g/dL) και του ποσοστού HbF (+8%).

Τα κλινικά ανεπιθύμητα συμβάντα οποιουδήποτε βαθμού ήταν σημαντικά πιο συχνά στην ομάδα σταθερής δόσης, συμπεριλαμβανομένων όλων των συμβάντων που σχετίζονται με το δρεπανοκυτταρικό σύνδρομο (245 έναντι 105) και συγκεκριμένων συμβάντων: επώδυνες αγγειοαποφρακτικές κρίσεις (200 έναντι 86) και οξύ θωρακικό σύνδρομο ή πνευμονία (30 έναντι 8). Ο αριθμός των βασικών ιατρικών παρεμβάσεων ήταν επίσης μικρότερος στην ομάδα

κλιμάκωσης της δόσης από ό,τι στην ομάδα σταθερής δόσης, τόσο για τις μεταγγίσεις (34 έναντι 116) όσο και για τις νοσηλείες (19 έναντι 90).

Στα βρέφη με SS/Sb0 ηλικίας 9–23 μηνών, αναφέρθηκε μείωση των επεισοδίων πόνου (-52%, 177 συμβάντα έναντι 375), της δακτυλίτιδας (-80%, 24 έναντι 123), του οξέος θωρακικού συνδρόμου (8 έναντι 27) και των νοσηλειών (-28%, 232 έναντι 324) με την υδροξυκαρβαμίδη (n=96) σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο (n=97) αντίστοιχα στην τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη δοκιμή Baby Hug. Σε 25 ασθενείς που έλαβαν θεραπεία για 1 έτος στην μη ελεγχόμενη ESCORT HU για 1 έτος σε σύγκριση με 1 έτος πριν από τη συμμετοχή (n=25), μείωση των επώδυνων αγγειοαποφρακτικών κρίσεων: -42% και των νοσηλειών -55%. Ο λόγος οφέλους-κινδύνου σε αυτόν τον πληθυσμό και η μακροπρόθεσμη ασφάλεια μένει να επιβεβαιωθούν.

Στην μη ελεγχόμενη κοόρτη ESCORT HU, ένα υποσύνολο 27 παιδιατρικών ασθενών με σοβαρή χρόνια αναιμία που έλαβαν Siklos για 12 μήνες είχαν επίπεδα αιμοσφαιρίνης κάτω των 7 g/dL κατά την έναρξη. Από αυτούς, μόνο 6 (22%) ασθενείς είχαν επίπεδα κάτω των 7 g/dL τον 12ο μήνα. Ενώ υπήρχε η πλειονότητα των ασθενών (56%) που είχαν αλλαγή από την αρχική τιμή ίση με ή περισσότερο από 1 g/dL, λόγω του μεγάλου ποσοστού ελλιπών δεδομένων, πιθανότητας παλινδρόμησης στο μέσο όρο και του γεγονότος ότι δεν μπορούσε να αποκλειστεί ένα αποτέλεσμα μεταγγίσεων, δεν μπορούν να εξαχθούν ισχυρά συμπεράσματα αποτελεσματικότητας από αυτήν την μη ελεγχόμενη μελέτη.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Απορρόφηση

Μετά από του στόματος χορήγηση 20 mg/kg υδροξυκαρβαμίδης, παρατηρείται ταχεία απορρόφηση με τα ανώτατα επίπεδα στο πλάσμα της τάξης περίπου των 30 mg/L να συμβαίνουν μετά από 0,75 και 1,2 ώρες σε παιδιατρικούς και σε ενήλικες ασθενείς με δρεπανοκυτταρικό σύνδρομο, αντίστοιχα. Η συνολική έκθεση έως 24 ώρες μετά τη δόση είναι 124 mg.h/L σε παιδιά και εφήβους και 135 mg.h/L σε ενήλικες ασθενείς. Η από του στόματος βιοδιαθεσιμότητα της υδροξυκαρβαμίδης είναι σχεδόν πλήρης όπως μετράται σε ενδείξεις άλλες πλην του δρεπανοκυτταρικού συνδρόμου.

