

I PRIEDAS
PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Siklos 100 mg plėvele dengta tabletė.
Siklos 1 000 mg plėvele dengta tabletė.

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Siklos 100 mg plėvele dengta tabletė
Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 100 mg hidroksikarbamido.

Siklos 1 000 mg plėvele dengta tabletė
Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 1 000 mg hidroksikarbamido.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Plėvele dengta tabletė (tabletė).

Siklos 100 mg plėvele dengta tabletė
Balkšvos, pailgos plėvele dengtos tabletės, kurių abiejose pusėse įspausta įranta.
Tabletę galima padalyti į dvi lygias dalis. Kiekvienos tabletės dalies vienoje pusėje įspausta „H“.

Siklos 1 000 mg plėvele dengta tabletė
Balkšvos, kapsulės formos plėvele dengtos tabletės su trimis įrantomis kiekvienoje pusėje.
Tabletę galima dalyti į keturias lygias dozes. Ant kiekvieno tabletės ketvirčio vienoje pusėje yra įspausta raidė „T“.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Siklos skirtas pasikartojančių skausmingų kraujagyslių užakimo krizių, įskaitant ūminį krūtinės sindromą, prevencijai suaugusiesiems, paaugliams ir vyresniems kaip 2 metų vaikams, sergantiems simptominiu pjautuvo pavidalo ląstelių sindromu (žr. 5.1 skyrių).

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Gydymą Siklos pradėti gali gydytojas, turintis pjautuvo pavidalo ląstelių sindromu sergančių ligonių gydymo patirtį.

Dozavimas

Suaugusiesiems, paaugliams ir vyresniems kaip 2 metų vaikams

Dozė parenkama pagal paciento kūno masę (KM).

Pradinė hidroksikarbamido dozė yra 15 mg/kg KM, o įprasta paros dozė yra 15–30 mg/kg KM.

Kol paciento organizmas atsako į gydymą klinicine arba hematologine prasme (pvz., jeigu padidėja hemoglobino F (HbF), vidutinis eritrocito tūris (VET), sumažėja neutrofilų kiekis), reikia vartoti tą pačią Siklos dozę.

Jeigu atsako nėra (kartojasi krizės arba krizių dažnis nemažėja), paros dozę galima didinti po 2,5–5 mg/kg KM per parą, skiriant geriausiai tinkantį stiprumą.

Išskirtinėmis sąlygomis ir atidžiai stebint hematologinę būklę galima skirti maksimalią 35 mg/kg KM dozę per parą (žr. 4.4 skyrių).

Jeigu per tris–šešis mėnesius paciento organizmas nereaguoja į maksimalią hidroksikarbamido dozę (35 mg/kg KM per parą), Siklos vartojimą reikia visai nutraukti.

Jeigu kraujo ląstelių skaičiavimai rodo toksinį poveikį kraujui, Siklos vartojimą reikia laikinai nutraukti, kol atsistatys kraujas. Kraujo rodikliai paprastai atsistato per dvi savaites. Po to galima tęsti gydymą mažesne doze. Vėliau Siklos dozę galima padidinti, nuolat stebint hematologinius pokyčius. Dozės, kurią vartojant pasireiškė toksiškumas kraujui, negalima mėginti daugiau kaip du kartus.

Toksiškumą kraujui rodo šie kraujo tyrimų rezultatai:

Neutrofilai	< 1 500/mm ³
Trombocitai	< 80 000/mm ³
Hemoglobinas	< 4,5 g/dl
Retikulocitai	< 80 000/mm ³ , jei hemoglobino koncentracija < 9 g/dl

Turima ilgalaikių duomenų apie tęstinį hidroksikarbamido skyrimą pjautuvo pavidalo ląstelių sindromu sergantiems vaikams ir paaugliams; vaikai ir paaugliai toliau buvo stebėti 12 metų, o suaugusieji ilgiau kaip 13 metų. Šiuo metu nežinoma, kaip ilgai pacientus reiktų gydyti Siklos. Gydymo trukmę nustato vaistinius preparatus skiriantis gydytojas, atsižvelgdamas į klinikinę ir hematologinę kiekvieno paciento būklę.

Ypatingos populiacijos

Jaunesniems kaip 2 metų vaikams

Hidroksikarbamido saugumas ir veiksmingumas vaikams nuo gimimo iki 2 metų dar neištirti. Riboti duomenys rodo, kad vartojant 20 mg/kg kūno svorio per parą dozę, sumažėjo skausmingų krizių skaičius ir tokią dozę saugu vartoti jaunesniems kaip 2 metų vaikams, tačiau ilgalaikio gydymo saugumas dar neištirtas. Todėl rekomendacijų dėl dozavimo pateikti negalima.

Inkstų veiklos sutrikimai

Kadangi pagrindinis eliminacijos būdas yra išskyrimas per inkstus, pacientams, kurių sutrikusi inkstų veikla, skirtina mažesnė Siklos dozė. Pacientams, kurių kreatinino klirensas ≤ 60 ml/min pirminę Siklos dozę reikia sumažinti 50%. Būtina atidžiai stebėti šių pacientų hematologinius parametrus. Pacientams, turintiems sunkių inkstų funkcijos sutrikimų (kreatinino klirensas <30 ml/min) (žr. 4.3, 4.4 ir 5.2 skyrius), Siklos vartoti negalima.

