

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Siklos 100 mg apvalkotās tabletes.
Siklos 1 000 mg apvalkotās tabletes.

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Siklos 100 mg apvalkotās tabletes

Katra tablete satur 100 mg hidroksikarbamīda (hydroxycarbamide).

Siklos 1 000 mg apvalkotās tabletes

Katra tablete satur 1 000 mg hidroksikarbamīda (hydroxycarbamide).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Apvalkotā tablete (tablete).

Siklos 100 mg apvalkotās tabletes

Gandrīz baltas, gareniskas formas apvalkotās tabletes, kurām abās pusēs ir puses dalījuma līnija. Tableti var sadalīt divās vienādās daļās. Katrai tabletes pusei vienā pusē ir reljefs burts „H”.

Siklos 1 000 mg apvalkotās tabletes

Gandrīz baltas, kapsulas formas apvalkotās tabletes, kam abās pusēs ir trīs dalījuma līnijas. Tableti var sadalīt četrās vienādās daļās. Uz visu tabletes ceturtdaļu vienas puses ir iegravēts simbols “T”.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Siklos ir indicēts, lai novērstu periodiskas, sāpīgas, asinsvadu nosprostošanās radītas krīzes, ieskaitot akūtu krūšu sindromu, kas rodas pieaugušajiem, pusaudžiem un bērniem, vecākiem par 2 gadiem, ar simptomātisku sirpjveida šūnu sindromu (skatīt 5.1. apakšpunktu).

4.2. Devas un lietošanas veids

Siklos terapija ir jāuzsāk ārstam, kuram ir pieredze pacientu ar sirpjveida šūnu sindromu ārstēšanā.

Devas

Pieaugušajiem, pusaudžiem un bērniem, kuri vecāki par diviem gadiem

Devas ir atkarīgas no pacienta ķermeņa masas (ķ.m.).

Terapiju sāk ar 15 mg hidroksikarbamīda uz kg ķermeņa masas, un parastā deva ir no 15 līdz 30 mg/kg ķermeņa masas dienā.

Ja pacients reaģē uz terapiju, par ko liecina klīniskas vai hematoloģiskas izpausmes (piemēram, hemoglobīna F (HbF) līmeņa pieaugums, eritrocītu vidējā tilpuma palielināšanās (MVC), neitrofilo leikocītu skaita samazināšanās), Siklos deva nav jāmaina.

Ja atbildes reakcijas nav (krīzes atkārtojas vai arī notiek tikpat bieži kā iepriekš), dienas devu var pakāpeniski palielināt par 2,5 līdz 5 mg/kg ķermeņa masas dienā, izmantojot vispiemērotāko stiprumu.

Izņēmuma gadījumos ir pieļaujama maksimālā deva 35 mg/kg ķermeņa masas dienā, vienlaikus rūpīgi kontrolējot hematoloģiskos rādītājus (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Ja pacientam nav atbildes reakcijas, lai gan 3-6 mēnešus ir saņēmis hidroksikarbamīda maksimālo devu (35 mg/kg ķermeņa masas dienā), ir jālemj par Siklos terapijas pilnīgu pārtraukšanu.

Ja asins šūnu skaits atbilst toksiskās iedarbības diapazonam, Siklos lietošana ir uz laiku jāpārtrauc, līdz atjaunojas šūnu skaits. Hematoloģiskie rādītāji parasti atjaunojas divu nedēļu laikā. Tad terapiju var atsākt, lietojot mazāku devu. Pēc tam Siklos devu var atkal palielināt, vienlaikus rūpīgi kontrolējot hematoloģiskos rādītājus. Hematoloģiski toksisku devu drīkst izmantot ne vairāk kā divas reizes.

Toksiskās iedarbības diapazonu var raksturot šādi asins analīžu rezultāti:

neitrofilie leukocīti:	< 1 500 /mm ³ ;
trombocīti:	< 80 000 /mm ³ ;
hemoglobīns:	< 4,5 g/dl;
retikulocīti:	< 80 000/mm ³ , ja hemoglobīna koncentrācija ir < 9 g/dl.

Ir pieejami ilgtermiņa dati par hidroksikarbamīda lietošanu bērniem un pusaudžiem ar sirpjveida šūnu sindromu, novērošanas periods bērniem un pusaudžiem bija 12 gadus, bet pieaugušajiem – vairāk nekā 13 gadus. Šobrīd nav zināms, cik ilgi pacientiem ir jālieto Siklos. Terapijas ilgums ir jānosaka ārstam, kurš paraksta zāles, atkarībā no katra pacienta klīniskā un hematoloģiskā stāvokļa.

Īpašas pacientu grupas

Bērni, kuri jaunāki par 2 gadiem

Hidroksikarbamīda drošums un efektivitāte bērniem no dzimšanas līdz 2 gadu vecumam līdz šim nav pierādīta. Ierobežoti dati liecina, ka 20 mg/kg dienā samazina sāpju epizodes un ir droša lietošanai bērniem, jaunākiem par 2 gadiem, bet zāļu drošums ilgtermiņā nav pierādīts. Tāpēc ieteikumus par devām nevar sniegt.

