

**I. MELLÉKLET**  
**ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS**

## 1. A GYÓGYSZER NEVE

Siklos 100 mg filmtabletta.  
Siklos 1000 mg filmtabletta.

## 2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

### Siklos 100 mg filmtabletta

100 mg hidroxikarbamid filmtablettánként.

### Siklos 1000 mg filmtabletta

1000 mg hidroxikarbamid filmtablettánként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

## 3. GYÓGYSZERFORMA

Filmtabletta (tabletta).

### Siklos 100 mg filmtabletta

Törtfehér, hosszúkás filmtabletta, mindkét oldalán rovátkával. A tabletta két egyenlő részre osztható. A tabletta mindkét fele dombornyomásos „H” jelöléssel van ellátva.

### Siklos 1000 mg filmtabletta

Törtfehér, kapszula alakú, filmbevonatú tabletta, három rovátkával mindkét oldalon.

A tabletta négy egyforma részre osztható. A tabletta mind a négy negyede egyik oldalán dombornyomott „T” jelöléssel van ellátva.

## 4. KLINIKAI JELLEMZŐK

### 4.1 Terápiás javallatok

A Siklos a kiújuló, fájdalmas érelzáródásos krízisek, köztük az akut mellkasi szindróma megelőzésére javallott, tünetekkel járó sarlósejtes szindrómában szenvedő felnőtteknél, serdülőknél és 2 éves kornál idősebb gyermekek esetében (lásd 5.1 pont).

### 4.2 Adagolás és alkalmazás

A Siklos tabletták alkalmazását a sarlósejtes vérszegénység kezelésében jártas orvos kezheti meg.

#### Adagolás

##### *Felnőttek, serdülők és 2 évesnél idősebb gyermekek*

Az adagolást a beteg testtömege alapján kell meghatározni.

A hidroxikarbamid kezdő adagja 15 mg testtömeg-kilogrammonként, a szokásos adagja pedig naponta 15 – 30 mg testtömeg-kilogrammonként.

Mindaddig, amíg a beteg klinikailag, illetve hematológiailag reagál a kezelésre (pl. növekszik a hemoglobin F (HbF), az átlagos vörösvértest-térfogat (MCV) vagy a neutrofilszám), a Siklos adagját szinten kell tartani.

Ha a beteg nem reagál (a rohamok visszatérnek, vagy nem csökken a gyakoriságuk), akkor a napi adag 2,5 – 5 mg/testtömeg-kilogramm/nap lépcsőket alkalmazva emelhető a legmegfelelőbb dózis használatával.

Kivételes körülmények között maximum 35 mg/testtömeg-kilogramm adható naponta, szoros hematológiai ellenőrzés mellett (lásd 4.4 pont).

Ha a beteg a maximális adag hidroxikarbamid (napi 35 mg/testtömeg-kilogramm) három-hat havi alkalmazása után sem reagál, akkor mérlegelni kell a Siklos alkalmazásának végleges leállítását.

Ha a vörsejtszámok a toxikus tartományban vannak, akkor a Siklos alkalmazását átmenetileg fel kell függeszteni, amíg a normál vörsejtszám helyre nem áll. A hematológiai javulás általában két héten belül jelentkezik. A kezelés alacsonyabb adaggal újra megkezdhető. A Siklos adagja szoros hematológiai ellenőrzés alatt újra megemelhető. A hematológiai toxicitást okozó adagot kettőnél több alkalommal nem szabad kipróbálni.

A toxikus tartomány az alábbi vérvizsgálati eredményekkel jellemezhető:

Neutrofilek	< 2000/mm <sup>3</sup>
Vérlemezkek	< 80 000/mm <sup>3</sup>
Hemoglobin	< 4,5 g/dl
Reticulocyták	< 80 000/mm <sup>3</sup> , ha a hemoglobin-koncentráció < 9 g/dl

A hidroxikarbamid sarlósejtes szindrómában szenvedő betegek körében történő hosszú távú, folyamatos alkalmazására vonatkozóan gyermekekkel és serdülőkkel kapcsolatban is vannak adatok, gyermekek és serdülők esetén 12 éves, felnőtteknél több mint 13 éves követéssel. Jelenleg nem ismert, hogy a betegeket milyen hosszú ideig kell Siklosszal kezelni. A kezelés időtartamának meghatározása a kezelőorvos felelőssége, és ehhez az adott beteg klinikai és hematológiai eredményeit kell alapul venni.

#### Különleges betegcsoportok

##### *2 évesnél fiatalabb gyermekek*

Mivel a hidroxikarbamid 2 évesnél fiatalabb gyermekeknél történő alkalmazásával kapcsolatos hosszú távú adatok ritkák, nincsen kidolgozott adagolási rend, és ezért ebben a betegcsoportban a hidroxikarbamid alkalmazása nem javallott.

##### *Vesekárosodás*

Mivel a hatóanyag főként a vesén keresztül ürül ki a szervezetből, vesekárosodás esetén a Siklos adagjának csökkentésére lehet szükség. Azon betegeknél, akiknek a kreatinin-clearance  $\leq 60$  ml/perc, a Siklos kezdő adagját 50%-kal kell csökkenteni. Ezeknél a betegeknél a vérparaméterek szoros ellenőrzése javallott. A Siklost tilos súlyos vesekárosodásban szenvedő betegeknél adni (kreatinin - clearance < 30 ml/perc) (lásd 4.3, 4.4 és 5.2 pont).

##### *Májkárosodás*

Nem állnak rendelkezésre olyan adatok, melyek alátámasztják, hogy májkárosodás esetén az adag specifikus módosítása szükséges. Ezen betegeknél a vérparaméterek szoros ellenőrzése javallott. Biztonságossági okokból a Siklos alkalmazása ellenjavallt súlyos májkárosodás esetén (lásd 4.3 és 4.4 pont).

#### Az alkalmazás módja

Az egyedileg előírt adagolásnak megfelelően a tablettát vagy a fél, illetve negyed tablettát naponta egyszer kell bevenni, lehetőleg reggel, reggeli előtt, egy pohár vízzel vagy nagyon kis mennyiségű étellel.

A tablettá lenyelésére képtelen betegek esetében a tablettát **közvetlenül a bevétel előtt** fel lehet oldani egy kávéskanálnyi vízben. A lehetséges keserű íz egy csepp szörp vagy étel hozzáadásával elfedhető.

### **4.3 Ellenjavallatok**

A készítmény hatóanyagával vagy bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

Súlyos májkárosodás (Child-Pugh C stádium).  
Súlyos vesekárosodás (kreatinin-clearance <30 ml/perc).

A csontvelő-depressziót jelző toxikus tartományok a 4.2 pontban találhatóak.

Szoportatás (lásd 4.6 pont).

#### **4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések**

A Siklos kezelés szoros klinikai ellenőrzést igényel. A beteg hematológiai státuszát, valamint vese- és májfunkcióját meg kell határozni a kezelés előtt és a kezelés alatt rendszeresen ellenőrizni kell. A Siklos kezelés ideje alatt a vérképet kéthetente ellenőrizni kell a kezelés kezdetekor (azaz az első két hónapban), és ha a hidroxikarbamid napi adagja eléri a 35 mg/testtömeg-kilogrammot. Azokat a betegeket, akiknek az állapota stabil alacsonyabb adag mellett, kéthavonta kell ellenőrizni.