Kepenų veiklos sutrikimai

Nėra duomenų, kuriais remiantis reiktų koreguoti vaistinio preparato dozę pacientams, kurių sutrikusi kepenų veikla. Būtina atidžiai stebėti šių pacientų kraujo parametrus. Saugumo sumetimais Siklos negalima skirti pacientams, kurių kepenų funkcija stipriai sutrikusi (žr. 4.3 ir 4.4 skyrius).

Vartojimo metodas

Priklausomai nuo individualiai paskirtos dozės, tabletė, tabletės pusės arba ketvirčiai geriama kartą per parą, geriausiai ryte prieš pusryčius, jei reikia, užgeriant stikline vandens ar užkandant nedideliu kiekiu maisto.

Pacientams, negalintiems nuryti tablečių, jas, įdėjus į arbatinį šaukštelį, **prieš pat vartojimą** galima ištirpdyti nedideliame kiekyje vandens. Įlašinus sirupo arba sumaišius su maistu galima nustelbti galimą kartumą.

4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai pagalbinei medžiagai.
Sunkus kepenų (Child-Pugh C klasė).

Sunkus inkstų nepakankamumas (kreatinino klirensas < 30 ml/min).
Toksinis kaulų čiulpu slopinimas, kaip aprašyta 4.2 skyriuje.

Žindymas (žr. 4.6 skyrių).

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Kaulų čiulpų slopinimas

Siklos vartojančius pacientus būtina atidžiai stebėti. Prieš pradėdant gydymą ir vėliau periodiškai gydymo metu reikia iširti paciento hematologinę būklę bei inkstų ir kepenų funkciją. Gydymo Siklos metu kraujo ląstelių kiekį reikia nustatyti kartą per mėnesį gydymo pradžioje (pvz., per pirmuosius du mėnesius) ir jei paciento paros hidroksikarbamido dozė yra iki 35 mg/kg KM. Pacientus, kurių būklė vartojant mažesnes dozes stabili, reikia tirti kas du mėnesius.

Pasireiškus stipriam kaulų čiulpų funkcijos slopinimui, gydymą Siklos reikia nutraukti. Paprastai dažniausias hematologinio slopinimo požymis yra neutropenija. Rečiau pasireiškia trombocitopenija ir anemija, be to, šios būklės retai būna prieš tai nepasireiškus neutropenijai. Nutraukus gydymą, mielosupresija paprastai greitai praeina. Po to galima tęsti gydymą skiriant kiek mažesnes Siklos dozes (žr. 4.2 skyrių).

Inkstų ir kepenų funkcijos sutrikimas

Pacientams, sergantiems lengvu arba vidutinio sunkumo inkstų nepakankamumu, Siklos reikia vartoti atsargiai (žr. 4.2 skyrių).

Kadangi duomenys apie pacientus, sergančius lengvu arba vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimu, yra riboti, Siklos tokiems pacientams reikia skirti atsargiai (žr. 4.2 skyrių).

Kojų opos ir toksinis poveikis odai ir kraujagyslėms

Pacientams, turintiems blauzdų opų, Siklos reikia skirti atsargiai. Blauzdų opos yra dažna pjautuvo pavidalo ląstelių sindromo komplikacija, tačiau yra pranešimų apie jų atsiradimą ir vartojant hidroksikarbamidą. Hidroksikarbamidą gydomiems pacientams, sergantiems kaulų čiulpų proliferacijos ligomis, pasireiškė toksinis poveikis odai ir kraujagyslėms, įskaitant kraujagyslių išopėjimą ir gangreną. Toks toksinis poveikis kraujagyslėms dažniausiai pasireiškė pacientams, kurie anksčiau ar gydymo metu vartojo interferoną. Dėl potencialiai pavojingų klinikinių odos ir kraujagyslių išopėjimo padarinių, kuriuos patyrė kaulų čiulpų proliferacijos ligomis sergantys pacientai, išsivysčius odos ir kraujagyslių opoms hidroksikarbamido vartojimą reikia nutraukti ir (arba) sumažinti jo dozę. Retais atvejais opas sukėlė leukocitoklastinis vaskulitas.

Makrocitozė

Hidroksikarbamidas sukelia makrocitozę, galinčią užmaskuoti pirminį folio rūgšties ir vitamino B₁₂ deficitą. Pacientams rekomenduojama profilaktiškai skirti folio rūgšties.

Kancerogeniškumas

Įrodyta, kad hidroksikarbamidas turi genotoksinį poveikį daugeliui testuotų sistemų. Manoma, kad hidroksikarbamidas turi kancerogeninį poveikį įvairioms rūšims. Pacientams, kuriems ilgą laiką hidroksikarbamidą buvo gydytos kaulų čiulpų proliferacijos ligos, pasireiškė antrinė leukemija. Nežinoma, ar leukaemogeninis išsivystymas yra antrinis hidroksikarbamido vartojimo padarinys, ar tai susiję su paciento pagrindine liga. Yra pranešimų apie odos vėžį, išsivysčiusi ilgą laiką hidroksikarbamidą vartojusiems pacientams.