Nieru darbības traucējumi

Tā kā zāles izdalās galvenokārt caur nierēm, pacientiem ar nieru darbības traucējumiem jāapsver Siklos devas samazināšana. Pacientiem ar kreatinīna klīrensu ≤ 60 ml/min, Siklos sākuma deva ir jāsamazina par 50%. Ir ieteicams veikt rūpīgu šādu pacientu asins parametru kontroli. Siklos nedrīkst ordinēt pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrenss < 30 ml/min) (skatīt 4.3.; 4.4. un 5.2. apakšpunktu).

Aknu darbības traucējumi

Nav datu par to, ka pacientiem ar aknu darbības traucējumiem būtu nepieciešamas īpaša devas koriģēšana. Ir ieteicams rūpīgi kontrolēt šādu pacientu asins rādītājus. Drošības apsvērumu dēļ Siklos ir kontraindicēts pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem (skatīt 4.3. un 4.4. apakšpunktu).

Lietošanas veids

Atbilstoši individuālajai parakstītajai devai, tablete, tabletes pusīte vai ceturtdaļa ir jālieto vienu reizi dienā, ieteicams no rīta pirms brokastīm un, kad nepieciešams, uzderot glāzi ūdens vai arī apēdot nelielu daudzumu ēdiena.

Pacientiem, kuri nespēj norīt tabletes, tās var sasmalcināt tējkarotē, nelielā ūdens daudzumā, **tieši pirms lietošanas**. Iespējamo rūgto garšu var maskēt, samaisot ar pārtiku vai pievienojot sīrupa pilienu.

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret zāļu aktīvo vielu vai jebkuru no palīgvielām.

Smagi aknu darbības traucējumi (*Child-Pugh* klasifikācijas C grupa).
Smagi nieru darbības traucējumi (kreatinīna klīrenss < 30 ml/min).

Toksiskā mielosupresija kā aprakstīts 4.2. apakšpunktā.
Barošana ar krūti (skatīt 4.6. apakšpunktu).

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Kaulu smadzeņu nomākums

Siklos terapijas laikā rūpīgi jākontrolē pacienta klīniskais stāvoklis. Pirms terapijas un atkārtoti tās laikā ir jānosaka pacienta hematoloģiskais stāvoklis, kā arī nieru un aknu darbība. Siklos terapijas laikā hematoloģiskie rādītāji ir jānosaka vienu reizi mēnesī terapijas sākumā (t.i., pirmos divus mēnešus), kā arī, ja hidroksikarbamīda dienas deva ir 35 mg/kg ķermeņa masas. Pacienti, kuru stāvoklis, lietojot mazākas devas, ir stabils, jākontrolē vienu reizi divos mēnešos.

Siklos terapija ir jāpārtrauc, ja kaulu smadzeņu darbība ir izteikti nomākta. Neitropēnija parasti ir pirmā un visbiežāk sastopamā hematoloģiskā nomākuma izpausme. Trombocitopēnija un anēmija attīstās daudz retāk un parasti tikai pēc neitropēnijas. Atveseļošanās kaulu smadzeņu nomākuma gadījumā parasti ir strauja, tiklīdz tiek pārtraukta terapija. Tad Siklos terapiju var atsākt, izmantojot nedaudz mazākas devas (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Nieru un aknu darbības traucējumi

Siklos ir jālieto piesardzīgi, ja pacientam ir viegli vai vidēji smagi nieru darbības traucējumi (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Tā kā dati par pacientiem ar viegliem un vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem ir ierobežoti, Siklos šiem pacientiem jālieto piesardzīgi (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Kāju čūlas un ādas vaskulīta toksicitāte

Siklos ir jālieto piesardzīgi, ja pacientam uz kājām ir čūlas. Čūlas uz kājām ir bieži sastopama sirpjveida šūnu sindroma komplikācija, tomēr par tām ir ziņots arī pacientiem, kuri tika ārstēti ar hidroksikarbamīdu. Pacientiem ar mieloproliferatīviem traucējumiem hidroksikarbamīda terapijas laikā ir konstatētas toksiskas ietekmes uz ādas asinsvadiem izpausmes, tajā skaitā čūlas un gangrēna. Šīs toksiskās ietekmes uz asinsvadiem izpausmes visbiežāk tika ziņotas pacientiem, kuri iepriekš bija saņēmuši vai Siklos terapijas laikā saņēma interferonu. Tā kā toksiskas ietekmes uz asinsvadiem izraisītās čūlas uz ādas, par kurām ziņots pacientiem ar mieloproliferatīvām slimībām, var izraisīt smagas klīniskas sekas, tad, attīstoties šādām čūlām, hidroksikarbamīda terapija ir jāpārtrauc un/vai jāsamazina zāļu deva. Lai arī reti, tomēr čūlas var izraisīt leukocitoklastisks vaskulīts.

Makrocitoze

Hidroksikarbamīds izraisa makrocitozi, kas var maskēt nejausa folijskābes un B₁₂ vitamīna deficīta attīstību. Ir ieteicama profilaktiska folijskābes lietošana.