A Siklos kezelést meg kell szakítani, ha a csontvelőfunkció jelentősen romlik. A hematológiai toxicitás első és leggyakoribb megnyilvánulása általában a neutropenia. A thrombocytopenia és a vérszegénység kevésbé gyakori, és ritkán jelentkeznek megelőző neutropenia nélkül. A csontvelő-depresszió a kezelés megszakítását követően általában gyorsan helyre áll. A Siklos terápia ezután alacsonyabb adaggal újratekinthető (lásd 4.2 pont).

A Siklos óvatosan kell alkalmazni enyhe vagy közepesen súlyos vesekárosodás esetén (lásd 4.2 pont).

Mivel az enyhe vagy a közepesen súlyos májkárosodásban szenvedő betegek esetében nem állnak rendelkezésre adatok, a Siklost óvatosan kell alkalmazni (lásd 4.2 pont).

Lábszárfekélyes betegeknél a Siklost óvatosan kell alkalmazni. A lábszárfekély a sarlósejtes szindróma egyik gyakori szövődménye, de hidroxikarbammiddal kezelt betegeknél is beszámoltak róla. Hidroxikarbammiddal kezelt myeloproliferatív rendellenességben szenvedő betegeknél cutan vasculitises toxicitások, például vasculitises fekélyek és gangréna fordultak elő. A beszámolók alapján a vasculitises toxicitások leggyakrabban olyan betegeknél alakultak ki, akiknek kórtörténetében interferon-terápia szerepelt, vagy éppen ilyen kezelésben részesültek. A myeloproliferatív betegségben szenvedő betegeknél megfigyelt cutan vasculitises fekélyek potenciálisan súlyos klinikai következményei miatt a hidroxikarbamid kezelést meg kell szakítani, és/vagy az adagot csökkenteni kell, ha cutan vasculitises fekély alakul ki. A fekélyeket ritkán leukocytoclastos vasculitis okozza.

A kezelt gyerekek és serdülők növekedésének folyamatos követése javallott.

A hidroxikarbamid macrocytosist okoz, amely elfedheti az esetlegesen kialakuló folsav- és B<sub>12</sub>-hiányt. Folsav profilaktikus alkalmazása javallott.

A hidroxikarbamid számos vizsgálati rendszerben egyértelműen genotoxikusnak bizonyult. A hidroxikarbamid feltehetőleg több fajnál is daganatkeltő hatású. Myeloproliferatív rendellenességek miatt hosszú távú hidroxikarbamid kezelésben részesülő betegeknél másodlagos leukémia kialakulásáról számoltak be. Nem ismert, hogy ez a leukemogén hatás valóban a hidroxikarbamid következménye, vagy a beteg alapbetegségével függ össze. Hosszú távú hidroxikarbamid kezelést kapó betegek körében bőrrák előfordulásáról is beszámoltak.

A betegeknél és/vagy szülőknek, illetve a betegért hivatalosan felelős személynek képesnek kell lennie arra, hogy kövesse a gyógyszer adagolására, valamint a beteg megfigyelésére és ellátására vonatkozó utasításokat.

#### **4.5 Gyógyszerkölcsönhatások és egyéb interakciók**

A hidroxikarbamid nem végeztek célzott kölcsönhatás-vizsgálatokat.

Potenciálisan halálos kimenetelű pancreatitis, hepatotoxicitás és súlyos perifériás neuropathia kialakulásáról számoltak be olyan HIV-fertőzött betegeknél, akik egyidejűleg hidroxikarbamidot és antiretrovirális gyógyszerkészítményeket – különösen, ha didanozint + sztavudint – kaptak. Az egyidejűleg hidroxikarbamid és didanozinnal, sztavudinnal és indinavirrel kezelt betegeknél a CD4-sejtszám csökkenésének középértéke kb. 100/mm<sup>3</sup> volt.

A hidroxikarbamid és más myelosuppressív szerek vagy besugárzás egyidejű alkalmazása fokozza a csontvelő-depresszió, a gastrointestinalis problémák és a mucositis előfordulását. A sugárterápia által okozott erythemát a hidroxikarbamid súlyosbíthatja.

A hidroxikarbamid és élő vírust tartalmazó vakcinák egyidejű alkalmazása elősegítheti a vakcinában lévő vírus szaporodását és/vagy felerősítheti a vakcinában lévő vírus okozta mellékhatásokat, mert a normál védekező mechanizmusokat a hidroxikarbamid kezelés legyengítheti. Hidroxikarbamid kezelés alatt álló beteg élővírus-vakcinával történő oltása súlyos fertőzéseket eredményezhet. A beteg vakcinára adott antitestválasza általában gyengülhet. A Siklos kezelés és az élővírus-vakcinával történő immunizálás csak abban az esetben végezhető egyidejűleg, ha az előnyök egyértelműen felülmúlják a lehetséges kockázatokat.

#### **4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás**

##### Fogamzóképes nők/Fogamzásgátlás férfiaknál és nőknél

Hidroxikarbamidot szedő fogamzóképes nők esetében javasolni kell, hogy kerüljék a teherbe esést, valamint hogy azonnal tájékoztassák a kezelőorvost, ha teherbe esnek.

Megfelelő fogamzásgátló módszer alkalmazása kifejezetten ajánlott fogamzóképes nők esetében. Azoknak a hidroxikarbamidot kapó férfi- és nőbetegeknek, akik gyermeket szeretnének, ha lehetséges, a teherbe esés előtt 3-6 hónappal abba kell hagyniuk a kezelést. Egyedi esetenként kell értékelni a kockázatokat és előnyöket, mérlegelve a hidroxikarbamid terápiának a vértranszfúziós programra való átálláshoz viszonyított kockázatát

##### Terhesség

Emberben, 123, hidroxikarbamidval kezelt felnőtt betegből álló csoporttal elvégzett retrospektív analízisben, a jelentett 23 terhességből 15 esetben a hidroxikarbamidval kezelt nő, illetve 3, hidroxikarbamidval kezelt férfi partnere lett terhes. A többségénél (61%) a terhesség és a szülés normál lefolyású volt. A többi figyelemmel kísért esetben a terhességet önként vagy orvosi javaslatra megszakították. A rendelkezésre álló, korlátozott számú adat nem utal a terhességre vagy a magzatra/újszülöttre gyakorolt káros hatásra.

Az állatokon végzett kísérletek reprodukciós toxicitást mutattak (lásd 5.3 pont). A hidroxikarbamidot kapó betegeket fel kell világosítani arról, hogy elméletileg fennáll a magzatkárosodás veszélye. A rendelkezésre álló korlátozott információk alapján terhes nőbetegek vagy hidroxikarbamidval kezelt férfibetegek terhes partnereinek hidroxikarbamid-expozíciója esetén megfontolandó a betegek megfelelő klinikai, biológiai és ultrahangos kontrollvizsgálatok segítségével történő gondos követése.

##### Szoptatás

A hidroxikarbamid kiválasztódik a humán anyatejbe. Mivel a csecsemőkben a hatóanyag súlyos mellékhatásokat okozhat, a Siklos szedése idején a szoptatást szüneteltetni kell.

##### Termékenység

Férfiaknál a kezelés befolyásolhatja a termékenységet. Nagyon gyakran reverzibilis oligo- vagy azoospermia észleltek emberben, bár ezek a rendellenességek az alapbetegséggel kapcsolatban is jelentkezhetnek. Hím patkányoknál csökkent termékenységet észleltek (lásd 5.3 pont).

#### **4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre**

A Siklos kismértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket. A betegeknek el kell mondani, hogy ha a Siklos szedése idején szédülést éreznek, akkor ne vezessenek gépjárművet, illetve ne kezeljenek gépeket.