Κατανομή

Η υδροξυκαρβαμίδη κατανέμεται ταχέως σε όλο το ανθρώπινο σώμα, εισέρχεται στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό, εμφανίζεται στο περιτοναϊκό υγρό και τον ασκίτη και συγκεντρώνεται στα λευκοκύτταρα και στα ερυθροκύτταρα. Ο υπολογιζόμενος όγκος κατανομής της υδροξυκαρβαμίδης προσεγγίζει περίπου το σύνολο του νερού του σώματος. Ο όγκος κατανομής σταθερής κατάστασης που ρυθμίζεται για τη βιοδιαθεσιμότητα είναι 0,57 L/kg σε ασθενείς με δρεπανοκυτταρικό σύνδρομο (που αντιστοιχεί περίπου σε 72 και 90 L σε παιδιά και ενήλικες, αντίστοιχα). Ο βαθμός σύνδεσης της υδροξυκαρβαμίδης σε πρωτεΐνες δεν είναι γνωστός.

Βιομετασχηματισμός

Οι οδοί βιομετασχηματισμού καθώς και οι μεταβολίτες δεν έχουν χαρακτηριστεί απολύτως. Η ουρία είναι ένας μεταβολίτης της υδροξυκαρβαμίδης.

Η υδροξυκαρβαμίδη στα 30, 100 και 300 μM δεν μεταβολίζεται in vitro από τα κυτοχρώματα P450 των μικροσωμάτων του ανθρώπινου ήπατος. Σε συγκεντρώσεις που κυμαίνονται από 10 έως 300 μM, η υδροξυκαρβαμίδη δεν διεγείρει την in vitro δράση της ATPάσης της ανθρώπινης ανασυνδυασμένης γλυκοπρωτεΐνης P (PGP), υποδηλώνοντας ότι η υδροξυκαρβαμίδη δεν αποτελεί υπόστρωμα της PGP. Επομένως, δεν θα πρέπει να αναμένεται αλληλεπίδραση στην περίπτωση ταυτόχρονης χορήγησης με ουσίες που είναι υποστρώματα των κυτοχρωμάτων P450 ή της γλυκοπρωτεΐνης P.

Αποβολή

Σε μια μελέτη επαναλαμβανόμενων δόσεων σε ενήλικες ασθενείς με δρεπανοκυτταρικό σύνδρομο, περίπου 60% της δόσης της υδροξυκαρβαμίδης ανιχνεύτηκε στα ούρα σε σταθερή κατάσταση. Σε ενήλικες η συνολική κάθαρση που ρυθμίστηκε για βιοδιαθεσιμότητα ήταν 9,89 L/ώρα (0,16 L/ώρα/kg) εκ των οποίων 5,64 και 4,25 L/ώρα με νεφρική και μη νεφρική κάθαρση, αντίστοιχα. Η αντίστοιχη αξία για τη συνολική κάθαρση σε παιδιά ήταν 7,25 L/ώρα (0,20 L/ώρα/kg) με 2,91 και 4,34 L/ώρα μέσω των νεφρικών και μη νεφρικών οδών.

Σε ενήλικες με δρεπανοκυτταρικό σύνδρομο, η μέση αθροιστική απέκκριση της υδροξυκαρβαμίδης από τα ούρα ήταν 62% της χορηγούμενης δόσης στις 8 ώρες και επομένως υψηλότερη από ότι σε καρκινοπαθείς (35–40%).

Σε ασθενείς με δρεπανοκυτταρικό σύνδρομο η αποβολή της υδροξυκαρβαμίδης έγινε με ημίσεια ζωή περίπου έξι έως επτά ωρών, δηλαδή μεγαλύτερη από ότι αναφέρεται σε άλλες ενδείξεις.

Γηριατρικοί ασθενείς, φύλο, φυλή

Δεν διατίθενται πληροφορίες σχετικά με τις φαρμακοκινητικές διαφορές λόγω της ηλικίας (εκτός των παιδιατρικών ασθενών), του φύλου ή της φυλής.

