

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Siklos 100 mg tabletki powlekane.
Siklos 1 000 mg tabletki powlekane.

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Siklos 100 mg tabletki powlekane
Jedna tabletki zawiera 100 mg hydroksymocznika.

Siklos 1 000 mg tabletki powlekane
Jedna tabletki zawiera 1 000 mg hydroksymocznika.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekane (tabletki).

Siklos 100 mg tabletki powlekane
Biała, podłużna tabletki powlekane z rowkiem dzielącym po obu stronach.
Tabletkę można podzielić na dwie równe części. Na obydwu połówkach tabletki wytłoczono z jednej strony literę „H”.

Siklos 1 000 mg tabletki powlekane
Biała tabletki powlekane w kształcie kapsułki, z trzema rowkami dzielącymi po obu stronach.
Tabletkę można podzielić na cztery równe części. Na każdej ćwiartce tabletki wytłoczono z jednej strony literę „T”.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Stosowanie produktu leczniczego Siklos jest wskazane w zapobieganiu nawrotom kryz bólowych w przebiegu zamykania naczyń, w tym ostrego zespołu płucnego, u dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku powyżej 2 lat z objawową niedokrwistością sierpowatokrwinkową (patrz punkt 5.1).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie produktem leczniczym Siklos powinien wdrożyć lekarz posiadający doświadczenie w leczeniu pacjentów z niedokrwistością sierpowatokrwinkową.

Dawkowanie

Dorośli, młodzież i dzieci w wieku powyżej 2 lat

Dawkowanie należy uzależnić od masy ciała pacjenta (mc.).

Dawka początkowa hydroksymocznika wynosi 15 mg/kg mc.; zwykle stosowana dawka wynosi od 15 do 30 mg/kg mc./dobę.

Dawkę produktu leczniczego Siklos należy pozostawić bez zmian tak długo, jak u pacjenta występuje odpowiedź na leczenie klinicznie lub hematologicznie (np. zwiększenie stężenia hemoglobiny płodowej [HbF], średniej objętości krwinki czerwonej [MCV], zmniejszenie liczby neutrofilii).

W razie braku odpowiedzi (ponowne wystąpienie przełomów lub niezmnieszenie się ich częstości występowania) dawkę dobową można stopniowo zwiększać co 2,5 do 5 mg/kg mc./dobę, stosując tabletki o najbardziej odpowiedniej dawce leku.

W wyjątkowych okolicznościach uzasadniona może być maksymalna dawka 35 mg/kg mc./dobę przy zapewnieniu ścisłej kontroli hematologicznej (patrz punkt 4.4)

Jeżeli pacjent nie odpowiada na maksymalną dawkę hydroksymocznika podawaną w ciągu 3–6 miesięcy (35 mg/kg mc./dobę), należy rozważyć trwałe odstawienie produktu leczniczego Siklos.

Jeśli liczba krwinek znajduje się w zakresie toksyczności, Siklos należy przejściowo odstawić do chwili, gdy liczba krwinek powróci do normy. Normalizacja hematologiczna zwykle następuje w ciągu dwóch tygodni. Następnie leczenie można wznowić przy mniejszej dawce. Dawkę produktu leczniczego Siklos można później zwiększać przy ścisłej kontroli hematologicznej. Nie należy podejmować próby stosowania dawki wywołującej toksyczność hematologiczną więcej niż dwukrotnie.

Zakres toksyczności można scharakteryzować następującymi wynikami badań krwi:

Neutrofile	< 1 500/mm ³
Płytki krwi	< 80 000/mm ³
Hemoglobina	< 4,5 g/dL
Retykuloocyty	< 80 000/mm ³ , jeśli stężenie hemoglobiny < 9 g/dL

Dostępne są długofalowe dane dotyczące długotrwałego stosowania hydroksymocznika u pacjentów z niedokrwistością sierpowatokrwinkową dla dzieci i młodzieży; obserwację prowadzono przez 12 lat u dzieci, młodzieży i ponad 13 lat u dorosłych. Obecnie nie wiadomo, jak długo należy leczyć pacjentów produktem leczniczym Siklos. Długość leczenia ustala lekarz przepisujący na podstawie stanu klinicznego i hematologicznego każdego pacjenta.

Populacje specjalne

Dzieci w wieku poniżej 2 lat

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności hydroksymocznika u dzieci w wieku od urodzenia do 2 lat. Ograniczone dane sugerują, że dawka 20 mg/kg/dobę zmniejszała bolesne epizody i była bezpieczna u dzieci w wieku poniżej 2 lat, ale bezpieczeństwo długotrwałego leczenia pozostaje do ustalenia. Dlatego nie można wydać zaleceń dotyczących dawkowania.

Zaburzenia czynności nerek

U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek należy rozważyć zmniejszenie dawki produktu leczniczego Siklos, ponieważ wydalanie przez nerki stanowi główną drogę eliminacji leku. U pacjentów z klirensiem kreatyniny ≤ 60 mL/min początkową dawkę produktu leczniczego Siklos należy zmniejszyć o 50%. W tej grupie pacjentów zaleca się ścisłą kontrolę parametrów krwi. Produktu Siklos nie należy stosować u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny < 30 mL/min) (patrz punkty 4.3, 4.4 i 5.2).