#### **4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások**

##### A biztonságossági profil összefoglalása

A hidroxikarbamid biztonságosságát visszamenőleg vizsgálták 13 éven át követett 123 felnőttből álló és akár 12 éven át követett 352, 2 évnél idősebb gyermekből és serdülőből álló csoportok segítségével.

A leggyakoribb mellékhatás a csontvelő-depresszió volt, illetve annak leggyakoribb megnyilvánulása, a neutropenia. A csontvelő-depresszió a hidroxikarbamid dózislimitáló toxikus hatása. A tolerálható maximális adag alatt maradvány átmeneti myelotoxicitás a betegeknek kevesebb, mint 10%-ánál fordul elő, míg több mint 50%-ánál fordul elő reverzibilis csontvelő-depresszió. E mellékhatások a hidroxikarbamid farmakológiai hatása alapján várhatók. E hatások az adag fokozatos beállításával csökkenthetők (lásd 4.2 pont).

A sarlósejtes szindrómás betegekkel szerzett klinikai tapasztalatok nem igazolták, hogy a hidroxikarbamid károsan befolyásolja a máj- és a veseműködést.

##### A mellékhatások táblázatos összefoglalása

A mellékhatások az alábbi táblázatban kerültek összefoglalásra, szervrendszerenként és abszolút gyakoriság szerint csoportosítva. A gyakorisági kategóriák meghatározása: nagyon gyakori ( $\geq 1/10$ ), gyakori ( $> 1/100 - < 1/10$ ), nem gyakori ( $> 1/1000 - < 1/100$ ), ritka ( $> 1/10\,000 - < 1/1000$ ), nagyon ritka ( $< 1/10\,000$ ), nem ismert (a rendelkezésre álló adatok alapján nem állapítható meg). Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek megadásra:

<i>Fertőző betegségek és parazitafertőzések</i>	
Nem ismert:	Parvovírus B19 fertőzés
<i>Jóindulatú, rosszindulatú és ismeretlen eredetű daganatok</i>	
Nem ismert:	Leukémia és bőrrák az idős betegeknél
<i>Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek:</i>	
Nagyon gyakori:	Csontvelő-depresszió <sup>1</sup> és neutropenia (<2,0 x 10 <sup>9</sup> /l), reticulocytopenia (<80 x 10 <sup>9</sup> /l), macrocytosis <sup>2</sup>
Gyakori:	Thrombocytopenia (<80 x 10 <sup>9</sup> /l), anémia (hemoglobin <4,5 g/dl) <sup>3</sup>
<i>Idegrendszeri betegségek és tünetek:</i>	
Gyakori:	Fejfájás
Nem gyakori:	Szédülés
<i>Érbetegségek és tünetek:</i>	
Nem ismert:	Vérzés
<i>Emésztőrendszeri betegségek és tünetek:</i>	
Nem gyakori:	Hányinger
Nem ismert:	Gastrointestinalis zavarok, hányás, gastrointestinalis fekély, súlyos hypomagnesaemia
<i>Máj- és epebetegségek, illetve tünetek:</i>	
Ritka:	Májenzim-szint emelkedése
<i>A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei:</i>	
Gyakori	Bőrreakciók (például a száj-, a köröm- vagy a bőr elszíneződése) és szájnyálkahártya-gyulladás.
Nem gyakori:	Kiütés, melanonychia, alopecia
Ritka:	Lábszárfekély
Nagyon ritka :	Szisztémás és cutan lupus erythematosus
Nem ismert:	Bőrszárazság
<i>A nemi szervekkel és az emlőkkel kapcsolatos betegségek és tünetek:</i>	
Nagyon gyakori:	Oligospermia, azoospermia <sup>4</sup>
Nem ismert:	Amenorrhoea
<i>Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépői reakciók</i>	
Nem ismert:	Láz
<i>Laboratóriumi vizsgálatok eredményei</i>	
Nem ismert	Hízás <sup>5</sup>

<sup>1</sup> A hematológiai javulás a hidroxikarbamid elhagyását követően rendszerint két héten belül bekövetkezik.

<sup>2</sup> A hidroxikarbamid okozta macrocytosis nem B<sub>12</sub>-vitamin- vagy folsavfüggő.

<sup>3</sup> Főként Parvovírus fertőzés vagy lépeltávolítás miatt.

<sup>4</sup> Az oligospermia és azoospermia általában reverzibilisek, de családtervezéskor figyelembe kell venni (lásd 5.3 pont). Ezek a rendellenességek az alapbetegséggel kapcsolatban is jelentkezhetnek.

<sup>5</sup> Az általános állapot javulásának hatása lehet.

#### Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni.

Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az V. függelékben található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

#### **4.9 Túladozás**

A terápiás adag többszörösének megfelelő hidroxikarbamid dózissal kezelt betegek körében akut mucocutan toxicitásról számoltak be. A következő tünetekről számoltak be: nyomásérzékenység, livid

erythema, tenyér- és talpödéma, melyet a kezek és a lábak hámlása követ, a bőr súlyos, generalizált hyperpigmentációja, illetve stomatitis.

A sarlósejtes szindrómás betegeknél egyedülálló esetekben előforduló hidroxikarbamid túladagolás esetén neutropeniáról számoltak be (a napi javallott maximális adag, 35 mg/testtömeg-kilogramm 1,43-szorosának, illetve 8,57-szorosának megfelelő adagok esetén). A túladagolást követően néhány héten át ajánlatos a vérképet ellenőrizni, mert a neutrophilszám helyreállása késleltetett lehet.

A túladagolás kezelése: gyomormosás, amit tüneti terápia és a csontvelőműködés ellenőrzése követ.

## **5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK**

### **5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok**

Farmakoterápiás csoport: Daganatellenes szerek, egyéb daganatellenes szerek, ATC-kód: L01XX05.

#### Hatásmechanizmus

A hidroxikarbamid specifikus hatásmechanizmusa nem teljesen ismert. A hidroxikarbamid egyik hatásmódja az, hogy emeli a magzati hemoglobint (HbF) koncentrációt a sarlósejtes betegeknél. A HbF akadályozza a HbS polimerizációját, és ezáltal gátolja a vörösvértest sarló alakúvá válását.

Valamennyi klinikai vizsgálatban a hidroxikarbamid alkalmazását követően jelentősen emelkedett a HbF értéke a kiindulási értékhez képest.

Nemrégiben összefüggést találtak a hidroxikarbamid és a nitrogén-monoxid termelődése között, amely arra enged következtetni, hogy a nitrogén-monoxid stimulálja a ciklikus guanozin-monofoszfát (cGMP) termelődését, amely aktivál egy protein kinázt, és fokozza a HbF termelődését. A hidroxikarbamid egyéb, ismert farmakológiai hatásai, amelyek szerepet játszhatnak a sarlósejtes szindrómában kifejtett kedvező hatásában, a következők: a neutrophilszám csökkentése, az erythrocyták víztartalmának növelése, a sarló alakú sejtek deformálhatóságának fokozása, a vörösvértestek endotheliumhoz történő adhéziójának módosítása.

Emellett a hidroxikarbamid azonnali gátló hatást gyakorol a DNS-szintézisre, mivel ribonukleotid-reduktáz inhibitorként hat, de anélkül, hogy befolyásolná a ribonukleinsav-, illetve a fehérjeszintézist.