Saugus skyrimas ir stebėjimas

Pacientai ir (arba) tėvai ar teisėti globėjai turi sugebėti laikytis vaistinio preparato vartojimo, pacientų stebėjimo ir priežiūros nuorodų.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Specifinių hidroksikarbamido sąveikos tyrimų neatlikta.

Pranešta apie gyvybei pavojingą pankreatitą ir toksinį poveikį kepenims bei sunkią periferinę neuropatiją, išsivysčiusius ŽIV infekuotiems pacientams, kuriems hidroksikarbamidas buvo skiriamas su pirmosios kartos antiretrovirusiniais vaistiniais preparatais, ypač didanozinu su stavudinu. Pacientams, gydytiems hidroksikarbamidu su didanozinu, stavudinu ir indinaviru maždaug 100/mm³ sumažėjo CD4 ląstelių mediana.

Hidroksikarbamidą vartojant kartu su kitais kaulų čiulpus slopinančiais vaistiniais preparatais ar radioterapija gali padidėti kaulų čiulpų slopinamasis poveikis, sutrikti virškinimo traktas arba išsivystyti mukozitas. Hidroksikarbamidas gali sustiprinti radioterapijos sukeltą eritemą.

Hidroksikarbamidą skiriant kartu su gyvų virusų vakcina gali sustiprėti vakcinos viruso replikacija ir (arba) vakcinos viruso sukeliamas nepageidaujamas poveikis, nes hidroksikarbamido terapija gali slopinti natūralius organizmo apsaugos mechanizmus. Hidroksikarbamidą vartojančius pacientus skiepijant gyvų virusų vakcina gali išsivystyti sunkios infekcijos. Iš esmės gali sumažėti pacientų antikūnų atsakas vakcinoms. Skiepyti gyvų virusų vakcinomis pacientus, vartojančius Siklos, galima tik jeigu nauda aiškiai didesnė už galimą pavojų.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Vaisingos moterys/Vyrų ir moterų kontracepcija

Vaisingo amžiaus moterims, vartojančioms hidroksikarbamidą, reikia patarti vengti nėštumo ir nedelsiant informuoti gydantįjį gydytoją, jeigu gydymo metu pastotų.

Vaisingoms moterims primygtinai patartina naudoti veiksmingą kontracepcijos būdą.

Hidroksikarbamidą vartojantys pacientai (vyrai ir moterys) gydymą vaistiniu preparatu turi nutraukti 3–6 mėnesius prieš planuojamą pastojimą, jeigu tai įmanoma. Būtina individualiai kiekvienai pacientei įvertinti rizikos ir naudos santykį, atsižvelgiant į galimą gydymo hidroksikarbamidu pavojų ir galimybę pereiti prie kraujo perpylimo metodo.

Nėštumas

Su gyvūnais atlikti tyrimai parodė toksinį poveikį reprodukcijai (žr. 5.3 skyrių). Hidroksikarbamidą vartojančius pacientus reikia perspėti apie riziką vaisiui.

Duomenų apie hidroksikarbamido vartojimą nėštumo metu nepakanka. Siklos nerekomenduojama vartoti nėštumo metu.

Jei pacientė įtaria, kad pastoję, jai būtina nurodyti nedelsiant kreiptis į gydytoją.

Žindymas

Hidroksikarbamido patenka į motinos pieną. Kadangi žindomam kūdikiui vaistinis preparatas gali sukelti sunkų nepageidaujimą poveikį, Siklos vartojimo metu žindymą būtina nutraukti.

Vaisingumas

Gydymas gali paveikti vyrų vaisingumą. Labai dažnai vyrams buvo stebima grįžtamoji oligospermija ir azospermija, nors šie sutrikimai būdingi ir pagrindinei ligai. Sumažėjęs vaisingumas buvo pastebėtas žiurkių patinams (žr. 5.3 skyrių).

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Siklos gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus veikia silpnai. Įtarus, kad gali pasireikšti svaigulys, pacientams būtina patarti nevairuoti ir nevaldyti mechanizmų Siklos vartojimo metu.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo duomenų santrauka

Hidroksikarbamido saugumas sergantiems pjautuvinių ląstelių sindromu buvo nustatytas atlikus klinikinius tyrimus ir patvirtintas ilgalaikiais kohortiniais tyrimais, kuriuose dalyvavo iki 1 903 suaugusiųjų ir vaikų, vyresnių nei 2 metai.

Daugiausia pranešimų gauta apie kaulų čiulpų slopinimą su neutropenija, tai dažniausiai pasireiškiantis nepageidaujamas poveikis. Kaulų čiulpų slopinimas yra toksinis hidroksikarbamido poveikis, kuriam pasireiškus reikia mažinti dozę. Mažiau kaip 10% pacientų paprastai pasireiškia laikinas toksinis poveikis, kol nepasiekiamas maksimali toleruojama dozė; tuo tarpu vartojant maksimalią toleruojamą dozę daugiau kaip 50% pacientų gali patirti grįžtamąjį kaulų čiulpų slopinimą. Šios nepageidaujamos reakcijos tikėtinos remiantis hidroksikarbamido farmakologinėmis savybėmis. Nepageidaujamą poveikį galima sumažinti laipsniškai titruojant dozę (žr. 4.2 skyrių).