Zaburzenia czynności wątroby

Nie są dostępne dane wskazujące na określoną modyfikację dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby. W tej grupie pacjentów zaleca się ścisłą kontrolę parametrów krwi. Ze względów bezpieczeństwa, Siklos jest przeciwwskazany u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkty 4.3 i 4.4).

Sposób podawania

Stosując indywidualną przepisaną dawkę, należy przyjmować całą tabletkę, połówkę lub ćwiartkę tabletki raz na dobę, najlepiej rano przed śniadaniem, w razie potrzeby popijając szklanką wody lub przyjmując z bardzo małą ilością pokarmu.

Pacjenci, którzy nie mogą połykać tabletek mogą rozdrobnić je **bezpośrednio przed przyjęciem** na łyżeczce w niewielkiej ilości wody. Dodanie kropli syropu lub zmieszanie z pożywieniem może zamaskować ewentualny gorzki smak.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

Ciężkie zaburzenia czynności wątroby (klasa C w skali Child-Pugha).

Ciężkie zaburzenia czynności nerek (klirens kreatyniny <30 mLmin).

Zakresy toksyczne zahamowania czynności szpiku przedstawione są w punkcie 4.2.

Karmienie piersią (patrz punkt 4.6).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Zahamowanie czynności szpiku kostnego

Leczenie produktem leczniczym Siklos wymaga ścisłej kontroli klinicznej. Przed rozpoczęciem leczenia i wielokrotnie w trakcie leczenia należy badać stan hematologiczny pacjenta, a także czynność nerek i wątroby. W trakcie leczenia produktem Siklos należy kontrolować parametry krwi raz w miesiącu na początku leczenia (tzn. przez pierwsze dwa miesiące) oraz w przypadku stosowania dobowej dawki hydroksymocznika 35 mg/kg mc. Pacjentów, u których stabilny stan występuje po mniejszych dawkach, należy kontrolować co 2 miesiące.

Leczenie produktem leczniczym Siklos należy przerwać, jeśli nastąpi znaczące zahamowanie czynności szpiku kostnego. Pierwszym i najczęstszym objawem supresji hematologicznej jest na ogół neutropenia. Małopłytkowość i niedokrwistość występują rzadziej i są rzadko obserwowane bez poprzedzającej je neutropenii. Po odstawieniu leczenia zwykle następuje szybki powrót do normy po zahamowaniu czynności szpiku kostnego. Leczenie produktem Siklos można następnie wznowić przy nieco niższej dawce (patrz punkt 4.2).

Zaburzenia czynności nerek i wątroby

Siklos należy stosować ostrożnie u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek (patrz punkt 4.2).

Ponieważ dostępne dane dotyczące stosowania produktu pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby są ograniczone, Siklos należy stosować ostrożnie (patrz punkt 4.2).

Owrzodzenia kończyn dolnych i toksyczność związana z zapaleniem naczyń krwionośnych skóry
U pacjentów z owrzodzeniami kończyn dolnych Siklos należy stosować z zachowaniem ostrożności. Takie owrzodzenia są częstym powikłaniem niedokrwistości sierpowatokrwinkowej, ale odnotowywano je również u pacjentów leczonych hydroksymocznikiem. U pacjentów z zaburzeniami mieloproliferacyjnymi w trakcie leczenia hydroksymocznikiem wystąpiła toksyczność związana z zapaleniem naczyń skóry, w tym owrzodzenia i zgorzel w wyniku zapalenia naczyń. Toksyczność w wyniku zapalenia naczyń najczęściej zgłaszano u pacjentów leczonych obecnie lub w przeszłości interferonem. Z uwagi na potencjalnie ciężkie objawy kliniczne owrzodzeń spowodowanych zapaleniem naczyń skóry zgłaszane u pacjentów z chorobą mieloproliferacyjną, hydroksymocznik należy odstawić i (lub) zmniejszyć jego dawkę w przypadku wystąpienia owrzodzeń wywołanych zapaleniem naczyń skóry. Rzadko owrzodzenia są wywołane przez leukocytoklastyczne zapalenie naczyń.

Makrocytoza

Hydroksymocznik powoduje makrocytozę, która może maskować przypadkowe powstanie niedoboru kwasu foliowego i witaminy B₁₂. Zaleca się profilaktyczne podawanie kwasu foliowego.

Rakotwórczość

Hydroksymocznik wykazuje wyraźne działanie genotoksyczne w wielu różnych układach testowych. Przypuszcza się, że hydroksymocznik jest transgatunkowym czynnikiem rakotwórczym. U pacjentów otrzymujących długotrwanie hydroksymocznik z powodu zaburzeń mieloproliferacyjnych, obserwowano wtórną białaczkę. Nie wiadomo, czy białaczka jest wtórnym efektem stosowania hydroksymocznika, czy jest związana z chorobą podstawowa. U pacjentów stosujących długotrwanie hydroksymocznik odnotowano również przypadki występowania raka skóry.