Kancerogenitāte

Hidroksikarbamīds ir nepārprotami genotoksisks, ko apliecina plašs testa sistēmu klāsts. Hidroksikarbamīds tiek uzskatīts par kancerogēnu daudzām sugām. Pacientiem, kuri mieloproliferatīvu slimību ārstēšanai bija ilgstoši saņēmuši hidroksikarbamīdu, ziņots par sekundāru leikozi. Nav zināms, vai šādu leikozi izraisa hidroksikarbamīda lietošana, vai arī tā rodas pacienta pamatslimības dēļ. Tāpat ir saņemti ziņojumi par ādas vēzi, kas tika konstatēts pacientiem pēc ilgstošas hidroksikarbamīda lietošanas.

Zāļu droša lietošana un kontrole

Pacientiem un/vai vecākiem vai juridiski atbildīgai personai ir jāspēj pildīt norādījumi par šo zāļu lietošanu, pacientu kontroli un aprūpi.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Pētījumi par hidroksikarbamīda mijiedarbību ar citām zālēm nav veikti.

Ir saņemti ziņojumi par potenciāli letālu pankreatītu un toksisku iedarbību uz aknām, kā arī par smagu perifēru neiropātiju HIV inficētiem pacientiem, kuri saņēma hidroksikarbamīdu kopā ar pirmās paaudzes antiretrovirālām zālēm, īpaši, didanozīnu kombinācijā ar stavudīnu. Pacientiem, kuri saņēma hidroksikarbamīdu kopā ar didanozīnu, stavudīnu un indinavīru, CD4 šūnas samazinājās vidēji apmēram par 100/mm³.

Hidroksikarbamīda lietošana vienlaicīgi ar citiem mielosupresīviem līdzekļiem vai staru terapiju var pastiprināt kaulu smadzeņu nomākumu, kuņģa-zarnu trakta traucējumus vai gļotādu iekaisumu. Hidroksikarbamīds var pastiprināt staru terapijas radīto eritēmu.

Vienlaicīga hidroksikarbamīda lietošana ar dzīvu vīrusu vakcīnu var pastiprināt dzīvu vīrusu vairošanos un/vai pastiprināt vakcīnas vīrusu radītās nevēlamās blakusparādības, jo hidroksikarbamīda terapija var nomākt normālus aizsardzības mehānismus. Vakcinācija ar dzīvu vīrusu vakcīnu hidroksikarbamīda lietošanas laikā var izraisīt smagas infekcijas. Kopumā var samazināties antivielu veidošanās pret vakcīnu. Pacientu, kurš lieto Siklos, var vakcinēt ar dzīvu vīrusu vakcīnām tikai tādā gadījumā, ja vakcinācijas sniegtie ieguvumi ir nepārprotami lielāki par iespējamo risku.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Sievietes reproduktīvā vecumā/Kontracepcija vīriešiem un sievietēm

Sievietēm reproduktīvā vecumā, kuras ārstē ar hidroksikarbamīdu, ieteicams izvairīties no grūtniecības, un nekavējoties informēt ārstējošo ārstu, ja ir iestājusies grūtniecība.

Sievietēm reproduktīvā vecumā jālieto efektīva kontracepcijas metode.

Pacientiem (vīriešiem un sievietēm), kuri lieto hidroksikarbamīdu un vēlas radīt bērnu, terapija būtu jāpārtrauc 3-6 mēnešus pirms grūtniecības, ja tas ir iespējams. Riska un ieguvuma attiecība ir jāizvērtē individuāli, ņemot vērā hidroksikarbamīda terapijas iespējamo risku ar nepieciešamību uzsākt asins pārliešanas programmu.

Grūtniecība

Pētījumi ar dzīvniekiem pierāda reproduktīvo toksicitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu). Pacientes, kuras lieto hidroksikarbamīdu, ir jāinformē par risku auglim.

Dati par hidroksikarbamīda lietošanu grūtniecības laikā ir ierobežoti. Siklos grūtniecības laikā lietot nav ieteicams.

Pacientēm ir jānorāda, ka gadījumā, ja rodas aizdomas par grūtniecību, viņām ir nekavējoties jāsazinās ar ārstu.

Barošana ar krūti

Hidroksikarbamīds izdalās cilvēka pienā. Tā kā hidroksikarbamīds zīdaiņiem var izraisīt smagas blakusparādības, Siklos terapijas laikā ir jāpārtrauc bērna barošana ar krūti.

Fertilitāte

Ārstēšana var ietekmēt vīriešu fertilitāti. Ļoti bieži vīriešiem novēroti atgriezeniskas oligospermijas un azospermijas gadījumi, lai gan šie traucējumi arī ir saistīti ar pamatslimību. Fertilitātes traucējumi novēroti žurku tēviņiem (skatīt 5.3. apakšpunktu).

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Siklos maz ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Pacientiem ir jāiesaka nevadīt transportlīdzekļus un neapkalpot mehānismus, ja viņiem Siklos lietošanas laikā rodas reibonis.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Ārstēšanas ar hidroksikarbamīdu drošums pacientiem ar sirpjveida šūnu sindromu tika apstiprināts klīniskos pētījumos un pierādīts ilgtermiņa kohortas pētījumos, kuros piedalījās līdz 1903 pieaugušie un bērni, kas vecāki par 2 gadiem.