Klinikiniai duomenys, gauti tiriant pjautuvo pavidalo ląstelių sindromu sergančius pacientus, neparodė nepageidaujamų hidroksikarbamido reakcijų, susijusių su kepenų arba inkstų funkcija.

Nepageidaujamų reakcijų santrauka lentelėje

Nepageidaujami poveikiai, kurie bent gali būti sietini su gydymu, pateikti toliau pagal organų sistemų klases ir absoliutųjį pasireiškimo dažnį. Pagal pasireiškimo dažnį poveikiai skirstomi į labai dažnus (> 1/10), dažnus (> 1/100, < 1/10), nedažnus (> 1/1 000, < 1/100), retus (> 1/10 000, < 1/1 000), labai retus (< 1/10 000) ir nežinomus (negali būti apskaičiuoti pagal turimus duomenis). Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamas poveikis pateikiamas mažėjančio sunkumo tvarka :

<i>Gerybiniai, piktybiniai ir nepatikslinti navikai:</i>	
Dažnis nežinomas:	Leukemija ir senyviems pacientams odos vėžys
<i>Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai</i>	
Labai dažni:	Kaulų čiulpų slopinimas ¹ , įskaitant neutropeniją (< 1.5 x 10 ⁹ /l), retikulopenija (< 80 x 10 ⁹ /l), makrocitozė ²
Dažni:	Trombocitopenija (< 80 x 10 ⁹ /l), anemija (hemoglobinas < 4,5 g/dl) ³
<i>Nervų sistemos sutrikimai</i>	
Dažni:	Galvos skausmas
Nedažni:	Svaigulys
<i>Kraujagyslių sutrikimai:</i>	
Dažnis nežinomas:	Kraujavimas
<i>Virškinimo trakto sutrikimai</i>	
Nedažni:	Pykinimas
Dažnis nežinomas:	Virškinimo trakto sutrikimai, vėmimas, virškinimo trakto opa, sunki hipomagnezemia
<i>Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai</i>	
Reti:	Kepenų fermentų aktyvumo padidėjimas
<i>Odos ir poodinio audinio sutrikimai</i>	
Dažni	Odos reakcijos (pvz., burnos ertmės, nagų ir odos pigmentacija) bei burnos mukozitas.
Nedažni:	Bėrimas, juoda nagų pigmentacija, alopecija
Reti:	Blauzdų opos
Labai reta :	Sisteminė ir odos raudonoji vilkligė
Dažnis nežinomas:	Odos išsausėjimas
<i>Lytinės sistemos ir krūties sutrikimai</i>	
Labai dažni :	Oligospermija, azospermija ⁴
Dažnis nežinomas:	Amenorėja
<i>Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai:</i>	
Dažnis nežinomas:	Karščiavimas
<i>Tyrimai:</i>	
Dažnis nežinomas:	Kūno masės padidėjimas ⁵

¹ Kraujo rodikliai paprastai atsistato nustojus vartoti hidroksikarbamidą per dvi savaites.

² Hidroksikarbamido sukeliama makrocitozė nepriklauso nuo vitamino B₁₂ arba folio rūgšties.

³ Dažniausiai užsikrėtus parvovirusu arba dėl blužnies arba kepenų sekvestracijos, inkstų funkcijos sutrikimo.

⁴ Oligospermija ir azospermija paprastai yra praeinančioji, tačiau į tai būtina atsižvelgti, jei pacientas planuoja tapti tėvu (žr. 5.3 skyrių). Šie sutrikimai susiję ir su pagrindine liga.

⁵ Tai gali būti pagerėjusios bendrosios būklės išdava.

Vaikų populiacija

Vaikų nepageidaujamų reakcijų dažnis, tipas ir sunkumas iš esmės yra panašus į suaugusiųjų. Vieno stebimojo tyrimo, kuris buvo atliekamas ištiriant daugelį „Siklos®“ („Escort HU“) vaistinių preparatų vartojusių pacientų (n = 1 906), sergančių pjautuvine anemija, duomenys, sukaupti po vaistinio preparato pateikimo į rinką, parodė, kad nuo 2 iki 10 metų pacientams buvo didesnė neutropenijos rizika ir mažesnė sausos odos, alopecijos, galvos skausmo ir anemijos rizika. 10-18 metų pacientams buvo mažesnė odos sausumo, odos opų, alopecijos, svorio padidėjimo ir anemijos rizika, palyginti su suaugusiaisiais.

Pranešimas apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas

Svarbu pranešti apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas naudodamiesi V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

4.9 Perdozavimas

Pacientams, vartojusiems kelis kartus didesnes už terapines hidroksikarbamido dozes, pasireiškė ūmus toksinis poveikis odai ir gleivinei. Nustatyta delnų ir padų skausmingumo, violetinės eritemos, edemos atvejų, po kurių sekė rankų ir kojų odos sluoksniavimasis, sunki bendroji odos hiperpigmentacija ir stomatitas.

Pjautuvo pavidalo ląstelių sindromu sergantiems pacientams, kai hidroksikarbamidą buvo perdozuota nuo 2 iki 10 kartų (iki 8,57 kartų didesnes už maksimalią rekomenduojamą 35 mg/kg KM dozę per parą), atskirais atvejais pasireiškė sunkus kaulų čiulpų slopinimas. Pavartojus per daug vaistinio preparato, patartina kelias savaites stebėti kraujo kūnelių kiekį, nes jis atsistatyti gali vėliau.

