

**PRILOG I.**  
**SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA**

## **1. NAZIV LIJEKA**

Siklos 100 mg filmom obložena tableta.  
Siklos 1000 mg filmom obložena tableta.

## **2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV**

Siklos 100 mg filmom obložena tableta  
Jedna filmom obložena tableta sadrži 100 mg hidroksikarbamida.

Siklos 1000 mg filmom obložena tableta  
Jedna filmom obložena tableta sadrži 1000 mg hidroksikarbamida.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

## **3. FARMACEUTSKI OBLIK**

Filmom obložena tableta (tableta).

Siklos 100 mg filmom obložena tableta  
Gotovo bijela ovalna filmom obložena tableta s razdjelnom linijom na obje strane.  
Tableta se može razdijeliti na dva jednakata dijela. Svaka polovica tablete ima otisnuto slovo „H“ na jednoj strani.

Siklos 1000 mg filmom obložena tableta  
Gotovo bijela filmom obložena tableta u obliku kapsule s tri ureza na obje strane.  
Tableta se može razdijeliti na četiri jednakata dijela. Svaka četvrtina tablete ima otisnuto slovo „T“ na jednoj strani.

## **4. KLINIČKI PODACI**

### **4.1 Terapijske indikacije**

Siklos je indiciran u prevenciji rekurentnih bolnih vazookluzivnih kriza koje uključuju akutni prsni sindrom kod odraslih, adolescenata i djece starije od 2 godine koji boluju od simptomatskog sindroma srpastih stanica (vidjeti dio 5.1).

### **4.2 Doziranje i način primjene**

Terapiju Siklosom treba propisati liječnik s iskustvom u liječenju bolesnika sa sindromom srpastih stanica.

#### Doziranje

##### Odrasli, adolescenti i djeca starija od 2 godine

Doziranje se treba temeljiti na tjelesnoj težini (TT) bolesnika.  
Početna doza hidroksikarbamida je 15 mg/kg tjelesne težine bolesnika, a uobičajena doza je između 15 i 30 mg/kg tjelesne težine/na dan.

Sve dok bolesnik reagira na terapiju klinički ili hematološki (npr. povećanjem vrijednosti hemoglobina F (HbF), prosječnog volumena crvenih krvnih stanica (MCV), smanjenjem broja neutrofila) dozu Siklosa treba održavati.

Ako nema odgovora kod bolesnika (recidiv krize ili izostanak smanjenja stope javljanja krize) dnevna se doza može povećati u koracima od 2,5 do 5 mg/kg tjelesne težine/dnevno do postizanja najprikladnije jačine doze.

U iznimnim slučajevima maksimalna doza od 35 mg/kg tjelesne težine/dnevno može biti opravdana uz pomno praćenje hematoloških parametara (vidjeti dio 4.4).

Ako bolesnik ne odgovara na liječenje maksimalnom dozom hidroksikarbamida (35 mg/kg tjelesne težine/dnevno) u trajanju od tri do šest mjeseci, potrebno je razmisliti o trajnom prekidu terapije Siklosom.

Ako broj krvnih stanica padne unutar toksičnih vrijednosti, terapiju Siklosom treba privremeno prekinuti, dok se ne oporavi normalan broj krvnih stanica. Krvna se slika obično oporavlja unutar dva tjedna. Terapija se tada može ponovno uvesti u smanjenoj dozi. Doza Siklosa može se potom ponovno povećati uz pomno praćenje krvne slike. Doza koja za posljedicu ima hematološku toksičnost ne bi se smjela primijeniti više od dvaput.