Visbiežāk ziņotā nevēlamā blakusparādība bija mielosupresija, kuras visizteiktākais simptoms bija neitropēnija. Kaulu smadzeņu nomākums ir devu ierobežojoša hidroksikarbamīda toksiskās iedarbības izpausme. Ja maksimālā panesamā deva nav sasniegta, pārejoša mielotoksicitāte parasti attīstās mazāk nekā 10% pacientu, savukārt, lietojot maksimālo panesamo devu, atgriezenisks kaulu smadzeņu nomākums var attīstīties vairāk nekā 50% pacientu. Šīs nevēlamās blakusparādības ir prognozējamas, ņemot vērā hidroksikarbamīda farmakoloģiju. Pakāpeniska devas titrēšana var samazināt šīs parādības (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Klīniskie dati pacientiem ar sirpjveida šūnu sindromu neliecina par negatīvām hidroksikarbamīda reakcijām uz aknu vai nieru darbību.

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

Nevēlamās blakusparādības ir uzskaitītas zemāk atbilstoši orgānu sistēmu klasifikācijai un absolūtajam biežumam. Blakusparādību biežums ir definēts kā ļoti bieži ($\geq 1/10$); bieži ($> 1/100$ līdz $< 1/10$); retāk ($> 1/1\ 000$ līdz $< 1/100$); reti ($> 1/10\ 000$ līdz $< 1/1\ 000$); ļoti reti ($< 1/10\ 000$), nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem). Katrā sastopamības biežuma grupā nevēlamās blakusparādības sakārtotas to nopietnības samazinājuma secībā.

<i>Labdabīgi, ļaundabīgi un neprecizēti audzēji (ieskaitot cistas un polipus)</i>	
Nav zināmi:	leikoze un ādas vēzis vecākiem cilvēkiem
<i>Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi</i>	
Ļoti bieži:	kaulu smadzeņu nomākums ¹ , tajā skaitā neitropēnija (< 1,5 x 10 ⁹ /l), retikulocitopēnija (< 80 x 10 ⁹ /l), makrocitoze ²
Bieži:	trombocitopēnija (< 80 x 10 ⁹ /l), anēmija (hemoglobīns < 4,5 g/dl) ³
<i>Nervu sistēmas traucējumi</i>	
Bieži:	Galvassāpes
Retāk:	Reibonis
<i>Asinsvadu sistēmas traucējumi:</i>	
Nav zināmi:	asiņošana
<i>Kuņģa-zarnu trakta traucējumi</i>	
Retāk:	slikta dūša
Nav zināmi:	kuņģa-zarnu trakta traucējumi, vemšana, kuņģa-zarnu trakta čūlas, ļoti izteikta hipomagnēmija
<i>Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi</i>	
Reti:	paaugstināts aknu enzīmu līmenis
<i>Ādas un zemādas audu bojājumi</i>	
Bieži	ādas reakcijas (piemēram, mutes, nagu un ādas pigmentācija) un mutes gļotādu iekaisums
Retāk:	izsitumi, melanīna nogulsnešanās nagos, matu izkrišana
Reti:	čūlas uz kājām
Loti reti:	sistēmas un ādas sarkanā vilkēde (lupus erythematosus)
Nav zināmi:	ādas sausums
<i>Reproduktīvās sistēmas traucējumi un krūts slimības</i>	
Ļoti bieži :	oligospermija, azoospermija ⁴
Nav zināmi:	amenoreja
<i>Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā</i>	
Nav zināmi:	drudzis
<i>Izmeklējumi:</i>	
Nav zināmi:	ķermeņa masas palielināšanās ⁵

¹ Hematoloģiskie rādītāji parasti atjaunojas divu nedēļu laikā pēc hidroksikarbamīda lietošanas pārtraukšanas.

² Hidroksikarbamīda lietošanas izraisīta makrocitoze nav atkarīga no B₁₂ vitamīna vai folijskābes.

³ Galvenokārt izraisa parvovīrusu infekcija, liesas sekvestrācija, nieru bojājumi.

⁴ Oligospermija un azoospermija kopumā ir atgriezeniskas, taču tā ir jāņem vērā, plānojot bērnu (skatīt 5.3. apakšpunktu). Šie traucējumi ir saistīti arī ar pamatslimību.

⁵ Ķermeņa masas palielināšanās var būt saistīta ar vispārējā stāvokļa uzlabošanos.

Pediatriskā populācija

Nevēlamo blakusparādību biežums, veids un smagums bērniem kopumā ir līdzīgs pieaugušajiem. Pēcreģistrācijas dati no viena novērojumu pētījuma ar Siklos (Escort HU) lielā pacientu ar sirpjveida šūnu slimību kopā (n=1 906) uzrādīja, ka pacientiem vecumā no 2 līdz 10 gadiem ir lielāks neitropēnijas risks, bet zemāks ādas sausuma, alopēcijas, galvassāpju un anēmijas risks. Pacientiem vecumā no 10 līdz 18 gadiem bija zemāks ādas sausuma, ādas čūlu, alopēcijas, ķermeņa masas palielināšanās un anēmijas risks salīdzinājumā ar pieaugušajiem.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvumu/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot V pielikumā minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Ir saņemti ziņojumi par akūtu toksisku iedarbību uz ādu un gļotādām, ko izraisīja devas, kas vairākkārt pārsniedza terapeitisko devu. Novērots sāpīgums pieskaroties, violetā eritēma, delnu un pēdas apakšu tūska, kam sekoja plaukstu un pēdu ādas zvīņošanās, izteikta vispārēja ādas hiperpigmentācija un stomatīts.