Perdozavus išplaunamas skrandis, po to taikomas simptominis gydymas ir stebima kaulų čiulpų veikla.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – antinavikiniai vaistiniai preparatai, kiti antinavikiniai vaistiniai preparatai, ATC kodas – L01XX05.

Veikimo mechanizmas

Visas hidroksikarbamido veikimo mechanizmas nėra tiksliai nustatytas. Vienas iš hidroksikarbamido mechanizmų yra embrioninio hemoglobino (angl. *foetal haemoglobin*, HbF) koncentracijos padidėjimas pjautuvo pavidalo ląstelių sindromu sergantiems pacientams. HbF veikia pjautuvinio hemoglobino (angl. *sickle haemoglobin*, HbS) polimerizaciją ir taip stabdo raudonųjų kraujo kūnelių virtimą pjautuviniais ir tuo pačiu sumažina vazokliuziją ir hemolizę. Visuose klinikiniuose tyrimuose nustatyta, kad vartojant hidroksikarbamidą, reikšmingai padidėjo HbF kiekis, lyginant su pradiniais duomenimis. Padidėjęs HbF taip pat padidina raudonųjų kraujo kūnelių gyvybingumą ir bendrą hemoglobino kiekį ir taip sumažina anemiją šiems pacientams.

Nustatyta, kad hidroksikarbamidas dalyvauja susidarant azoto oksidui, todėl galima manyti, kad azoto oksidas skatina ciklinio guanozinmonofosfato (cGMP) gamybą, o šis savo ruožtu suaktyvina proteinkinazę ir padidina HbF gamybą. Kiti žinomi hidroksikarbamido farmakologiniai poveikiai, galintys turėti teigiamą poveikį gydant pjautuvo pavidalo ląstelių sindromą, yra neutrofilų kiekio mažinimas, vandens kiekio raudonuosiuose kraujo kūneliuose didinimas, pjautuvo pavidalo ląstelių sugėbėjimo deformuotis didinimas ir raudonųjų kraujo kūnelių adhezijos prie endotelio pakeitimas.

Be to, hidroksikarbamidas, veikdamas kaip ribonukleotido reduktazės inhibitorius, iškart slopina DNR sintezę, tačiau neturi poveikio ribonukleino rūgšties arba baltymo sintezei.

Farmakodinaminis poveikis

Be nepastovios krizių dažnio sumažėjimo koreliacijos su HbF kiekiu padidėjimu, labiausiai susijęs su krizių dažnio sumažėjimu veiksnys yra hidroksikarbamido sukeltas ląstelių, ypač neutrofilų, kiekio mažinimas.

Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

Beveik visuose pjautuvo pavidalo ląstelių sindromo klinikiniuose tyrimuose hidroksikarbamidas sumažino kraujagyslių užkimo epizodų skaičių vaikams ir suaugusiems 40–80%. Taip pat vaistinį preparatą vartojusios grupės pacientai rečiau patekdavo į ligoninę ir mažiau dienų praleisdavo ligoninėje. Kelių tyrimų metu buvo nustatyta, kad hidroksikarbamido grupėje 25–68% sumažėja ūmaus krūtinės sindromo atveju per metus. Ūmus krūtinės sindromas yra dažna gyvybei pavojinga pjautuvo pavidalo ląstelių sindromo komplikacija, kuriai būdingas skausmas krūtinės srityje arba karščiavimas bei dusulys, o krūtinės rentgenogramoje matoma nauja infiltracija. Pacientams, vartojusiems hidroksikarbamidą ilgiau kaip 8 metus, klinikinė vaistinio preparato nauda išliko pastovi.

ESCORT HU kohortos tyrime, kuriame dalyvavo 1 906 pacientai, po dvylika ir dvidešimt keturis mėnesius trukusio gydymo hidroksikarbamidu, palyginti su pradiniu vertinimu, pastebėtas reikšmingas hemoglobino (Hb) kiekio ir fetalinio hemoglobino (HbF) procentinės dalies padidėjimas atitinkamai +1,4 g/dl ir 1,5 g/dl bei +14,65 % ir 15 %. Panašiai, po vienerius metus trukusio gydymo pastebėtas reikšmingas skausmingų krizių, trunkančių > 48 val., skaičiaus sumažėjimas (-40 % vaikams ir -50 % suaugusiesiems), ūminio krūtinės sindromo (ACS) epizodų skaičiaus (-68 % vaikams ir -57 % suaugusiesiems) bei gydymo ligoninėje atvejų skaičiaus (-44 % vaikams ir -45 % suaugusiesiems) sumažėjimas, o pacientų, kuriems reikėjo kraujo perpylimo, procentinė dalis sumažėjo 50 %. ESCORT-HU tyrime suaugusiesiems ir vaikams stebėtos hidroksikarbamido saugumo savybės atitiko anksčiau skelbtus duomenis, naujos rizikos nenustatyta (Montalembert 2021 m.).