Bezpieczne podawanie i kontrola

Pacjenci i (lub) ich rodzice lub opiekunowie prawni muszą być w stanie przestrzegać zaleceń dotyczących podawania tego produktu leczniczego, kontroli i opieki nad pacjentem.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono odrębnych badań dotyczących interakcji hydroksymocznika.

U pacjentów zakażonych wirusem HIV, którzy otrzymywali hydroksymocznik w skojarzeniu z lekami antyretrowirusowymi pierwszej generacji, szczególnie z didanozyną wraz ze stawudyną, zgłaszano potencjalnie kończące się zgonem zapalenie trzustki i hepatotoksyczność oraz ciężką neuropatię obwodową. U pacjentów leczonych hydroksymocznikiem w skojarzeniu z didanozyną, stawudyną i indynawirem stwierdzono zmniejszenie liczby komórek CD4 (mediana około 100/mm³).

Jednoczesne stosowanie hydroksymocznika i innych mielosupresyjnych produktów leczniczych lub radioterapii może nasilać zahamowanie szpiku kostnego, zaburzenia w układzie pokarmowym lub zapalenie śluzówki. Hydroksymocznik może zaostrzać rumień wywołany radioterapią.

Jednoczesne stosowanie hydroksymocznika ze szczepionką zawierającą żywe wirusy może nasilać replikację wirusa ze szczepionki i (lub) może nasilić działanie niepożądane wirusa ze szczepionki, z powodu osłabienia normalnych mechanizmów obronnych organizmu w wyniku leczenia hydroksymocznikiem. Immunizacja z zastosowaniem szczepionki zawierającej żywe wirusy u pacjenta stosującego hydroksymocznik może doprowadzić do ciężkich zakażeń. Na ogół odpowiedź przeciwciał pacjenta na szczepionki będzie osłabiona. Leczenie produktem leczniczym Siklos i jednoczesną immunizację z użyciem szczepionek zawierających żywe wirusy należy zastosować tylko wówczas, gdy korzyści wyraźnie przewyższają potencjalne ryzyko.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym/Antykoncepcja u mężczyzn i kobiet

Kobietom w wieku rozrodczym należy zalecić, aby stosowały odpowiednie środki kontroli urodzin w trakcie leczenia hydroksymocznikiem oraz niezwłocznie poinformowały lekarza prowadzącego w przypadku zajścia w ciążę.

W przypadku kobiet w wieku rozrodczym zdecydowanie zaleca się stosowanie skutecznych metod antykoncepcji.

Pacjenci (mężczyźni i kobiety) planujący poczęcie powinni przerwać leczenie na 3 do 6 miesięcy przed możliwym poczęciem. Ocenę stosunku ryzyka do korzyści należy przeprowadzić indywidualnie, rozważając ryzyko związane z leczeniem hydroksymocznikiem względem przestawienia pacjenta na program transfuzji krwi.

Ciąża

Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3). Pacjentów leczonych hydroksymocznikiem należy poinformować o ryzyku dla płodu.

Istnieją tylko ograniczone dane dotyczące stosowania hydroksymocznika u kobiet w okresie ciąży. Produkt Siklos nie jest zalecany do stosowania w okresie ciąży.

Pacjentkę należy pouczyć, aby w przypadku podejrzenia ciąży niezwłocznie skontaktowała się z lekarzem.

Laktacja

Hydroksymocznik przenika do mleka kobiecego. Z uwagi na potencjalne poważne działania niepożądane u niemowląt, w trakcie stosowania produktu Siklos należy przerwać karmienie piersią.

Płodność

Produkt leczniczy może wpływać na płodność u mężczyzn.

Bardzo często obserwowano oligospermię i azoospermię u mężczyzn, chociaż te zaburzenia związane są również z zasadniczą chorobą. Zmniejszenie płodności zaobserwowano u samców szczura (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Siklos wywiera niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Pacjentom należy poradzić, aby nie prowadzili pojazdów mechanicznych ani nie obsługiwali urządzeń mechanicznych w ruchu, jeśli pojawiają się u nich zawroty głowy w trakcie stosowania produktu leczniczego Siklos.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Profil bezpieczeństwa hydroksymocznika w leczeniu niedokrwistości sierpowatokrwinkowej ustalono na podstawie badań klinicznych i potwierdzono w długoterminowych badaniach kohortowych obejmujących do 1 903 dorosłych i dzieci w wieku powyżej 2 lat.