#### Farmakodinámiás hatások

Amellett, hogy a krízisek gyakoriságának csökkenése és HbF-szint emelkedése közötti összefüggés nem volt következetes, a hidroxikarbamid sejtcsökkentő hatása, különösen a neutrophilszám csökkentése volt az a tényező, amely a leginkább összefüggött a krízisgyakoriság csökkenésével.

#### Klinikai hatásosság és biztonságosság

Sarlósejtes szindróma esetén elvégzett majdnem minden klinikai vizsgálatban a hidroxikarbamid 66-80%-kal csökkentette az érelzáródásos epizódok gyakoriságát gyermekeknél és felnőtteknél. A kezelt csoportokban ugyanilyen csökkenés volt megfigyelhető a kórházi beutalások száma és a kórházi tartózkodás ideje tekintetében. Az akut mellkasi szindróma éves előfordulási gyakorisága számos vizsgálat szerint ugyancsak 25-33%-kal csökkent hidroxikarbamid kezelés mellett. Az akut mellkasi szindróma a sarlósejtes szindróma egyik gyakori, életveszélyes szövődménye, melynek jellemző tünetei a mellkasi fájdalom, a láz vagy a dyspnoe, illetve a röntgenfelvételen látható, nemrégiben kialakult beszűrődés.

Tartós klinikai előny mutatkozott azoknál a betegeknél, akik max. 8 éven át kapták a hidroxikarbamid kezelést.

### **5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok**

#### Felszívódás



20 mg/kg hidroxikarbamid szájon át történő alkalmazás után gyorsan felszívódik; maximális plazmakoncentrációja kb. 30 mg/l, amely sarlósejtes szindrómás gyermekeknél 0,75 óra, felnőtteknél 1,2 óra után alakul ki. Az adag bevitelét követően maximálisan 24 órán belül a teljes expozíció gyermekeknél és a serdülőkorúaknál 124 mg·h/l, felnőtt betegeknek 135 mg·h/l. Sarlósejtes szindrómától eltérő egyéb indikációkban meghatározva a hidroxikarbamid orális biohasznosulása majdnem teljes.

#### Eloszlás

a hidroxikarbamid gyorsan megoszlik az emberi szervezetben, bejut a cerebrospinalis folyadékba, megjelenik a peritoneális folyadékban és az ascitesben, illetve koncentrálnak a leukocytákban és az erythrocytákban. A hidroxikarbamid becsült megoszlási térfogata közelíti a szervezet teljes víztartalmát. A biohasznosulásra korrigált megoszlási térfogat egyensúlyi állapotban sarlósejtes szindrómás betegeknek 0,57 l/kg (gyermekeknek kb. 72 l, felnőtteknek pedig kb. 90 l). A hidroxikarbamid fehérjekötődése ismeretlen.

#### Biotranszformáció

a biotranszformációs útvonalakat, illetve a metabolitokat még nem térképezték fel teljesen. A hidroxikarbamid egyik metabolitja a karbamid.

*In vitro* a humán máj mikroszomák citokrom P450 enzimrendszere nem metabolizálja a 30, a 100 és a 300 µM hidroxikarbamidot. 10-300 µM közötti koncentrációban a hidroxikarbamid *in vitro* nem stimulálja a rekombináns humán P-glikoprotein (PGP) ATPáz aktivitását, ami azt jelzi, hogy a hidroxikarbamid nem PGP-szubsztrát. Ezért nem várható kölcsönhatás olyan gyógyszerekkel történő egyidejű alkalmazás esetén, melyek a citokrom P450 enzimrendszer, illetve a P-glikoprotein szubsztrátjai.

#### Elimináció

egy sarlósejtes szindrómás felnőtt betegeken ismételt dózissal elvégzett vizsgálatban, egyensúlyi állapotban a hidroxikarbamidnak kb. 60%-át mutatták ki a vizeletben. Felnőttekben a biohasznosulással korrigált teljes-clearance 9,89 l/h (0,16 l/h/kg) volt, amelyből 5,64 l/h a renális- és 4,25 l/h pedig a nem renális clearance. Gyermekeknek a megfelelő teljes-clearance 7,25 l/h (0,2 l/h/kg) volt, amelyből 2,91 l/h a renális-clearance, 4,34 l/h pedig a nem renális clearance. Sarlósejtes szindrómás felnőtteknek a hidroxikarbamid vizelettel történő átlagos kumulatív exkréciója a beadott adag 62%-a volt a beadást követő 8. óránál, így magasabb volt, mint rákos betegeknél (35-40%). Sarlósejtes szindrómás betegeknél a hidroxikarbamid eliminációs felezési ideje körülbelül 6-7 óra volt, ami hosszabb, mint amit más indikációk esetén jelentettek.

#### Időskor, nem, faj

Nem állnak rendelkezésre adatok a kor (kivéve a gyermekkorú betegeket), nem, illetve rassz szerinti farmakokinetikai eltérésekről.

#### Gyermekek és serdülők

Egyensúlyi állapotban, a sarlósejtes szindrómás gyermekek és felnőttek esetében hasonló volt a hidroxikarbamid szisztémás expozíciója, ami az idő/koncentráció görbe alatti átlagos terület alapján lett számítva. A maximális plazmakoncentráció és a testtömegre vonatkoztatott látszólagos megoszlási térfogat a két korcsoportban jól összevethető volt. A maximális plazmakoncentráció eléréséhez szükséges idő és a vizelettel ürülő adag százalékos aránya gyermekeknek magasabb volt a felnőttekhez viszonyítva. Gyermekkorú betegeknél a felezési idő valamivel hosszabb volt, és a testtömegre vonatkoztatott teljes-clearance kissé magasabb volt, mint felnőtteknek (lásd 4.2 pont).

#### Vesekárosodás

Mivel a vese a szervezeten belüli kiürülés fő útvonala, ezért vesekárosodásban szenvedő betegek esetében meg kell fontolni a Siklos adagjának csökkentését. Egy nyílt, egyszeri adagos, sarlósejtes szindrómás felnőtteken (*Yan JH et al, 2005*) elvégzett vizsgálatban a veseműködésnek a hidroxikarbamid farmakokinetikájára gyakorolt hatását értékelték. Normál veseműködésű (kreatinin-clearance CrCl >80 ml/perc), valamint enyhe (CrCl 60-80 ml/perc), közepes (CrCl 30-60 ml/perc), illetve súlyos (<30 ml/perc) vesekárosodásban szenvedő betegek kaptak hidroxikarbamidot egyszeri 15 mg/testtömeg-kilogramm adagban, 200 mg-os, 300 mg-os vagy 400 mg-os kapszulák formájában. Azon betegek esetében, akiknek CrCl-értéke 60 ml/perc alatt volt, illetve akik végstádiumú

vesebetegségben szenvedtek, a hidroxikarbamid átlagos expozíciója kb. 64%-kal magasabb volt, mint a normál veseműködésű betegeknél.

Egy további vizsgálatban, a CrCl <60 ml/perc értékű betegeknél a görbe alatti terület kb. 51%-kal volt nagyobb, mint a CrCl ≥60 ml/perc értékű betegeknél, ami arra enged következtetni, hogy CrCl ≤60 ml/perc érték esetén a hidroxikarbamid adagjának 50%-os csökkentésére lehet szükség. A hemodialízis 33%-kal csökkentette a hidroxikarbamid expozíciót (lásd 4.2 és 4.4 pont). A fenti betegeknél a vérparaméterek szoros ellenőrzése javallott.