Pacienti ar sirpjveida šūnu sindromu tika ziņots par smagu kaulu smadzeņu nomākumu atsevišķos hidroksikarbamīda pārdozēšanas gadījumos, kad hidroksikarbamīds tika lietots 2 līdz 10 reizes lielākā parakstītajā devā (līdz 8,57 reizēm vairāk par maksimālo ieteicamo devu 35 mg/kg ķermeņa masas/dienā). Tā kā atveseļošanās var aizkavēties, asins šūnu skaitu ir ieteicams kontrolēt vairākas nedēļas pēc pārdozēšanas.

Pārdozēšanas gadījumos veic kuņģa skalošanu, kam seko simptomātiska terapija un kaulu smadzeņu funkciju kontrole.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: pretaudzēju līdzekļi, citi pretaudzēju līdzekļi, ATĶ kods: L01XX05.

Darbības mehānisms

Visi hidroksikarbamīda darbības mehānismi vēl nav pilnībā izprasti. Viens no mehānismiem, ir fetālā hemoglobīna (HbF) koncentrācijas palielināšanās pacientiem ar sirpjveida šūnu sindromu. HbF kavē HbS polimerizāciju un līdz ar to arī sirpjveida eritrocītu veidošanos, un, savukārt, samazinās asinsvadu slēgšanās un hemolīze. Visos klīniskajos pētījumos pēc hidroksikarbamīda lietošanas būtiski paaugstinājās HbF, salīdzinot ar sākotnējo stāvokli. Palielināts HbF palielina arī eritrocītu izdzīvošanu un kopējo hemoglobīna līmeni, un tādejādi samazina anēmiju šiem pacientiem.

Hidroksikarbamīds ir saistīts ar slāpekļa oksīda veidošanos, kas liecina, ka slāpekļa oksīds stimulē cikliskās guanozīna monofosfatāzes (cGMP) veidošanos, kas savukārt aktivē proteīnkināzi un palielina HbF veidošanos. Citas zināma hidroksikarbamīda farmakoloģiskā iedarbība, kas, iespējams, ir saistīta ar tā labvēlīgo iedarbību uz sirpjveida šūnu sindroma pacientiem, ir neitrofilo leukocītu skaita samazināšanās, ūdens satura palielināšanās sarkanajos asinsķermenīšos, sirpjveida eritrocītu deformējamības palielināšanās un izmainīta eritrocītu piesaistīšanās endotēlijam.

Turklāt hidroksikarbamīds, darbojoties kā ribonukleotīdu reduktāzes inhibitors, nekavējoties inhibē DNS sintēzi, neietekmējot ne ribonukleīnskābes, ne proteīnu sintēzi.

Farmakodinamiskā iedarbība

Turklāt ir konstatēta nepastāvīga korelācija starp krīžu rādītāja samazināšanos un HbF hemoglobīna līmeņa pieaugumu. Hidroksikarbamīda spēja samazināt šūnu, īpaši neitrofilo leukocītu skaitu, tika atzīta par galveno faktoru, kas ir saistīts ar krīžu rādītāju mazināšanos.

Klīniskā efektivitāte un drošums

Gandrīz visos sirpjveida šūnu sindroma klīniskos pētījumos hidroksikarbamīds samazināja asinsvadu nosprostošanās epizodes par 40-80% gan bērniem, gan pieaugušajiem. Tieši tāpat ārstētajās grupās samazinājās hospitalizāciju skaits un hospitalizācijas dienu skaits. Vairākos pētījumos, lietojot hidroksikarbamīdu, kopējais akūta krīžu sindroma lēkmju skaits gada laikā samazinājās par 25 līdz 68%. Akūts krīžu sindroms ir izplatīta dzīvībai bīstama sirpjveida šūnu sindroma komplikācija, kas izpaužas kā sāpes krūtīs, drudzis vai apgrūtināta elpošana ar krīžu kurvja rentgenattēlā redzamu svaigu infiltrātu. Stabils klīniskais ieguvums tika konstatēts pacientiem, kuri turpināja hidroksikarbamīda lietošanu vairāk nekā astoņus gadus.

Kohortas pētījumā ESCORT HU iekļautajiem 1 906 pacientiem pēc divpadsmit un divdesmit četrus mēnešu ārstēšanas ar hidroksikarbamīdu un salīdzinājumā ar sākotnējo līmeni novēroja nozīmīgu Hb līmeņa paaugstināšanos (+1,4 g/dL un 1,5 g/dL) un HbF procentuālā īpatsvara palielināšanos (+14,65% un 15%). Paralēli, pēc viena gada ārstēšanas nozīmīgi samazinājās sāpīgu krīžu skaits, kas

ilgst vairāk nekā 48 stundas (-40% bērniem un -50% pieaugušajiem), AKS epizožu skaits (-68% bērniem un -57% pieaugušie) un hospitalizācijas (-44% bērniem un -45% pieaugušajiem), un pacientu procentuālais īpatsvars, kuriem nepieciešama asins pārliešana, samazinājās par 50%. Hidroksikarbamīda drošuma profils pieaugušajiem un bērniem, kas novērots ESCORT-HU, atbilda iepriekš publicētajiem datiem, bez jauna riska (Montalembert 2021).