Najczęściej zgłaszaną reakcją niepożądaną jest zahamowanie czynności szpiku kostnego, a najpowszechniejszym jej objawem — neutropenia. Zahamowanie czynności szpiku kostnego jest działaniem toksycznym hydroksymocznika, które ulega ograniczeniu po zmniejszeniu dawki. Jeśli nie zostanie osiągnięta maksymalna tolerowana dawka, przejściowa mielotoksyczność występuje zwykle u mniej niż 10% pacjentów, podczas gdy przy maksymalnej tolerowanej dawce odwracalna supresja szpiku kostnego może wystąpić u ponad 50% pacjentów. Tych działań niepożądanych należy się spodziewać w oparciu o właściwości farmakologiczne hydroksymocznika. Stopniowe zwiększanie dawki może pomóc ograniczyć występujące działania niepożądane (patrz punkt 4.2).

Dane kliniczne uzyskane od pacjentów z niedokrwistością sierpowatokrwinkową nie wykazują dowodów niepożądanego wpływu hydroksymocznika na czynność wątroby i nerek.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Działania niepożądane uszeregowano poniżej zgodnie z klasyfikacją układów i narządów oraz bezwzględną częstością występowania. Częstość występowania zdefiniowano jako: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($> 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($> 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadko ($> 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$) i bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem:

<i>Zaburzenia krwi i układu chłonnego:</i>	
Bardzo często:	Zahamowanie czynności szpiku kostnego ¹ , w tym neutropenia (< 1,5 x 10 ⁹ /L), retykulocytopenia (< 80 x 10 ⁹ /L), makrocytoza ²
Często:	Małopłytkowość (< 80 x 10 ⁹ /L), niedokrwistość (hemoglobina < 4,5 g/dL) ³
<i>Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone:</i>	
Nieznana:	Białaczka, a u starszych pacjentów rak skóry
<i>Zaburzenia układu nerwowego:</i>	
Często:	Ból głowy
Niezbyt często:	Zawroty głowy
<i>Zaburzenia naczyniowe:</i>	
Nieznana:	Krwawienie
<i>Zaburzenia żołądka i jelit:</i>	
Niezbyt często:	Nudności
Nieznana:	Zaburzenia żołądkowo-jelitowe, wymioty, wrzód przewodu pokarmowego, ciężka hipomagnezemia
<i>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych:</i>	
Nieznana:	Zwiększona aktywność enzymów wątrobowych
<i>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej:</i>	
Często:	Reakcje skórne (np. pigmentacja jamy ustnej, paznokci i skóry) i zapalenie śluzówki jamy ustnej
Niezbyt często:	Wysypka, melanonychia, łysienie
Rzadko:	Owrzodzenie kończyn dolnych
Bardzo rzadko:	Toczeń rumieniowaty układowy i skórny
Nieznana:	Suchość skóry
<i>Zaburzenia układu rozrodczego i piersi:</i>	
Bardzo często:	Oligospermia, azoospermia ⁴
Nieznana:	Brak miesiączki
<i>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania:</i>	
Nieznana:	Gorączka
<i>Badania diagnostyczne:</i>	
Nieznana:	Zwiększenie masy ciała ⁵

¹ Normalizacja hematologiczna zwykle następuje w ciągu dwóch tygodni od odstawienia hydroksymocznika.

² Makrocytoza wywołwana przez hydroksymocznik nie jest zależna od witaminy B₁₂ lub kwasu foliowego.

³ Głównie z powodu zakażenia parwowirusem, sekwestracji śledziony lub wątroby, zaburzenia czynności nerek.

⁴ Oligospermia i azoospermia są na ogół odwracalne, ale należy je uwzględnić w przypadku planowania ojcostwa (patrz punkt 5.3). Te zaburzenia są również związane z pierwotną chorobą.

⁵ Może być skutkiem poprawy ogólnego stanu pacjenta.

Dzieci i młodzież

Częstość, rodzaj i nasilenie działań niepożądanych u dzieci są na ogół podobne do tych, które występują u pacjentów dorosłych.

Dane uzyskane z badania obserwacyjnego Siklos® (Escort HU) przeprowadzonego na dużej grupie pacjentów (n=1 906) z niedokrwistością sierpowatokrwinkową po wprowadzeniu leku do obrotu wykazały, że u pacjentów w wieku od 2 do 10 lat występowało większe ryzyko neutropenii i mniejsze ryzyko suchości skóry, łysienia, bólu głowy i niedokrwistości. U pacjentów w wieku od 10 do 18 lat występowało mniejsze ryzyko suchości skóry, owrzodzenia skóry, łysienia, zwiększenia masy ciała i niedokrwistości w porównaniu z dorosłymi.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać

wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V.

4.9 Przedawkowanie

U pacjentów, którzy otrzymali hydroksymocznik w dawkach kilkakrotnie większych niż dawka terapeutyczna, odnotowano ostrą toksyczność śluzówkowo-skórną. Obserwowano bolesność, fioletowy rumień, obrzęki dłoni i podeszew stóp prowadzące do złuszczenia się skóry rąk i stóp, ciężkie uogólnione przebarwienia skóry i zapalenie jamy ustnej.