#### Májkárosodás

Nem állnak rendelkezésre olyan adatok, melyek alátámasztják, hogy májkárosodásban szenvedő betegek esetén az adagot specifikusan módosítani kell, de biztonságossági okokból a Siklos alkalmazása ellenjavallt súlyos májkárosodás esetén (lásd 4.3 pont). Májkárosodás esetén a vérparaméterek szoros ellenőrzése javallott.

### **5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei**

A preklinikai toxicitási vizsgálatokban a leggyakrabban észlelt hatás a csontvelő-depresszió, a lymphoid atrophia és a vékony-, ill. a vastagbél hámnjának degeneratív elváltozásai voltak. Egyes fajokban kardiovaszkuláris hatásokat és hematológiai elváltozásokat figyeltek meg. Emellett patkányokban hereatrophia és csökkent spermatogenesis fordult elő, míg kutyákban a spermaképződés reverzibilis leállítását észlelték.

A hidroxikarbamid számos vizsgálati rendszerben egyértelműen genotoxikusnak bizonyult. A hidroxikarbamid karcinogén potenciálját értékelő hagyományos, hosszú távú vizsgálatokat nem végeztek. A hidroxikarbamid azonban feltehetőleg több fajnál is daganatkeltő hatású.

A hidroxikarbamid átjut a placentán, és erős teratogén, ill. embriotoxikus hatásokat mutatott a humán terápiás dózisban és az alatt sokféle állatkísérletes modellben. Teratogén hatásának jellemző megnyilvánulásai: részlegesen elcsontosodott koponyacsontok, a szemüregek hiánya, hydrocephalia, sternum bipartita, hiányzó lumbalis csigolyák. Embriotoxikus hatásának jellemző megnyilvánulásai: csökkent magzati életképesség, csökkent alomnagyság és fejlődésben való visszamaradás.

Hím patkányoknak adott 60 mg/testtömeg-kilogramm/nap hidroxikarbamid (az emberi felhasználásra javallott maximális napi adagnak körülbelül a kétszerese) hereatrophiát, a spermatogenesis csökkenését, illetve a nőtények megtermékenyítésének jelentős csökkenését okozta.

## **6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK**

### **6.1 Segédanyagok felsorolása**

Nátrium-sztearil-fumarát  
Szilikátos mikrokristályos cellulóz  
Bázisos butil-metakrilát kopolimer

### **6.2 Inkompatibilitások**

Nem értelmezhető.

### **6.3 Felhasználhatósági időtartam**

3 év.

#### A használat során

A megmaradt, szétört tablettákat vissza kell helyezni a tartályba, és három hónapon belül fel kell használni.

#### **6.4 Különleges tárolási előírások**

Legfeljebb 30°C-on tárolandó.

#### **6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése**

Nedvszívó egységgel ellátott gyermekbiztos záras polipropilén kupakos, nagy sűrűségű polietilén (HDPE) tartály.

##### Siklos 100 mg filmtabletta

Kiszerelés: 60, 90 vagy 120 db tablettá.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

##### Siklos 1000 mg filmtabletta

Kiszerelés: 30 db tablettá.

#### **6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk**

A Siklos körültekintéssel kezelendő gyógyszer. A Siklost nem szedő személyeknek, különösen a terhes nőknek kerülni kell a hidroxikarbamidvaló érintkezést.

Bárkinek, aki a Siklosszal érintkezésbe kerül, a tablettával való érintkezés előtt és után kezet kell mosnia.

Bármilyen fel nem használt készítmény, illetve hulladékanyag megsemmisítését a helyi előírások szerint kell végrehajtani.

Ha az előírt adagolás betartása érdekében a tablettát felezni vagy negyedelni kell, akkor azt az ételmszerektől távol kell elvégezni. A tablettáról esetleg lemorzsolódott port egy eldobható nedves törlőkendővel fel kell törölni, és azt ki kell dobni.

#### **7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA:**

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

#### **8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA (I)**

##### Siklos 100 mg filmtabletta

EU/1/07/397/002

EU/1/07/397/003

EU/1/07/397/004

##### Siklos 1000 mg filmtabletta

EU/1/07/397/001

#### **9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA:**

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2007/06/29

A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2017/04/24

**10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA:**

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján:

<http://www.ema.europa.eu> olvasható.

## **II. MELLÉKLET**

- A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ(K)**
- B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN**
- C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI**
- D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓAN**

## **A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ(K)**

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó(k) neve és címe

Delpharm Lille  
Z.I de Roubaix Est  
Rue de Toufflers  
59390 Lys-Lez-Lannoy  
Franciaország

## **B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN**

Korlátozott érvényű orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (lásd I. Melléklet: Alkalmazási előírás, 4.2 pont).

## **C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI**

- **Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések**

Erre a készítményre az időszakos gyógyszerbiztonsági jelentéseket a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia időpontok listája (EURD lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően kell benyújtani.

## **D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓAN**

- **Kockázatkezelési terv**

A forgalomba hozatali engedély jogosultja kötelezi magát, hogy a forgalomba hozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciái tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázat-minimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

Ha az időszakos gyógyszerbiztonsági jelentés és a frissített kockázatkezelési terv benyújtásának időpontja egybeesik, azokat egyidőben be lehet nyújtani.

Frissített kockázatkezelési tervet évente kell benyújtani.

- **Kockázat-minimalizálásra irányuló további intézkedések**

A Forgalomba hozatali engedély jogosultja köteles biztosítani, hogy a Siklos bevezetése előtt a Siklost várhatóan felíró orvosok számára a következő adatokat tartalmazó orvosi információs csomagot küldi ki:

- Kezelési útmutató orvosok számára
- Betegtájékoztató csomag

Az orvosoknak szóló kezelési útmutatónak az alábbi kulcsfontosságú részeket kell tartalmaznia:

- Alkalmazási előírás
- A rendszeres vérképvizsgálat és az adagmódosítás szükségessége
- Fogamzásgátlás szükségessége
- A férfiak nemző- és a nők fogamzóképeségével kapcsolatos kockázat, a magzattal és a szoptatással kapcsolatos lehetséges kockázat
- A kezelt gyerekek növekedésének követése
- A törött tabletták kezelése
- A gyógyszer okozta mellékhatások kezelése
- A két, rendelkezésre álló, különböző hatáserősségből adódó gyógyszerelési hiba kockázata.

A betegtájékoztató csomagnak az alábbi kulcsfontosságú részeket kell tartalmaznia:

- Betegtájékoztató
- A törött tabletták kezelése
- A rendszeres vérképvizsgálat szükségessége
- A krízishelyzetekkel vagy a fertőzésekkel kapcsolatos információk
- Fogamzásgátlás szükségessége
- A férfiak nemző- és a nők fogamzóképeségével kapcsolatos kockázat, a magzattal és a szoptatással kapcsolatos lehetséges kockázat
- A súlyos nemkívánatos reakciók legfontosabb tünetei
- Mikor kell sürgősen orvoshoz fordulni
- A gyermek növekedésének követésével kapcsolatosan információk a kezelt gyermekek szülei számára
- A két, rendelkezésre álló, különböző hatáserősségből adódó gyógyszerelési hiba kockázata.

A Forgalomba hozatali engedély jogosultja köteles ezt a képzési tervet a gyógyszer forgalomba hozatalát megelőzően, valamint a tagállamokban az illetékes hatóságokkal kötött megállapodásnak megfelelően országosan bevezetni.