Pediātriskā populācija

NOHARM pētījumā (Opoka 2017) bērni, kuru vidējais vecums bija 2,2 gadi (no 1 līdz 3,99 gadiem), tika randomizēti hidroksikarbamīda (n=104) vai placebo (n=104) grupā. Ārstēšana tika veikta vienu reizi dienā $20 \pm 2,5$ mg/kg 12 mēnešus. Kombinēts ar SCD saistīts klīniskais iznākums (vazookluzīva sāpīga krīze, daktilīts, akūts krūškurvja sindroms, liesas sekvestrācija vai asins pārliešana) bija retāk sastopams hidroksikarbamīda grupā (45%) nekā placebo grupā (69%, $p=0,001$). Attiecībā uz paaugstinātu infekcijas risku bērniem ar zāļu izraisītu neitropēniju, tā bija reti sastopama NOHARM un neatšķīrās, salīdzinot ārstēšanu ar hidroksikarbamīdu un placebo.

NOHARM pētījuma beigās bērni tika iekļauti NOHARM pētījuma pagarinājumā (John 2020) un randomizēti iedalīti attiecībā 1:1, lai saņemtu hidroksikarbamīdu fiksētā standarta devā (vidējā $[\pm SD]$, 20 ± 5 mg uz kilogramu dienā) vai palielinātu hidroksikarbamīda devu līdz maksimālajai pieļaujamajai devai. 187 bērni tika randomizēti: 94 (vecums $4,6 \pm 1,0$) fiksētās devas grupā ($19,2 \pm 1,8$ mg /kg/d) un 93 (vecums $4,8 \pm 0,9$) devas palielināšanas grupā ($29,5 \pm 3,6$ mg/kg/d). Pēc 18 mēnešiem Hb līmeņa ($+0,3$ g/dl) un % HbF ($+8\%$) paaugstināšanos atklāja devas palielināšanas grupā. Jebkuras pakāpes klīniskās nevēlamās blakusparādības bija ievērojami biežākas fiksētās devas grupā, ieskaitot visus ar sirpjveida šūnām saistītos notikumus (245, salīdzinot ar 105) un specifiskus notikumus: vazookluzīvu sāpju krīzi (200, salīdzinot ar 86) un akūtu krūškurvja sindromu vai pneimoniju (30 pret 8). Svarīgu medicīnisko iejaukšanos skaits arī bija mazāks devas palielināšanas grupā nekā fiksētās devas grupā gan attiecībā uz transfūzijām (34, salīdzinot ar 116), gan hospitalizācijām (19, salīdzinot ar 90).

Attiecībā uz zīdaiņiem ar SS/Sb0 vecumā no 9 līdz 23 mēnešiem randomizētā kontrolētā pētījumā Baby Hug tika ziņots par ievērojamu sāpju epizožu (-52%, 177 gadījumi, salīdzinot ar 375), daktilīta (-80%, 24, salīdzinot ar 123), akūta krūškurvja sindroma (8, salīdzinot ar 27) un hospitalizāciju skaita samazināšanos (-28%, 232, salīdzinot ar 324), attiecīgi lietojot hidroksikarbamīdu (n=96), salīdzinot ar placebo (n=97). 25 pacientiem, kas tika ārstēti 1 gadu nekontrolētā ESCORT HU 1 gada laikā, salīdzinot ar 1 gadu pirms iekļaušanas pētījumā (n=25), vazookluzīvu krīžu samazināšanās: -42% un hospitalizāciju samazināšanās: -55%. Ieguvuma un riska attiecība, kā arī ilgtermiņa drošums šajā populācijā vēl ir jāpierāda.

ESCORT HU nekontrolētā kohortā 27 pediātriskajiem pacientiem ar smagu hronisko anēmiju, kuri bija ārstēti ar Siklos 12 mēnešus, hemoglobīna līmenis sākotnējā stāvoklī bija mazāks par 7 g/dl. No tiem tikai 6 (22%) pacientiem 12. mēnesī līmenis bija mazāks par 7 g/dl. Savukārt vairumam pacientu (56%), kuriem bija izmaiņas no pamata līmeņa vienāda ar 1 g/dl vai lielāka par to, lielās trūkstošo datu proporcijas, iespējama samazinājuma līdz vidējam aritmētiskajam dēļ un tāpēc, ka nevarēja izslēgt pārliešanas sekas, no šī nekontrolētā pētījuma nevar izdarīt pilnvērtīgus secinājumus par efektivitāti.

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Uzsūkšanās

Pēc 20 mg/kg hidroksikarbamīda iekšķīgas lietošanas novēro strauju uzsūkšanos, sasniedzot maksimālo līmeni plazmā (30 mg/l) attiecīgi apmēram pēc 0,75 stundām bērniem un pēc 1,2 stundām pieaugušajiem ar sirpjveida šūnu sindromu. Kopējā iedarbība 24 stundas pēc devas lietošanas bērniem ir 124 mg*h/l, bet pieaugušiem – 135 mg*h/l. Saskaņā ar analizēm citu indikāciju, izņemot sirpjveida šūnu sindromu, gadījumos, perorāli ievadīta hidroksikarbamīda biopieejamība ir gandrīz pilnīga.