Vaikų populiacija

NOHARM tyrime (Opoka 2017 m.) vidutinio 2,2 metų amžiaus vaikams (nuo 1 iki 3,99 metų amžiaus) atsitiktinai buvo paskirta vartoti hidroksikarbamido (n = 104) arba placebo (n = 104). Gydymas vieną kartą per dieną skiriant $20 \pm 2,5$ mg/kg truko 12 mėnesių. Kompleksinis su pjautuvinių ląstelių liga (PLL) susijęs klinikinis rezultatas (skausminga kraujagyslių užkimšimo sukelta krizė, daktilitas, ūminis krūtinės sindromas, blužnies sekvestracija ar kraujo perpylimas) hidroksikarbamidą vartojusiems pacientams pasireiškė rečiau (45 %), nei vartojusiems placebo (69 %, p = 0,001). Vertinant infekcijos rizikos padidėjimą vaikams, kuriems pasireiškė vaistų sukelta neutropenija, NOHARM tyrime ji registruota retai ir hidroksikarbamidą bei placebo vartojusių vaikų grupėse nesiskyrė.

Pasibaigus NOHARM tyrimui vaikai buvo įtraukti į NOHARM tyrimo tęsinį (John 2020 m.), jiems atsitiktinės atrankos būdu santykiu 1:1 buvo paskirta vartoti pastovią hidroksikarbamido standartinę dozę (vidutinė [\pm SN], 20 ± 5 mg/kg kilogramui kūno svorio per parą) arba padidinti hidroksikarbamido dozę iki didžiausios toleruojamos dozės. Atsitiktinai atrinkti 187 vaikai: 94 (amžius $4,6 \pm 1,0$) į pastovios dozės grupę ($19,2 \pm 1,8$ mg/kg/parai) ir 93 (amžius $4,8 \pm 0,9$) į dozės didinimo grupę ($29,5 \pm 3,6$ mg/kg/parai). Po 18 mėnesių dozės didinimo grupėje pastebėtas hemoglobino (Hb) ir fetalinio hemoglobino (HbF) kiekio padidėjimas (atitinkamai + 0.3 g/dl ir + 8 %).

Bet kurio sunkumo laipsnio nepageidaujamas poveikis dažniau registruotas pastovios dozės grupėje, įskaitant visus su pjautuvinėmis ląstelėmis susijusius įvykius (245 palyginti su 105) ir specifinius įvykius: su kraujagyslių užsikimšimu susijusio skausmo krizę (200 palyginti su 86) ir ūminį krūtinės sindromą ar pneumoniją (30 palyginti su 8). Pagrindinių medicininių intervencijų dozės didinimo grupėje, palyginti su pastovios dozės grupe, taip pat atlikta mažiau, įskaitant transfuzijas (34 palyginti su 116) bei gydymo ligoninėje atvejus (19 palyginti su 90).

Atsitiktinių imčių kontroliuojamame „Baby Hug“ tyrime 9-23 mėnesių amžiaus vaikams, kuriems nustatytas SS/Sb0, vartojusiems hidroksikarbamidą (n = 96), palyginti su vartojusiais placebo (n = 97), pastebėtas skausmo epizodų sumažėjimas (-52 %, 177 įvykiai palyginti su 375), daktilito (-80 %, 24 palyginti su 123), ūminio krūtinės sindromo (8 palyginti su 27) bei gydymo ligoninėje atvejų skaičiaus (-28 %, 232 palyginti su 324) sumažėjimas. 25 pacientams, kurie 1 metus buvo gydyti dalyvaudami nekontroliuojamame ESCORT HU tyrime, palyginti su 1 metų laikotarpiu iki įtraukimo į tyrimą (n = 25), užregistruotas kraujagyslių užsikimšimo sukeltų krizių sumažėjimas: -42 % bei gydymo ligoninėje atvejų sumažėjimas -55 %.

Šioje populiacijoje būtina nustatyti naudos ir rizikos santykį bei ilgalaikį saugumą.

Nekontroliuojamoje kohortoje ESCORT HU sunkia lėtine anemija sergančių 27 pacientų vaikų, 12 mėnesių gydytų Siklos preparatu, pogrupyje pradinio hemoglobino kiekio vertinimo rezultatas buvo 7 g/dl. Iš jų tik 6 (22 %) pacientų hemoglobino koncentracija 12 mėnesių buvo mažesnė nei 7 g/dl. Nors dauguma pacientų (56 %) koncentracijos lygis pakito lyginant su pradiniu lygiu arba viršijo 1 g/dl, dėl didelės trūkstančių duomenų dalies ir koncentracijos lygio nukritimo iki žemo ir transfuzijos poveikio galimybių, iš šio nekontroliuojamo tyrimo negalima padaryti patikimų išvadų apie veiksmingumą.

5.2 Farmakokinetinės savybės

Absorbcija

Išgėrus 20 mg/kg hidroksikarbamido, stebima staigi absorbcija, o maksimalus kiekis plazmoje (apie 30 mg/l) aptinkamas po 0,75 val. vaikų ir po 1,2 h suaugusių pacientų, sergančių pjautuvo pavidalo ląstelių sindromu, organizme. Bendroji ekspozicija praėjus iki 24 h po dozės suvartojimo yra 124 mg.h/l vaikų bei paauglių ir 135 mg.h/l suaugusių pacientų organizme. Kaip nustatyta geriamąjį hidroksikarbamidą skiriant kitoms indikacijoms (ne pjautuvo pavidalo ląstelių sindromui gydyti), jis biologiškai pasisavinamas beveik pilnai.