U pacjentów z niedokrwistością sierpowatokrwinkową zgłaszano ciężkie zahamowanie czynności szpiku kostnego w odosobnionych przypadkach przedawkowania hydroksymocznika od 2 do 10 razy w stosunku do zalecanej dawki (do 8,57 razy powyżej maksymalnej zalecanej dawki wynoszącej 35 mg/kg mc./d). Z uwagi na możliwość opóźnienia normalizacji stanu, zaleca się kontrolowanie parametrów krwi przez kilka tygodni po przedawkowaniu.

Leczenie przedawkowania obejmuje płukanie żołądka a następnie leczenie objawowe i kontrolę czynności szpiku kostnego.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwnowotworowe, inne leki przeciwnowotworowe; kod ATC: L01XX05.

Mechanizm działania

Wszystkie mechanizmy działania hydroksymocznika nie są w pełni znane. Jednym z tych mechanizmów jest zwiększenie stężenia hemoglobiny płodowej (HbF) u pacjentów z niedokrwistością sierpowatokrwinkową. HbF zaburza polimeryzację HbS, a tym samym hamuje wytwarzanie krwinki czerwonej sierpowatej zmniejszając z kolei częstość epizodów zamknięcia naczyń i hemolizy. We wszystkich badaniach klinicznych, po zastosowaniu hydroksymocznika stwierdzono znaczne zwiększenie stężenia HbF w porównaniu z poziomem początkowym. Podwyższone HbF zwiększa również wskaźnik przeżycia czerwonych krwinek i stężenie hemoglobiny całkowitej, tym samym zmniejszając niedokrwistość u tych pacjentów.

Wykazano, że hydroksymocznik jest związany z wytwarzaniem tlenu azotu, sugerując, że tlenek azotu pobudza wytwarzanie cyklicznego monofosforanu guanozyny (cGMP), który następnie aktywuje kinazę białkową i zwiększa wytwarzanie HbF. Inne znane działanie farmakologiczne hydroksymocznika, które może przyczyniać się do jego korzystnego wpływu w niedokrwistości sierpowatokrwinkowej, obejmuje zmniejszanie liczby neutrofilów, zwiększanie zawartości wody w krwinkach czerwonych, zwiększanie podatności krwinek sierpowatych na odkształcanie oraz modyfikację przylegania krwinek czerwonych do śródbłonna.

Ponadto hydroksymocznik powoduje natychmiastowe hamowanie syntezy DNA poprzez działanie jako inhibitor reduktazy rybonukleotydowej, bez zaburzenia syntezy kwasu rybonukleinowego lub białek.

Działanie farmakodynamiczne

Pomimo niestałej korelacji między zmniejszaniem częstości przełomów a zwiększeniem stężenia HbF, działanie cytoredukcyjne hydroksymocznika, szczególnie zmniejszanie liczby neutrofilów, było czynnikiem najsilniej skorelowanym ze zmniejszeniem częstości przełomów.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

W prawie wszystkich badaniach klinicznych dotyczących niedokrwistości sierpowatokrwinkowej hydroksymocznik zmniejszał częstość występowania epizodów zamknięcia naczyń o 40% do 80% u

dzieci i dorosłych. Takie samo zmniejszenie zaobserwowano w zakresie liczby hospitalizacji i liczby dni pobytu w szpitalu w leczonych grupach. W kilku badaniach podczas leczenia hydroksymocznikiem zmniejszyła się również o 25% do 68% roczna częstość występowania ostrego zespołu piersiowego (ang. acute chest syndrome) w niedokrwistości sierpowatej. Ostry zespół piersiowy jest częstym, stanowiącym zagrożenie dla życia powikłaniem niedokrwistości sierpowatokrwinkowej, charakteryzującym się bólem w klatce piersiowej, gorączką lub dusznością z niedawno stwierdzonym naciekiem na zdjęciu rentgenowskim klatki piersiowej. Utrzymującą się korzyść kliniczną wykazano u pacjentów stale leczonych hydroksymocznikiem przez okres powyżej 8 lat.

U 1 906 pacjentów włączonych do badania kohortowego ESCORT HU po 12 i 24 miesiącach leczenia hydroksymocznikiem zaobserwowano znaczące zwiększenie stężenia hemoglobiny (+1,4 g/dl i 1,5 g/dl) i odsetka hemoglobiny płodowej (+14,65% i 15%) w porównaniu z wartością w punkcie początkowym. Równolegle po roku leczenia zaobserwowano istotne zmniejszenie liczby kryz bólowych trwających >48 godzin (-40% u dzieci i -50% u osób dorosłych), epizodów ostrego zespołu piersiowego (-68% u dzieci i -57% u osób dorosłych) oraz hospitalizacji (-44% u dzieci i -45% u osób dorosłych), a odsetek pacjentów wymagających przetoczenia krwi zmniejszył się o 50%. Profil bezpieczeństwa stosowania hydroksymocznika u osób dorosłych i dzieci zaobserwowany w badaniu ESCORT-HU był zgodny z wcześniej opublikowanymi danymi; nie stwierdzono przy tym żadnych nowych zagrożeń (Montalembert 2021).