Παιδιατρικοί ασθενείς

Σε παιδιατρικούς και ενήλικες ασθενείς με δρεπανοκυτταρικό σύνδρομο, η συστηματική έκθεση στην υδροξυκαρβαμίδα σε σταθερή κατάσταση ήταν παρόμοια όπως με την περιοχή κάτω από την καμπύλη. Τα μέγιστα επίπεδα στο πλάσμα και ο φανερός όγκος κατανομής που σχετιζόταν με το σωματικό βάρος ήταν καλά ανεκτά ανάμεσα στις ηλικιακές ομάδες. Ο χρόνος για την επίτευξη της μέγιστης συγκέντρωσης στο πλάσμα και η ποσοστιαία αναλογία της δόσης που απεκκρίνεται στα ούρα ήταν αυξημένα στα παιδιά σε σύγκριση με τους ενήλικες. Σε παιδιατρικούς ασθενείς, η ημίσεια ζωή ήταν ελαφρώς μεγαλύτερη και η συνολική κάθαρση που σχετιζόταν με το βάρος του σώματος ελαφρώς υψηλότερη από ότι στους ενήλικες ασθενείς (βλ. παράγραφο 4.2).

Νεφρική δυσλειτουργία

Καθώς η απέκκριση από τους νεφρούς είναι οδός αποβολής, θα πρέπει να μελετάται η μείωση της δοσολογίας του Siklos σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία. Σε μια ανοιχτή μελέτη μίας μόνο δόσης σε ενήλικες ασθενείς με δρεπανοκυτταρικό σύνδρομο (YanJHatal, 2005), αποτιμήθηκε η επίδραση της νεφρικής λειτουργίας στις φαρμακοκινητικές ιδιότητες της υδροξυκαρβαμίδης. Ασθενείς με φυσιολογική (κάθαρση κρεατινίνης CrCl > 80 mL/λεπτό), ήπια (CrCl 60 – 80 mL/λεπτό), μέτρια (CrCl 30 - 60 mL/λεπτό), ή σοβαρή (<30 mL/λεπτό) νεφρική δυσλειτουργία έλαβαν υδροξυκαρβαμίδα ως μία μονή δόση των 15 mg/kg σωματικού βάρους χρησιμοποιώντας καψάκια των 200 mg, των 300 mg ή των 400 mg. Σε ασθενείς των οποίων η CrCl ήταν κάτω από 60 mL/λεπτό ή ασθενείς με νεφροπάθεια τελικού σταδίου, η μέση έκθεση στην υδροξυκαρβαμίδα ήταν περίπου κατά 64% υψηλότερη από ότι σε ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία. Όπως αξιολογήθηκε σε μια περαιτέρω μελέτη, σε ασθενείς με CrCl <60 mL/λεπτό η περιοχή κάτω από την καμπύλη ήταν περίπου κατά 51% υψηλότερη από ότι σε ασθενείς με CrCl ≥60 mL/λεπτό, κάτι που υποδηλώνει ότι μείωση της δόσης της υδροξυκαρβαμίδης κατά 50% ενδέχεται να είναι κατάλληλη σε ασθενείς με CrCl ≤ 60 mL/λεπτό. Η αιμοδιύλιση μείωσε την έκθεση στην υδροξυκαρβαμίδα κατά 33% (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.4).

Στους ασθενείς αυτούς συνιστάται στενή παρακολούθηση των αιματολογικών παραμέτρων.

Ηπατική δυσλειτουργία

Δεν υπάρχουν δεδομένα που να υποδηλώνουν ειδική καθοδήγηση για ρύθμιση της δοσολογίας σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία, αλλά, λόγω θεμάτων σχετικών με την ασφάλεια, το Siklos αντενδείκνυται σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (βλ. παράγραφο 4.3). Στους ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία συνιστάται στενή παρακολούθηση των αιματολογικών παραμέτρων.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Σε προκλινικές μελέτες τοξικότητας, οι πιο συχνές επιδράσεις που παρατηρήθηκαν περιλάμβαναν καταστολή του μυελού των οστών, λεμφοειδή ατροφία και εκφυλιστικές αλλοιώσεις στο επιθήλιο του λεπτού και παχέος εντέρου. Καρδιαγγειακές επιδράσεις και αιματολογικές αλλοιώσεις παρατηρήθηκαν σε μερικά είδη. Επίσης, σε αρουραίους εμφανίστηκε ατροφία των όρχεων με μειωμένη σπερματογένεση, ενώ σε σκύλους παρατηρήθηκε αναστρέψιμη σπερματογόνος διακοπή.

Η υδροξυκαρβαμίδα είναι αναμφισβήτητα γονοτοξική σε μια ευρεία κλίμακα συστημάτων ελέγχου.