Izkliede

Hidroksikarbamīds strauji izplatās visā cilvēka organismā, nonākot cerebrospinālajā šķidrumā, peritoneālajā šķidrumā un ascītā, kā arī koncentrējas leukocītos un eritrocītos. Uzskata, ka hidroksikarbamīda izklijes tilpums atbilst kopējam šķidruma daudzumam organismā. Sirpjveida šūnu

sindroma pacientiem izkļiedes tilpums līdzsvara koncentrācijā, koriģēts atbilstoši biopieejamībai, ir 0,57 l/kg (sasniežot attiecīgi apmēram 72 l bērniem un 90 l pieaugušajiem). Nav zināms, cik daudz hidroksikarbamīda saistās ar proteīniem.

Biotransformācija

Biotransformācijas ceļi un metabolīti nav pilnībā aprakstīti. Urīnviela ir viens no hidroksikarbamīda metabolītiem.

Hidroksikarbamīda 30, 100 un 300 μM *in vitro* nemetabolizē cilvēka aknu mikrosomu citohroms P450. Koncentrācijās no 10 līdz 300 μM hidroksikarbamīds nestimulē rekombinantā cilvēka P-glikoproteīna (PGP) ATF-āzes aktivitāti *in vitro*, liecinot, ka hidroksikarbamīds nav PGP substrāts. Līdz ar to, lietojot zāles vienlaicīgi ar citohroma P450 vai P-glikoproteīna substrātiem, nav paredzama zāļu mijiedarbība.

Eliminācija

Atkārtotu devu pētījumā pieaugušajiem ar sirpjveida šūnu sindromu līdzsvara koncentrācijā apmēram 60% no hidroksikarbamīda devas tika konstatēti urīnā. Pieaugušajiem kopējais klīrenss, koriģēts atbilstoši biopieejamībai, bija 9,89 l/h (0,16 l/h/kg), tātad caur nierēm izdalījās 5,64 l/h, bet citā veidā - 4,25 l/h. Bērniem kopējais klīrenss bija attiecīgi 7,25 l/h (0,20 l/h/kg), caur nierēm izdalījās 2,91, bet citā veidā - 4,34 l/h.

Pieaugušajiem ar sirpjveida šūnu sindromu vidējais kumulatīvais ar urīnu izvadītais hidroksikarbamīda daudzums 8 stundu laikā bija 62% no saņemtās devas, tātad vairāk nekā vēža pacientiem (35–40%). Sirpjveida šūnu sindroma pacientiem hidroksikarbamīda eliminācijas pusperiods bija apmēram 6-7 stundas, kas ir vairāk nekā citu indikāciju gadījumos.

Gados vecāki cilvēki, dzimums, rase

Informācija par farmakokinētikas atšķirībām vecuma (izņemot pediatriskos pacientus), dzimuma vai rases dēļ nav pieejama.

Pediatriskā populācija

Ņemot vērā laukumu zem līknes, hidroksikarbamīda sistēmiskā iedarbība bērniem un pieaugušajiem ar sirpjveida šūnu sindromu līdzsvara koncentrācijā bija līdzīga. Maksimālais līmenis plazmā un šķīstamais izkļiedes tilpums atkarībā no ķermeņa masas bija labi salīdzināms visās vecuma grupās. Bērniem, salīdzinot ar pieaugušajiem, bija ilgāks laiks līdz maksimālās koncentrācijas sasniegšanai plazmā, kā arī lielāka ar urīnu izdalītā devas daļa. Pediatriskajiem pacientiem eliminācijas pusperiods bija nedaudz garāks un kopējais klīrenss atkarībā no ķermeņa masas – nedaudz lielāks kā pieaugušajiem (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Nieru darbības traucējumi

Tā kā zāles izdalās caur nierēm, pacientiem ar nieru darbības traucējumiem ir jāapsver Siklos devas samazināšana. Atklātā vienas devas pētījumā pieaugušajiem ar sirpjveida šūnu sindromu (*Yan JH et al, 2005*) tika izvērtēta nieru darbības ietekme uz hidroksikarbamīda farmakokinētiku. Pacienti ar normālu nieru darbību (kreatinīna klīrenss (CrCl) > 80 ml/min), viegliem nieru darbības traucējumiem (CrCl 60 – 80 ml/min), vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem (CrCl 30 - < 60 ml/min) vai smagiem nieru darbības traucējumiem (< 30 ml/min), izmantojot 200 mg, 300 mg un 400 mg kapsulas, saņēma vienu hidroksikarbamīda devu, kas atbilda 15 mg/kg ķermeņa masas. Hidroksikarbamīda iedarbība uz pacientiem, kuru CrCl bija mazāks par 60 ml/min, vai pacientiem ar nieru slimību terminālā stadijā, bija par apmēram 64% lielāka nekā pacientiem ar normālu nieru darbību. Saskaņā ar turpmākā pētījuma rezultātiem pacientiem ar CrCl <60 ml/min, laukums zem līknes bija apmēram par 51% lielāks nekā pacientiem ar CrCl \geq 60 ml/min, kas liecina, ka pacientiem ar CrCl \leq 60 ml/min hidroksikarbamīda deva, iespējams, ir jāsamazina par 50%. Hemodialīze hidroksikarbamīda iedarbību samazināja par 33% (skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktu).