Pasiskirstymas

Hidroksikarbamidas greitai pasiskirto po visą žmogaus organizmą, patenka į galvos ir nugaros smegenų skystį, aptinkamas pilvaplėvės skystyje ir aflogistiniame skystyje pilvaplėvės ertmėje bei koncentruojasi leukocituose ir eritrocituose. Nustatyta, kad hidroksikarbamidas pasiskirsto praktiškai visuose žmogaus organizmo skysčiuose.

Pasiskirstymo apimtis nusistovėjus pastoviai koncentracijai pagal biologinį pasisavinimą yra 0,57 l/kg pacientams, sergantiems pjautuvo pavidalo ląstelių sindromu (maždaug 72 l vaikams ir 90 l suaugusiems). Hidroksikarbamido savybė surišti baltymus nežinoma.

Biotransformacija

Biotransformacijos būdai ir susidarantys metabolitai nėra pilnai ištirti. Vienas iš hidroksikarbamido metabolitų yra urėja.

In vitro sąlygomis hidroksikarbamido 30, 100 ir 300 μM koncentracijų žmogaus kepenų mikrosomų citochromas P450 nemetabolizuoja. Kai koncentracijos siekia 10–300 μM, hidroksikarbamidas *in vitro* neskatina rekombinantinio žmogaus P glikoproteino (PGP) ATPazės aktyvumo, tai reiškia, hidroksikarbamidas nėra PGP substratas. Tad sąveika su kartu vartojamais preparatais, kurie yra citochromų P450 arba P-glikoproteino substratai, nėra tikėtina.

Eliminacija

Pakartotinos dozės skyrimo tyrime, kuriame dalyvavo pjautuvo pavidalo ląstelių sindromu sergantys suaugusieji, nusistovėjus pastoviai koncentracijai maždaug 60% hidroksikarbamido aptikta šlapime. Suaugusiems bendrasis klirensas, nustatytas pagal biologinį pasisavinimą, buvo 9,89 l/val. (0,16 l/h/kg), tai yra, 5,64 l/h pasišalina per inkstus, o 4,25 l/h ne per inkstus. Atitinkamai bendrasis klirensas vaikams buvo 7,25 l/h (0,20 l/h/kg), tai yra, 2,91 l/h pasišalina per inkstus, o 4,34 l/h ne per inkstus.

Pjautuvo pavidalo ląstelių sindromu sergantiems suaugusiems, per 8 valandas po dozės suvartojimo per inkstus išsiskyrė 62% hidroksikarbamido, tai yra daugiau, negu vėžiu sergantiems pacientams (35–40%). Pjautuvo pavidalo ląstelių sindromu sergantiems pacientams hidroksikarbamido pusinės eliminacijos trukmė buvo maždaug šešios-septynios valandos; tai yra ilgiau, negu vaistinių preparatą skiriant kitoms indikacijoms.

Senyvas amžius, lytis, rasė

Apie farmakokinetikos pokyčius priklausomai nuo amžiaus (išskyrus vaikus), lyties arba rasės informacijos nėra.

Vaikai

Pjautuvo pavidalo ląstelių sindromu sergančių vaikų ir suaugusiųjų sisteminė hidroksikarbamido ekspozicija nusistovėjus pastoviai koncentracijai pagal sritį po kreive buvo panaši. Maksimalus kiekis plazmoje ir aptinkama pasiskirstymo apimtis priklausomai nuo kūno masės įvairiose amžiaus grupėse buvo panaši. Lyginant su suaugusiaisiais, vaikų organizme maksimali koncentracija plazmoje buvo pasiekama vėliau ir mažesnė dozės dalis išsiskirdavo su šlapimu. Vaikams, lyginant su suaugusiaisiais, pusinės eliminacijos trukmė buvo šiek tiek didesnė ir bendrasis klirensas pagal kūno masę šiek tiek didesnis (žr. 4.2 skyrių).

Inkstų veiklos sutrikimai

Kadangi pagrindinis eliminacijos būdas yra išskyrimas per inkstus, pacientams, kurių sutrikusi inkstų veikla, skirtina mažesnė Siklos dozė. Atvirame vienos dozės skyrimo tyrime, kuriame dalyvavo pjautuvo pavidalo ląstelių sindromu sergantys suaugusieji (*Yan JH ir kt., 2005*), buvo vertinama inkstų funkcijos įtaka hidroksikarbamido farmakokinetikai. Pacientai, kurių inkstų veikla normali (kreatinino klirensas CrCl > 80 ml/min), nežymiai sutrikusi (CrCl 60–80 ml/min), vidutiniškai sutrikusi (CrCl 30–

60 ml/min) arba sunkiai sutrikusi (<30 ml/min), vartojo vieną 15 mg/kg KM hidroksikarbamido dozę 200 mg, 300 mg arba 400 mg kapsulėmis. Pacientų, kurių CrCl mažesnis kaip 60 ml/min arba pacientų, sergančių paskutinės stadijos inkstų liga, vidutinė hidroksikarbamido ekspozicija buvo maždaug 64% didesnė negu pacientų, kurių inkstų funkcija normali. Kaip nustatyta kitame tyrime, pacientų, kurių CrCl<60 ml/min sritis po kreive buvo maždaug 51% aukštesnė, negu pacientų, kurių CrCl≥60 ml/min; tai reiškia, kad pacientams, kurių CrCl≤60 ml/min būtų pravartu sumažinti hidroksikarbamido dozę 50%. Hemodializė hidroksikarbamido ekspoziciją sumažino 33% (žr. 4.2 ir 4.4 skyrius).