Δεν έχουν διενεργηθεί μελέτες για την αξιολόγηση ενδεχόμενης καρκινογόνου δράσης της υδροξυκαρβαμίδης. Ωστόσο, η υδροξυκαρβαμίδα θεωρείται ότι είναι καρκινογόνα ουσία μεταξύ διαφορετικών ειδών.

Η υδροξυκαρβαμίδα διαπερνά το φραγμό του πλακούντα και έχει αποδειχθεί ότι έχει έντονη τερατογόνο και εμβρυοτοξική δράση σε μια ευρεία ποικιλία μοντέλων ζώων στη θεραπευτική για τον άνθρωπο δόση ή κάτω από αυτήν. Η τερατογόνος δράση χαρακτηριζόταν από εν μέρει οστεοποιημένα κρανιακά οστά, απουσία των οφθαλμικών κογχών, υδροκέφαλο, δισχιδή στερνίδια, ελλείποντες οσφυϊκούς σπονδύλους. Η εμβρυοτοξικότητα χαρακτηριζόταν από μειωμένη εμβρυϊκή βιωσιμότητα, μειωμένα μεγέθη ζώντων νεογνών και καθυστερήσεις στην ανάπτυξη.

Η υδροξυκαρβαμίδα χορηγούμενη σε άρρενες αρουραίους στα 60 mg/kg σωμα. βάρους/ημέρα (περίπου διπλή από τη συνιστώμενη μέγιστη δόση σε ανθρώπους) προκάλεσε ατροφία των όρχεων, μειωμένη σπερματογένεση και μείωσε κατά πολύ την ικανότητά τους να γονιμοποιούν τους θήλεις αρουραίους.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Φουμαρικό στεατικό νάτριο
Πυριτωμένη μικροκρυσταλλική κυτταρίνη
Βασικό βουτυλιωμένο μεθακρυλικό συμπολυμερές

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

3 έτη.

Σε χρήση

Μη χρησιμοποιούμενα διαιρεμένα δισκία πρέπει να επανατοποθετούνται στο κουτί και πρέπει να χρησιμοποιηθούν εντός τριών μηνών.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Φυλάσσετε σε θερμοκρασία μικρότερη των 30°C.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Φιάλη από πολυαιθυλένιο υψηλής πυκνότητας (HDPE) με πάμα ασφαλείας για παιδιά από πολυπροπυλένιο για τα παιδιά και ξηραντικό μέσο.

Siklos 100 mg επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο

Συσκευασίες των 60,90 ή 120 δισκίων.

Μπορεί να μη κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

Siklos 1 000 mg επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο

Συσκευασία των 30 δισκίων.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

Το Siklos είναι ένα φαρμακευτικό προϊόν το οποίο θα πρέπει να χειρίζεται κανείς με προσοχή. Άτομα που δεν λαμβάνουν το Siklos και ιδιαίτερα έγκυες γυναίκες θα πρέπει να αποφεύγουν να έρχονται σε επαφή με την υδροξυκαρβαμίδη.

Όποιος χειρίζεται το Siklos θα πρέπει να πλένει τα χέρια του πριν και μετά την επαφή με τα δισκία.

Κάθε προϊόν που δεν έχει χρησιμοποιηθεί ή υπόλειμμα πρέπει να απορριφθεί σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

Σε περίπτωση που η συνταγογραφημένη δοσολογία απαιτεί θραύση του δισκίου στα δύο ή στα τέσσερα, αυτό θα πρέπει να γίνεται μακριά από τροφές. Σκόνη που έχει ίσως χυθεί από το διαιρεμένο δισκίο θα πρέπει να σκουπίζεται με ένα ελαφρώς υγρό μαντιλάκι μίας χρήσης, το οποίο στη συνέχεια πρέπει να απορρίπτεται.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Addmedica

37 rue de Caumartin

75009 Paris

Γαλλία

Τηλέφωνο: +33 1 72 69 01 86

Φαξ: +33 1 73 72 94 13

E-mail : question@addmedica.com

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Siklos 100 mg επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο

EU/1/07/397/002

EU/1/07/397/003

EU/1/07/397/004

Siklos 1 000 mg επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο

EU/1/07/397/001

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 29/06/2007

Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 24/04/2017

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στο δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.