Dzieci i młodzież

W badaniu NOHARM (Opoka 2017) dzieci w wieku średnio 2,2 lat (od 1 roku do 3,99 lat) zrandomizowano do grupy otrzymującej hydroksymocznik (n=104) albo placebo (n=104). Lek podawano raz na dobę w dawce $20 \pm 2,5$ mg/kg mc. przez 12 miesięcy. Złożony wynik kliniczny związany z niedokrwistością sierpowatą (kryzy bólowe w przebiegu zamknięcia naczyń, zapalenie stawów palców, ostry zespół piersiowy, sekwestracja śledziony lub przetoczenie krwi) występował rzadziej w przypadku stosowania hydroksymocznika (45%) niż placebo (69%, $p=0,001$). W badaniu NOHARM ryzyko zwiększonego zakażenia u dzieci z neutropenią indukowaną leczeniem farmakologicznym występowało rzadko i nie zaobserwowano różnic w tym zakresie pomiędzy leczeniem hydroksymocznikiem a stosowaniem placebo.

Po zakończeniu badania NOHARM dzieci włączono do rozszerzonego badania NOHARM (John 2020) i losowo przypisano w stosunku 1:1 do grupy otrzymującej hydroksymocznik w stałej dawce standardowej (średnia \pm odchylenie standardowe], 20 ± 5 mg na kilogram na dobę) albo grupy, w której dawka hydroksymocznika była zwiększana do maksymalnej dawki tolerowanej. Zrandomizowano 187 dzieci: 94 (wiek $4,6 \pm 1,0$) do grupy otrzymującej stałą dawkę ($19,2 \pm 1,8$ mg/kg mc./dobę) i 93 (wiek $4,8 \pm 0,9$) do grupy zwiększania dawki ($29,5 \pm 3,6$ mg/kg mc./dobę). Po 18 miesiącach w grupie zwiększania dawki stwierdzono zwiększenie stężenia hemoglobiny (+0,3 g/dl) i odsetka hemoglobiny płodowej (+8%). Kliniczne zdarzenia niepożądane dowolnego stopnia znacznie częściej występowały w grupie otrzymującej stałą dawkę; w tym wszystkie zdarzenia związane z niedokrwistością sierpowatokrwinkową (245 w porównaniu z 105) i konkretne zdarzenia: kryzy bólowe w przebiegu zamknięcia naczyń (200 w porównaniu z 86) i przypadki ostrego zespołu piersiowego lub zapalenia płuc (30 w porównaniu z 8). Liczba kluczowych interwencji medycznych również była mniejsza w grupie zwiększania dawki niż w grupie otrzymującej stałą dawkę, zarówno w zakresie przetaczania krwi (34 w porównaniu z 116), jak i hospitalizacji (19 w porównaniu z 90).

W randomizowanym, kontrolowanym badaniu Baby Hug u niemowląt w wieku 9–23 miesiące, u których występowała hemoglobina SS/Sb0, stwierdzono zmniejszenie liczby epizodów bólu (-52%, 177 zdarzeń w porównaniu z 375), przypadków zapalenia stawów palców (-80%, 24 w porównaniu z 123), ostrego zespołu piersiowego (8 w porównaniu z 27) i hospitalizacji (-28%, 232 w porównaniu z 324) odpowiednio w grupie otrzymującej hydroksymocznik (n=96) w porównaniu z placebo (n=97). U 25 pacjentów leczonych przez rok w ramach badania ESCORT HU bez grupy kontrolnej po upływie roku w porównaniu z okresem jednego roku przed włączeniem do badania (n=25) odnotowano zmniejszenie liczby kryz w przebiegu zamknięcia naczyń: -42% i hospitalizacji: -55%. Do ustalenia pozostaje stosunek korzyści do ryzyka i długotrwałe bezpieczeństwo w tej populacji.

Dane z wybranej niekontrolowanej kohorty ESCORT HU zebrano w podgrupie 27 pacjentów z grupy dzieci i młodzieży z ciężką przewlekłą niedokrwistością leczonych produktem Siklos przez 12 miesięcy, u których stężenie hemoglobiny na początku badania było mniejsze niż 7 g/dL. Wśród nich tylko 6 (22%) pacjentów miało stężenie poniżej 7 g/dL w miesiącu 12. Choć u większości pacjentów (56%), zmiana w stosunku do wartości początkowej była równa lub większa niż 1 g/dL, ze względu na duży odsetek brakujących danych, możliwość regresji do średniej oraz fakt, że nie można wykluczyć wpływu transfuzji, z tego niekontrolowanego badania nie można wyciągnąć solidnych wniosków dotyczących skuteczności.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Po doustnym podaniu 20 mg/kg mc. hydroksymocznika obserwuje się szybkie wchłanianie, z maksymalnymi stężeniami w osoczu około 30 mg/L występującymi odpowiednio po 0,75 h i 1,2 h u dzieci i dorosłych pacjentów z niedokrwistością sierpowatokrwinkową. Całkowita ekspozycja w czasie do 24 h po podaniu dawki wynosi 124 mg.h/L u dzieci i młodzieży oraz 135 mg.h/L u dorosłych pacjentów. Na podstawie ocen we wskazaniach innych niż niedokrwistość sierpowatokrwinkowa stwierdza się prawie całkowitą biodostępność hydroksymocznika po podaniu doustnym.