**III. MELLÉKLET**  
**CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ**



## **A. CÍMKESZÖVEG**

## A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

### DOBOZ

#### 1. A GYÓGYSZER NEVE

Siklos 100 mg filmtabletta  
hidroxi-karbamid

#### 2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

100 mg hidroxi-karbamid tablettánként.

#### 3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

#### 4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

60 db tabletta  
90 db tabletta  
120 db tabletta

#### 5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!  
Szájon át történő alkalmazás.

#### 6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

#### 7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

Citotoxikus készítmény: a tablettákat körültekintéssel kell kezelni.

#### 8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:  
A használat során kettétört tabletták lejáratási ideje: 3 hónap

#### 9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Legfeljebb 30°C -on tárolandó.

**10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**

**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

Addmedica, 37 rue de Caumartin – 75009 Paris, Franciaország

**12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

EU/1/07/397/002 60 db tableta  
EU/1/07/397/003 90 db tableta  
EU/1/07/397/004 120 db tableta

**13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Gy.sz.:

**14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE**

**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK**

**16. BRAILLE-ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

siklos 100 mg

**17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD**

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva

**18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA**

PC:  
SN:  
NN:

**A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON ÉS A KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

**DOBOZ**

**1. A GYÓGYSZER NEVE**

Siklos 1000 mg filmtabletta  
hidroxi-karbamid

**2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE**

1000 mg hidroxi-karbamid tablettánként.

**3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA**

**4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM**

30 db tabletta

**5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)**

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!  
Szájon át történő alkalmazás.

**6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI**

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

**7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(ÉK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES**

Citotoxikus készítmény: a tablettákat körültekintéssel kell kezelni.

**8. LEJÁRATI IDŐ**

Felhasználható:  
Az eltört tabletták felhasználhatósága: 3 hónap

**9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK**

Legfeljebb 30°C-on tárolandó

**10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**

**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

Addmedica, 37 rue de Caumartin – 75009 Paris, Franciaország

**12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

EU/1/07/397/001

**13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Gy.sz.:

**14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE**

**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK**

**16. BRAILLE-ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

siklos 1000 mg

**17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD**

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva

**18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA**

PC:  
SN:  
NN:

**A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN  
FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

**TARTÁLY**

**1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA (I)**

Siklos 100 mg tableta  
hidroxi-karbamid  
Szájon át történő alkalmazás

**2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK**

**3. LEJÁRATI IDŐ**

Felh:

**4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Gy. sz.:

**5. A TARTALOM SÚLYRA, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA**

60 tableta  
90 tableta  
120 tableta

**6. EGYÉB INFORMÁCIÓK**

Citotoxikus

Addmedica

## **A KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

### **TARTÁLY**

#### **1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA**

Siklos 1000 mg tableta  
hidroxi-karbamid

#### **2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE**

1000 mg hidroxi-karbamid tablettánként.

#### **3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA**

#### **4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM**

30 tableta

#### **5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)**

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!  
Szájon át történő alkalmazás.

#### **6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLYEL SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI**

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

#### **7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES**

Citotoxikus készítmény: a tablettákat körültekintéssel kell kezelni.

#### **8. LEJÁRATI IDŐ**

Felh:

#### **9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK**

Legfeljebb 30°C-on tárolandó.

**10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**

**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

Addmedica,

**12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

EU/1/07/397/001

**13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Gy. sz.:

**14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE**

**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK**

**16. BRAILLE-ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**



## **B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ**

## Betegtájékoztató: információk a felhasználó számára

**Siklos 100 mg osztható filmtabletta**  
**Siklos 1000 mg osztható filmtabletta**  
Hidroxi-karbamid

**Mielőtt elkezdni szedni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.**

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához, gyógyszerészéhez vagy a szakszemélyzethez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a szakszemélyzetet. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

### A betegtájékoztató tartalma

1. Milyen típusú gyógyszer a Siklos, és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Siklos szedése előtt
3. Hogyan kell szedni a Siklost?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Siklost tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

#### 1. Milyen típusú gyógyszer a Siklos, és milyen betegségek esetén alkalmazható?

A Siklos a sarlósejtes betegség okozta fájdalmas krízisek, például a hirtelen jelentkező mellkasi fájdalom megelőzésére alkalmazható felnőtteknél, serdülőknél és 2\_évesnél idősebb gyermekeknél.

A sarlósejtes betegség olyan örökölt vérképzőrendszeri rendellenesség, amely a vér korong alakú vörösvértestjeit érinti.

Egyes sejtek kórossá, merevvé válnak, és félhold vagy sarló alakot vesznek fel, ami vérszegénységhez vezet.

A sarlósejtek elakadnak az erekben, és gátolják a véráramlást, ami akut fájdalmas krízisekhez és szervkárosodáshoz vezethet.

A súlyosabb fájdalmas krízisek esetén a betegek többségének kórházi kezelésre van szüksége. A Siklos csökkenti a fájdalmas krízisek, valamint a betegséggel összefüggésben szükségessé váló kórházi kezelések számát.

A Siklos hatóanyaga, a hidroxi-karbamid gátolja bizonyos sejtek, például a vörösvérsejtek növekedését és szaporodását. Ezen hatásai következtében csökken a keringő vörösvértestek, fehérvérsejtek és a véralvadásban részt vevő vérlemezkék száma (ún. mieloszuppresszív vagyis csontvelőműködést gyengítő hatás). Sarlósejtes betegségben a hidroxi-karbamid azt is segít megakadályozni, hogy a vörösvértestek kóros alakot vegyenek fel.

## 2. Tudnivalók a Siklos szedése előtt

### Ne szedje a Siklost

- ha allergiás a hidroxikarbamidra vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére,
- ha súlyos májbetegségben szenved,
- ha súlyos vesebetegségben szenved,
- ha csontvelőműködése gyengült (ha kevesebb vörösvértest, fehérvérsejt és vérlemezke termelődik a szervezetében), a 3 „Hogyan kell szedni a Siklost?, A kezelés ellenőrzése” pontban leírtak szerint,
- ha szoptat (lásd a „Terhesség és szoptatás és termékenység” részt).

### Figyelmeztetések és óvintézkedések

A Siklos szedése alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával, gyógyszerészével vagy a szakszeméllyzettel.

- ha májbetegségben szenved,
- ha vesebetegségben szenved,
- ha lábszárfekélye van,
- ha egyéb, a csontvelő működését gyengítő (ún. mieloszuppresszív) gyógyszereket szed (ezek csökkentik a vörösvértestek, a fehérvérsejtek és a vérlemezkék termelődését a szervezetében) vagy sugárkezelést kap,
- ha B<sub>12</sub>-vitamin- vagy folsavhiányban szenved.

Ha a fentiek közül bármelyiket észleli (vagy észlelte), kérjük, tájékoztassa kezelőorvosát.

A betegeknek és/vagy szülőknek, illetve a betegért hivatalosan felelős személynek képesnek kell lennie arra, hogy kövesse a gyógyszer adagolására, valamint a beteg megfigyelésére és ellátására vonatkozó utasításokat.

### Egyéb gyógyszerek és a Siklos

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről.

A tájékoztatás különösen az alábbiak esetén szükséges

- Retrovírusellenes gyógyszerek (a retrovírusokat, pl. HIV vírust gátló vagy elpusztító gyógyszerek), pl. didanozin, sztavudin és indinavir (a fehérvérsejtek száma csökkenhet),
- a csontvelő működését gyengítő, ún. mieloszuppresszív gyógyszerek (csökkentik a vörösvértest-, fehérvérsejt- és vérlemezke-termelődést a szervezetében) és sugárkezelés,
- egyes oltóanyagok.