Ir ieteicams rūpīgi kontrolēt šādu pacientu asins rādītājus.

Aknu darbības traucējumi

Datu, kas pamatotu specifisku devas koriģēšanas nepieciešamību pacientiem ar aknu darbības traucējumiem, nav, taču drošuma apsvērumu dēļ Siklos ir kontrindicēts pacientiem ar smagiem aknu

darbības traucējumiem (skatīt 4.3. apakšpunktu). Ja pacientam ir aknu darbības traucējumi, ieteicams rūpīgi kontrolēt šādu pacientu asins rādītājus.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Preklīniskajos toksicitātes pētījumos visbiežāk novērotā iedarbība bija kaulu smadzeņu nomākums, limfātisko audu atrofija, kā arī deģeneratīvas izmaiņas tievās un resnās zarnas epitēlijā. Dažām sugām novēroja iedarbību uz sirds un asinsvadu sistēmu, kā arī izmaiņas hematoloģiskajos rādītājos. Turklāt žurkām attīstījās sēklinieku atrofija ar samazinātu spermatogēnēzi, savukārt suņiem novēroja atgriezenisku spermatogēnēzes aizturi.

Hidroksikarbamīds ir nepārprotami genotoksisks, ko apliecina plašs testa sistēmu klāsts. Vispārpieņemtie ilgtermiņa pētījumi, lai noteiktu hidroksikarbamīda kancerogēno potenciālu, nav veikti. Tomēr hidroksikarbamīds tiek uzskatīts par kancerogēnu daudzām sugām.

Hidroksikarbamīds šķērso placentāro barjeru, un daudzos dzīvnieku modeļos, lietojot cilvēka terapeitiskajai devai atbilstošas vai par cilvēka terapeitisko devu mazākas devas, ir pierādīta tā spēcīgā teratogēnā un embriotoksiskā iedarbība. Teratogenitāte izpaudās kā galvaskausa kaulu daļēja pārkaulošanās, acu dobumu trūkums, hidrocefālija, uz pusēm pārdalīts krūšu kauls, kā arī jostas skriemeļu trūkums. Embrionālā toksicitāte izpaudās kā augļa samazināta dzīvotspēja, samazināts dzīvi dzimušo mazuļu skaits metienā un aizkavēta attīstība.

Hidroksikarbamīda deva 60 mg/kg ķermeņa masas dienā (kas ir apmēram divas reizes vairāk par cilvēkiem ieteikto maksimālo devu) žurku tēviņiem izraisīja sēklinieku atrofiju, samazinātu spermatogēnēzi un būtiski samazināja šo tēviņu spēju apaugļot mātītes.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Nātrijs stearilfumarāts
Silicifēta mikrokristāliskā celuloze
Bāzisks butilēts metakrilāta kopolimērs

6.2. Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3. Uzglabāšanas laiks

3 gadi.

Lietošanas laikā

Neizlietotās sadalītās tabletes ir jāievieto atpakaļ pudelē un jāizlieto trīs mēnešu laikā.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt temperatūrā līdz 30 °C.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Augsta blīvuma polietilēna (ABPE) pudele ar bērniem neatveramu polipropilēna vāciņa aizdari un desikantu.

Siklos 100 mg apvalkotās tabletes

Iepakojumi pa 60, 90 vai 120 tabletēm.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

Siklos 1 000 mg apvalkotās tabletes

Iepakojumā 30 tabletes.

6.6 Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

Siklos ir zāles, ar kurām ir jārikojas ļoti uzmanīgi. Cilvēkiem, kuri nelieto Siklos, jo īpaši grūtniecēm, ir jāizvairās no saskares ar hidroksikarbamīdu.

Personām, kas rīkojas ar Siklos, pirms un pēc saskarsmes ar tabletēm ir jānomazgā rokas.

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

Lai iegūtu parakstīto devu, tablete, iespējams, būs jāsadala divās vai četrās daļās. Tas ir jā dara tā, lai preparāts nenonāktu saskarē ar pārtiku. No sadalītās tabletes, iespējams, izbirušais pulveris ir jāuzslauka ar mitru vienreizlietojamu dvieli, kas pēc tam ir jāizmet.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

Addmedica

37 rue de Caumartin

75009 Paris

Francija

Tālrunis: +33 1 72 69 01 86

Fakss: +33 1 73 72 94 13

E-pasts: question@addmedica.com

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

Siklos 100 mg apvalkotās tabletes

EU/1/07/397/002

EU/1/07/397/003

EU/1/07/397/004

Siklos 1 000 mg apvalkotās tabletes

EU/1/07/397/001

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 29/06/2007

Pēdējās pārreģistrācijas datums: 24/04/2017

10. TEKSTA PĒDĒJĀS PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē

<http://www.ema.europa.eu>.