Dystrybucja

Hydroksymocznik ulega szybkiej dystrybucji w organizmie człowieka, przenika do płynu mózgowo-rdzeniowego, pojawia się w płynie otrzewnowym (i w wodobrzuszu) oraz gromadzi się w leukocytach i erytrocytach. Szacowana objętość dystrybucji hydroksymocznika jest równa w przybliżeniu całkowitej objętości wody w ustroju. Objętość dystrybucji w stanie równowagi dynamicznej dostosowana ze względu na biodostępność wynosi 0,57 L/kg mc. u pacjentów z niedokrwistością sierpowatokrwinkową (osiągając w przybliżeniu odpowiednio 72 L u dzieci i 90 L u dorosłych). Nie ustalono stopnia wiązania się hydroksymocznika z białkami.

Metabolizm

Nie określono w pełni szlaków biotransformacji ani metabolitów. Mocznik jest jednym z metabolitów hydroksymocznika.

Hydroksymocznik w stężeniach 30, 100 i 300 μM nie jest metabolizowany *in vitro* przez cytochromy P450 ludzkich mikrosomów wątrobowych. W stężeniach z zakresu 10 do 300 μM hydroksymocznik nie pobudza aktywności ATPazy *in vitro* rekombinowanej ludzkiej glikoproteiny P (PGP), co wskazuje, że hydroksymocznik nie jest substratem PGP. Stąd nie należy spodziewać się interakcji w przypadku jednoczesnego podawania z substancjami będącymi substratami cytochromów P450 lub glikoproteiny P.

Eliminacja

W badaniu wielokrotnej dawki wśród dorosłych pacjentów z niedokrwistością sierpowatokrwinkową w stanie równowagi dynamicznej około 60% dawki hydroksymocznika wykrywano w moczu. U dorosłych całkowity klirens dostosowany ze względu na biodostępność wynosił 9,89 L/h (0,16 L/h/kg), z czego odpowiednio 5,64 L/h i 4,25 L/h wydalane było przez nerki i poza nerkami. Odpowiednie wartości dla całkowitego klirensu u dzieci wynosiły 7,25 L/h (0,20 L/h/kg), z czego odpowiednio 2,91 L/h i 4,34 L/h wydalane było przez nerki i poza nerkami.

U dorosłych z niedokrwistością sierpowatokrwinkową średnie sumaryczne wydalanie hydroksymocznika w moczu wynosiło 62% podanej dawki po 8 godzinach, a zatem było wyższe niż u pacjentów z nowotworem (35-40%). U pacjentów z niedokrwistością sierpowatokrwinkową hydroksymocznik był wydalany przy okresie półtrwania wynoszącym około 6-7 godzin, który jest dłuższy niż obserwowany w innych wskazaniach.

Wiek, płeć, rasa

Nie są dostępne żadne informacje dotyczące różnic farmakokinetycznych związanych z wiekiem (z wyjątkiem dzieci), płcią lub rasą.

Dzieci

U dzieci i dorosłych pacjentów z niedokrwistością sierpowatokrwinkową ekspozycja ustrojowa na hydroksymocznik w stanie równowagi dynamicznej była podobna przy ocenie na podstawie powierzchni pod krzywą. Maksymalne stężenia w osoczu i stwierdzana objętość dystrybucji w odniesieniu do masy ciała były porównywalne w poszczególnych grupach wiekowych. Czas do osiągnięcia maksymalnego stężenia w osoczu i odsetek dawki wydalanej w moczu były podwyższone w porównaniu z wynikami u dorosłych. U dzieci okres półtrwania był nieco dłuższy, a całkowity klirens w odniesieniu do masy ciała nieco wyższy niż u dorosłych pacjentów (patrz punkt 4.2).

Zaburzenia czynności nerek

U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek należy rozważyć zmniejszenie dawki produktu Siklos z uwagi na jego wydalanie przez nerki. W otwartym badaniu podawania pojedynczej dawki u dorosłych pacjentów z niedokrwistością sierpowatokrwinkową (Yan JH et al, 2005) oceniono wpływ czynności nerek na właściwości farmakokinetyczne hydroksymocznika. Pacjenci z prawidłową czynnością nerek (klirens kreatyniny CrCl >80 mL/min) oraz łagodnymi (CrCl 60-80 mL/min), umiarkowanymi (CrCl 30 - 60 mL/min) lub ciężkimi (<30 mL/min) zaburzeniami nerek otrzymali hydroksymocznik w pojedynczej dawce 15 mg/kg mc. w kapsułkach 200 mg, 300 mg lub 400 mg. U pacjentów z CrCl poniżej 60 mL/min lub pacjentów ze schyłkową chorobą nerek średnia ekspozycja na hydroksymocznik była około 64% wyższa niż u pacjentów z prawidłową czynnością nerek. Na podstawie oceny przeprowadzonej w dalszym badaniu stwierdzono, że u pacjentów z CrCl <60 mL/min powierzchnia pod krzywą była o około 51% wyższa niż u pacjentów z CrCl ≥60 mL/min, co wskazuje, iż u pacjentów z CrCl ≤60 mL/min może być właściwe zmniejszenie dawki hydroksymocznika o 50%. Hemodializa zmniejszała ekspozycję na hydroksymocznik o 33% (patrz punkty 4.2 i 4.4).