### Terhesség, szoptatás és termékenység

Ha Ön terhes vagy szoptat, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, a gyógyszer alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

A Siklos alkalmazása terhesség idején nem javallott. Kérjük, forduljon kezelőorvosához, ha úgy gondolja, hogy terhes lehet. Hangsúlyozottan ajánlott egy hatékony fogamzásgátló módszer alkalmazása.

Ha a Siklos szedése alatt teherbe esik vagy gyermeket tervez, kezelőorvosa tájékoztatni fogja Önt a Siklos folytatásának lehetséges előnyeiről és kockázatairól.

Siklost szedő férfi betegek esetében, ha partnere teherbe esik vagy gyermeket terveznek, kezelőorvosa tájékoztatni fogja Önt a Siklos folytatásának lehetséges előnyeiről és kockázatairól.

A Siklos hatóanyaga bekerül az anyatejbe. A Siklos szedése alatt nem szabad szoptatni.

Férfi betegeknél a hidroxikarbamid-kezelés időtartama alatt csökkenthet a spermiumtermelés.

### **A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre**

A Siklos alkalmazása során néhányan szédülést tapasztalhatnak. Ne vezessen, illetve ne kezeljen gépeket, ha a Siklos szedése alatt szédülést érez.

### **3. Hogyan kell szedni a Siklost?**

A gyógyszert mindig a kezelőorvosa által elmondottaknak megfelelően szedje adagolást illetően. Amennyiben nem biztos az adagolást illetően, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét

#### **Adagolás**

**Kezelőorvosa tájékoztatni fogja Önt arról, hogy naponta mennyi Siklost kell bevennie, és megadja, hogy ez az adag hány egész, fél vagy negyed tablettának felel meg.**

A felírt Siklos adagot naponta egyszer kell bevenni, lehetőleg reggel, a reggeli előtt.

Egy pohár vizet, vagy nagyon kis mennyiségű ételt is el lehet fogyasztani mellé.

Ha nem tudja lenyelni a tablettát, **közvetlenül a használat előtt** feloldhatja azt vízben.

- Tegye a szükséges adagot (jobb, ha szét van törve, ha a Siklos 1000 mg tablettát használja) teáskanálba és adjon hozzá egy kevés vizet.
- Amint a tablettát szétesett, nyelje le a teáskanál tartalmát. A lehetséges keserű íz ellensúlyozására hozzáadhat egy csepp szörpöt vagy ételhez keverheti a kanál tartalmát.
- Ezt követően igyon meg egy nagy pohár vizet vagy más italt.

#### **Kezelés**

A Siklos egy citotoxikus gyógyszer, amelyet körültekintéssel kell kezelni.

Minden olyan személynek, aki nem szedi a Siklost, különösen, ha terhes nő, a tabletták szétaprósága miatt kerülnie kell a gyógyszerdarabokkal való közvetlen érintkezést. A tablettákkal történő érintkezés előtt és után mosson kezét.

Ha az előírt adagolás betartása érdekében a tablettát felezni vagy negyedelni kell, akkor azt az élelmiszerektől távol kell elvégezni. A tablettáról lemorzsolódott port egy eldobható nedves törlőkendővel fel kell törölni, és a kendőt ki kell dobni. A megmaradt törött tabletták kezeléséért lásd az 5 „Hogyan kell a Siklost tárolni?” c. részt.

#### **A kezelés ellenőrzése**

Kezelőorvosa elmondja Önnek, hogy mennyi ideig kell szednie a Siklost.

**A Siklos szedése idején rendszeresen vérvizsgálatot végeznek, valamint ellenőrzik máj- és veseműködését. Az Ön által szedett adagtól függően ezek a vizsgálatok kéthavonta vagy kéthavonta történhetnek.** A kezelőorvos ezen eredményektől függően állítja majd be a Siklos adagját.

A Siklost szedő gyermekek növekedését a kezelőorvosnak folyamatosan figyelemmel kell kísérnie.

### **Ha az előírtnál több Siklost alkalmazott:**

Ha Ön az előírtnál több Siklost vett be, vagy ha egy gyermek beszedett bármilyen mennyiségű Siklost, azonnal forduljon kezelőorvosához, vagy keresse fel a legközelebbi kórházat, mert sürgős orvosi ellátásra lehet szüksége. A Siklos túladagolásának leggyakoribb tünetei:

- A bőr kivörösödése,
- Nyomásérzékenység (érintésre fájdalmas) és a tenyerek és a talpak vizenyője, amit a kezek és a lábak pikkelyes hámlása követ,
- A bőr erősen elsötétedik (pigmentálódik) (a bőrszín helyenkénti megváltozása),
- A száj érzékenysége vagy megduzzadása.

### **Ha elfelejtette bevenni a Siklost:**

Ne vegyen be dupla adagot az elfelejtett tablettá pótlására. A következő adag bevitelének idején folytassa a kezelést az orvos által előírt adaggal.

### **Ha abbahagyja a Siklos szedését**

Az orvos utasítása nélkül ne hagyja abba a kezelést.

Ha bármilyen további kérdése van a készítmény alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg orvosát vagy gyógyszerészét.

## **4. Lehetséges mellékhatások**

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

**Haladéktalanul tájékoztassa kezelőorvosát, ha az alábbi súlyos mellékhatások bármelyikét észleli:**

- Súlyos fertőzés,
- Fáradtság és/vagy sápadtság,
- Megmagyarázhatatlan véraláfutások (vér gyülemlik fel a bőr alatt) vagy vérzés,
- Szokatlan fejfájás,
- Nehézlégzés.

**Amint lehet, tájékoztassa kezelőorvosát, ha alábbi mellékhatásainak bármelyikét észleli:**

- Láz vagy hidegrázás,
- Hányinger vagy általános rossz közérzet,
- Kiütés (viszkető, vörös bőrelváltozás),
- Lábszárfekély vagy sebek a lábon,
- Fekély (nyílt bőrfertőzés) a bőrön,
- Zavartság és szédülés.

## **A MELLÉKHATÁSOKKAL KAPCSOLATOS INFORMÁCIÓK**

**Nagyon gyakori mellékhatások (10 kezelt beteg közül több mint 1-nél előfordul):**

Alacsony véréjszám (mieloszuppresszió), a vörösvértestek megnagyobbodása, a fertőzésekkel szembeni csökkent ellenállás.

Alacsony ondósejtszám vagy a hímvasejtek teljes hiánya. Ezáltal a Siklos csökkenti a férfiak nemzőképességét.

**Gyakori mellékhatások (10 kezelt beteg közül kevesebb, mint 1-nél, de 100 kezelt beteg közül több mint 1-nél fordul elő):**

Csökkent vörösvértestszám (vérszegénység), alacsony vérlemezkeszám, fejfájás, bőrreakciók, a szájnyalvákahártya gyulladása vagy kifelégyesedése.

**Nem gyakori mellékhatások (100 kezelt beteg közül kevesebb, mint 1-nél, de 1000 kezelt beteg közül több mint 1-nél fordul elő):**

Szédülés, hányinger, viszkető vörös foltok a bőrön (kiütés), a körmök elfeketedése, hajhullás.

**Ritka mellékhatások (1000 kezelt beteg közül kevesebb, mint 1-nél, de 10 000 kezelt beteg közül több mint 1-nél fordul elő):**

A lábszáron jelentkező sebek (lábszárfekélyek), a májműködés megváltozása.