Būtina atidžiai stebėti šių pacientų kraujo parametrus.

Kepenų veiklos sutrikimai

Nėra duomenų, kuriais remiantis reiktų koreguoti vaistinio preparato dozę pacientams, kurių sutrikusi kepenų veikla, tačiau saugumo sumetimais pacientams, sergantiems sunkiu kepenų nepakankamumu, Siklos skirti negalima (žr. 4.3 skyrių). Būtina atidžiai stebėti pacientų, kurių sutrikusi kepenų veikla, kraujo parametrus.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Ikiklinikinių toksiškumo tyrimų metu dažniausiai nustatytas šis poveikis: kaulų čiulpų slopinimas, limfinio audinio atrofija ir plonųjų ir storųjų žarnų epitelio degeneraciniai pokyčiai. Tam tikroms rūšims nustatytas poveikis širdžiai ir kraujagyslėms bei hematologiniai pokyčiai. Be to, žiurkių patinams pasireiškė sėklidžių atrofija ir spermatogenezės sumažėjimas, o šunims – grįžtamasis spermatogenezės nebuvimas.

Įrodyta, kad hidroksikarbamidas turi genotoksinį poveikį daugeliui testuotų sistemų.

Įprastinių ilgalaikių tyrimų hidroksikarbamido kancerogeniniam potencialui įvertinti neatlikta. Tačiau manoma, kad hidroksikarbamidas turi kancerogeninį poveikį įvairioms gyvūnų rūšims.

Hidroksikarbamidas pereina per placentos barjerą; nustatyta, kad jis turi teratogeninį poveikį ir yra toksiškas embrionui daugelyje gyvūnų modelių, vartojant dozes, lygias žmogaus terapinei dozei arba mažesnes už ją. Teratogeninis poveikis pasireiškė daliniu kaukolės kaulų sukaulėjimu, akiduobių nebuvimu, galvos smegenų vandene, dvipusiu daliniu krūtinkaulio segmento sukaulėjimu, juosmeninių slankstelių trūkumu. Toksinis poveikis embrionui pasireiškė vaisiaus gyvybingumo sumažėjimu, sumažėjusių gyvų jauniklių vadoje kiekiu ir sulėtėjusiu vystymusi.

Žiurkių patinams, kuriems buvo skiriama 60 mg/kg KM hidroksikarbamido dozės (maždaug dvigubai daugiau nei rekomenduojama maksimali dozė žmonėms) išsivystė sėklidžių atrofija, sumažėjo spermatogenezė ir žymiai sumažėjo jų pajėgumas apvaisinti pateles.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Natrio stearilfumaratas
Silicinta mikrokristalinė celiuliozė
Bazinis butilintas metakrilato kopolimeras

6.2 Nesuderinamumas

Duomenys nebūtinai.

6.3 Tinkamumo laikas

3 metai.

Vartojimas

Nesuvartotos perlaužtų tablečių dalys turi būti sudėtos atgal į buteliuką ir suvartotos per tris mėnesius.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikyti žemesnėje kaip 30°C temperatūroje.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

Didelio tankio polietileno (DTPE) buteliukas su polipropileno vaikų sunkiai atidaromu uždoriu, kuriame yra sausiklio.

Siklos 100 mg plėvele dengta tabletė

Pakuotėje yra 60, 90 arba 120 tablečių.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

Siklos 1 000 mg plėvele dengta tabletė

Pakuotėje yra 30 tablečių.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti

Siklos yra vaistinis preparatas, su kuriuo reikia elgtis atsargiai. Asmenys, kuriems nereikia vartoti Siklos ir ypač nėščiosios turi vengti kontakto su hidroksikarbamidu.

Nepanaudotas perlaužtų tablečių dalys sudėkite į dėžutę. Siklos ruošiantys asmenys prieš ir po kontakto su tabletėmis turi nusiplauti rankas.

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

Jeigu dėl skirtos dozės dydžio reikia perlaužti tabletę pusiau arba į keturias dalis, tai turi būti atliekama vengiant sąlyčio su maistu. Jeigu dalijant tabletę susidarė miltelių, juos reikia nušluostyti drėgnu vienkartinio rankšluosčiu ir pastarąjį išmesti.

7. REGISTRUOTOJAS

Addmedica
37 rue de Caumartin
75009 Paris
Prancūzija
tel.: +33 1 72 69 01 86
faksas: +33 1 73 72 94 13
el. paštas: question@addmedica.com

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

Siklos 100 mg plėvele dengta tabletė

EU/1/07/397/002

EU/1/07/397/003

EU/1/07/397/004

Siklos 1 000 mg plėvele dengta tabletė

EU/1/07/397/001

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data 2007 m. birželio 29 d.

Paskutinio perregistravimo data 2017 m. balandžio 24 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje:
<http://www.ema.europa.eu>.