W tej grupie pacjentów zaleca się ścisłą kontrolę parametrów krwi.

Zaburzenia czynności wątroby

Brak jest danych wspierających konkretne wytyczne dotyczące modyfikacji dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby, niemniej ze względów bezpieczeństwa Siklos jest przeciwwskazany u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 4.3). U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby zaleca się ścisłą kontrolę parametrów krwi.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W nieklinicznych badaniach toksyczności najczęstszymi obserwowanymi działaniami niepożądanymi były: zahamowanie szpiku kostnego, zanik tkanki limfatycznej i zmiany zwyrodnieniowe w nabłonku jelita cienkiego i grubego. U niektórych gatunków obserwowano objawy sercowo-naczyniowe działania i zmiany hematologiczne. Ponadto u szczurów nastąpił zanik jąder z obniżoną spermatogenezą, podczas gdy u psów odnotowano odwracalne zatrzymanie spermatogenezę.

Hydroksymocznik wykazuje wyraźne działanie genotoksyczne w wielu systemach badań. Nie przeprowadzono tradycyjnych długookresowych badań w celu oceny potencjału rakotwórczego hydroksymocznika. Przypuszcza się jednak, że hydroksymocznik jest transgatunkowym czynnikiem rakotwórczym.

Hydroksymocznik przenika przez łożysko; wykazano, że jest silnym czynnikiem teratogennym i embriotoksycznym w wielu różnych modelach zwierzęcych przy dawce terapeutycznej stosowanej u ludzi lub mniejszych dawkach. Działanie teratogenne obserwowano w postaci częściowo skostniałych kości czaszki, braku oczodołów, wodogłowia, dwudzielnych członów mostka i brakujących kręgów w odcinku lędźwiowym. Objawy embriotoksyczności obejmowały zmniejszoną zdolność do przeżycia płodu, mniejszą masę ciała żywego potomstwa i opóźnienia rozwojowe.

Hydroksymocznik podawany samcom szczurów w dawce 60 mg/kg mc /d (około dwukrotnie większa dawka niż zalecana maksymalna dawka u ludzi) powodował zanik jąder i zmniejszoną spermatogenezę oraz znacząco obniżał ich zdolność do zapłodnienia samic.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Sodu stearylofumaran
Celuloza mikrokryształiczna krzemionkowana
Metakrylanu butylu kopolimer zasadowy

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

Podczas użycia

Niezużyte przełamane tabletki należy umieścić z powrotem w opakowaniu i zużyć w ciągu trzech miesięcy.

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Przechowywać w temperaturze poniżej 30°C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Butelka z polietylenu o wysokiej gęstości (HDPE) z zamknięciem z polipropylenu z zabezpieczeniem przed dostępem dzieci, zawierającym wkład osuszający.

Siklos 100 mg tabletki powlekane

Opakowania po 60,90 lub 120 tabletek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Siklos 1 000 mg tabletki powlekane

Opakowanie zawiera 30 tabletek.

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Siklos to produkt leczniczy, z którym należy obchodzić się ostrożnie. Osoby, które nie stosują produktu leczniczego Siklos, a w szczególności kobiety w ciąży, powinny unikać kontaktu z hydroksymocznikiem.

Wszystkie osoby przygotowujące lek Siklos do stosowania powinny umyć ręce przed i po kontakcie z tabletkami.

Wszelkie resztki niewykorzystanego produktu lub jego odpady należy usunąć w sposób zgodny z lokalnymi przepisami.

W przypadku, gdy przepisana dawka leku wymaga przełamania tabletki na pół lub na cztery części, czynność tę należy wykonać z dala od żywności. Proszek, jaki mógł powstać z przełamanej tabletki należy zetrzeć wilgotną chusteczką jednorazową, którą następnie należy wyrzucić.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Addmedica
37 rue de Caumartin
75009 Paryż
Francja
Telefon: +33 1 72 69 01 86
Faks: +33 1 73 72 94 13
e-mail: question@addmedica.com

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Siklos 100 mg tabletki powlekane
EU/1/07/397/002
EU/1/07/397/003
EU/1/07/397/004

Siklos 1 000 mg tabletki powlekane
EU/1/07/397/001

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 29/06/2007
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 24/04/2017

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowa informacja o tym produkcie jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków: <http://www.ema.europa.eu/>.