**Nagyon ritka vagy ismeretlen gyakorisággal előforduló mellékhatások (gyakoriságuk a rendelkezésre álló adatok alapján nem becsülhető meg):**

Bőrgyulladás, amely vörös, hámló foltokat okozhat, amelyek akár ízületi fájdalommal együtt is jelentkezhetnek.

Izolált esetekben a vérésejtek rosszindulatú daganatos betegsége (fehérvérűség), időskorú betegek esetében bőrrák, *Parvovírus B19* vírusfertőzés, vérzés, emésztőrendszeri zavarok, hányás, bőrszárazság, láz, a menstruációk kimaradása és hízás.

**Mellékhatások bejelentése**

Ha Önél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a szakszemélyzetet. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik.

A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az V. függelékben található elérhetőségeken keresztül. A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

**5. Hogyan kell a Siklost tárolni?**

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

Az üvegen és a dobozon feltüntetett lejárati idő {Felhasználható} után ne szedje ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Legfeljebb 30°C -on tárolandó.

A megmaradt, szétört tablettákat vissza kell helyezni a tartályba, és három hónapon belül fel kell használni.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

**6. A csomagolás tartalma és egyéb információk**

**Mit tartalmaz a Siklos?**

- A készítmény hatóanyaga a hidroxikarbamid.  
100 mg hidroxikarbamid Siklos 100 mg tablettánként.  
1000 mg hidroxikarbamid Siklos 1000 mg tablettánként.

- Egyéb összetevők: nátrium-sztearil-fumarát, szilikátos mikrokristályos cellulóz és bázisos butil metakrilát kopolimer.

### **Milyen a Siklos külleme és mit tartalmaz a csomagolás?**

A Siklos 100 mg filmtabletta törtfehér, hosszúkás alakú, mindkét oldalán a kettétörést segítő rovátkával. A tablettát két egyenlő részre osztható.

A tablettát mindkét felének egyik oldalán mélynyomású „H” jelzés található.

A Siklos 100 mg 60, 90 vagy 120 tablettát tartalmazó műanyag tartályban kerül forgalomba.

A Siklos 1000 mg filmtabletta törtfehér, kapszula alakú, mindkét oldalán három rovátkával. A tablettát négy egyenlő részre lehet osztani.

A tablettát mind a négy negyede egyik oldalán dombornyomott „T” jelöléssel van ellátva.

A Siklos 1000 mg 30 tablettát tartalmazó tartályban kerül forgalomba.

Nem feltétlenül kerül mindegyik kiszerelés kereskedelmi forgalomba.

### **A forgalomba hozatali engedély jogosultja:**

Addmedica  
37 rue de Caumartin  
75009 Paris  
Franciaország

### **Gyártó:**

Delpharm Lille  
Z.I de Roubaix Est  
Rue de Toufflers  
59390 Lys-Lez-Lannoy  
Franciaország

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

#### **België/Belgique/Belgien**

Nordic Pharma  
Laanstraat 16  
B-2610 Wilrijk  
Tel: +32 (0)3 820 52 24

#### **Lietuva**

Addmedica  
37 rue de Caumartin  
75009 Paris - Prancūzija  
Tel: +33 (0)1 72 69 01 86

#### **България**

Addmedica  
37 rue de Caumartin  
75009 Paris - Франция  
Tel: +33 (0)1 72 69 01 86

#### **Luxembourg/Luxemburg**

Nordic Pharma  
Laanstraat 16  
B-2610 Wilrijk  
België/Belgique/Belgien  
Tel: +32 (0)3 820 52 24

**Česká republika**

Addmedica  
37 rue de Caumartin  
75009 Paris - Francie  
Telefon: +33 (0)1 72 69 01 86

**Danmark**

Addmedica  
37 rue de Caumartin  
75009 Paris - Frankrig  
Telefon: +33 (0)1 72 69 01 86

**Deutschland**

Nordic Pharma GmbH  
Fraunhoferstrasse 4  
85737 Ismaning  
Tel.: +49 (0)89 88 96 90 680

**Eesti**

Addmedica  
37 rue de Caumartin  
75009 Pariis - Prantsusmaa  
Tel: +33 (0)1 72 69 01 86

**Ελλάδα**

DEMO ABEE  
Τηλ.: +30 210 81 61 802

**España**

Laboratorios Farmacéuticos ROVI, S.A.  
Tel: +34 91 375 62 30

**France**

Addmedica  
37 rue de Caumartin  
75009 Paris  
Tel: +33 (0)1 72 69 01 86

**Hrvatska**

Addmedica  
37 rue de Caumartin  
75009 Pariz  
Tel : +33 (0)1 72 69 01 86

**Ireland**

Nordic Pharma.  
Tel : +353 (0)14004141  
Email : info@nordicpharma.ie

**Magyarország**

Addmedica  
37 rue de Caumartin  
75009 Paris - Franciaország  
Tel: +33 (0)1 72 69 01 86

**Malta**

Addmedica  
37 rue de Caumartin  
75009 Parigi - Franza  
Tel: +33 (0)1 72 69 01 86

**Nederland**

Nordic Pharma B.V.  
Tolweg 15  
3741 LM Baarn  
Tel.: +31 (0)35-5480580  
Email: [info@nordicpharma.nl](mailto:info@nordicpharma.nl)

**Norge**

Addmedica  
37 rue de Caumartin  
75009 Paris - Frankrike  
Tel: +33 (0)1 72 69 01 86

**Österreich**

Nordic Pharma GmbH  
Fraunhoferstrasse 4  
85737 Ismaning  
Tel.: +49 (0)89 88 96 90 680

**Polska**

Addmedica  
37 rue de Caumartin  
75009 Paryż - Francja  
Tel: +33 (0)1 72 69 01 86

**Portugal**

Laboratórios Farmacêuticos ROVI, S.A.  
Tel: +351 213 105 610

**România**

Addmedica  
37 rue de Caumartin  
75009 Paris - Franța  
Tel: +33 (0)1 72 69 01 86

**Slovenija**

Addmedica  
37 rue de Caumartin  
75009 Pariz - Francija  
Tel: +33 (0)1 72 69 01 86



**Ísland**

Addmedica  
37 rue de Caumartin  
75009 Paris - Frakkland  
Tel: +33 (0)1 72 69 01 86

**Italia**

Addmedica  
37 rue de Caumartin  
75009 Parigi - Francia  
Tel: +33 (0)1 72 69 01 86

**Κύπρος**

The Star Medicines Importers Co Ltd  
Τηλ.: +357 25 37 1056

**Latvija**

Addmedica  
37 rue de Caumartin  
75009 Paris - Francija  
Tel: +33 (0)1 72 69 01 86

**Slovenská republika**

Addmedica  
37 rue de Caumartin  
75009 Paris - Francúzsko  
Tel: +33 (0)1 72 69 01 86

**Suomi/Finland**

Addmedica  
37 rue de Caumartin  
75009 Pariisi -Ranska  
Tel: +33 (0)1 72 69 01 86

**Sverige**

Addmedica  
37 rue de Caumartin  
75009 Paris - Frankrike  
Tel: +33 (0)1 72 69 01 86

**United Kingdom**

Nordic Pharma Ltd.  
Reading, Berkshire RG7 4SA - UK  
Tel: +44 (0)118 929 82 33

**Egyéb információforrások**

A gyógyszerrel részletes információ illetve ritka betegségekről és azok kezeléséről szóló honlapok címei az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu/>) található.