Raspon toksičnosti mogu određivati sljedeći nalazi krvnih pretraga:

Neutrofili	< 1500/mm <sup>3</sup>
Trombociti	< 80 000/mm <sup>3</sup>
Hemoglobin	< 4,5 g/dL
Retikulociti	< 80 000/mm <sup>3</sup> kod koncentracije hemoglobina < 9 g/dL

Dugoročni podaci o kontinuiranoj primjeni hidroksikarbamida u bolesnika sa sindromom srpastih stanica dostupni su za djecu i adolescente, uz razdoblje praćenja do 12 godina za djecu i adolescente i više od 13 godina za odrasle. Trenutno nije poznato koliko bi dugo bolesnici trebali primati terapiju Siklosom. Za trajanje terapije odgovoran je liječnik koji propisuje terapiju i ona bi se trebala temeljiti na kliničkom statusu i nalazu krvne slike svakog bolesnika.

### Posebne populacije

#### *Djeca mlađa od 2 godine*

Sigurnost i djelotvornost hidroksikarbamida u djece u dobi do 2 godine nisu još ustanovljene. Ograničeni podaci ukazuju na to da je primjena 20 mg/kg/dan smanjila bolne epizode i bila sigurna u djece mlađe od 2 godine, ali sigurnost dugoročnog liječenja se tek treba ustanoviti. Stoga, nije moguće dati preporuku o doziranju.

#### *Oštećenje funkcije bubrega*

Glavni put eliminacije je izlučivanje bubregom pa kod bolesnika sa oštećenjem funkcije bubrega treba razmotriti smanjenje doze Siklosa. Kod bolesnika s klirensom kreatinina  $\leq 60 \text{ mL/min}$  početnu dozu Siklosa treba smanjiti za 50%. Kod ovih se bolesnika savjetuje pomno praćenje parametara krvne slike. Siklos se ne smije primjenjivati bolesnicima s teškim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina  $< 30 \text{ mL/min}$ ) (vidjeti dijelove 4.3, 4.4 i 5.2).

#### *Oštećenje funkcije jetre*

Ne postoje podaci koji podupiru specifično prilagođavanje doze kod bolesnika sa oštećenjem funkcije jetre. Kod ovih se bolesnika savjetuje pomno praćenje parametara krvne slike. Radi sigurnosnih pitanja Siklos je kontraindiciran u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre (vidjeti dijelove 4.3 i 4.4).

### Način primjene

U skladu s individualno propisanim doziranjem, cijelu, polovicu ili četvrtinu tablete treba uzimati jednom dnevno, poželjno ujutro prije doručka i, po potrebi, s čašom vode ili vrlo malom količinom hrane.

Bolesnici koji ne mogu progutati tabletu mogu je **neposredno prije uzimanja** otopiti u maloj količini vode u čajnoj žličici. Gorak okus može se prikriti dodavanjem kapljice sirupa ili miješanjem s hranom.

### **4.3 Kontraindikacije**

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari.

Teško oštećenje funkcije jetre (Child-Pugh stadij C).

Teško oštećenje funkcije bubrega (klirens kreatinina < 30 mL/min).

Toksična mijelosupresija sukladno vrijednostima navedenim u dijelu 4.2.

Dojenje (vidjeti dio 4.6).

#### **4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi**

##### *Depresija koštane srži*

Terapija Siklosom zahtijeva pomno kliničko praćenje. Krvnu sliku bolesnika kao i funkciju bubrega i jetre potrebno je utvrditi prije početka terapije i tijekom terapije redovito kontrolirati. Tijekom terapije Siklosom broj krvnih stanica mora se redovito kontrolirati jednom mjesечно na početku terapije (tj. tijekom prva dva mjeseca) te ako dnevna doza hidroksikarbamida iznosi do 35 mg/kg tjelesne težine/dnevno. Bolesnike čije je stanje stabilno uz manje doze treba kontrolirati svaka 2 mjeseca.

Liječenje Siklosom treba prekinuti ako se funkcija koštane srži znatno smanji. Neutropenija je općenito prvi i najčešći simptom hematološke supresije. Trombocitopenija i anemija javljaju se manje često, a rijetko su opažene bez prethodne neutropenije. Oporavak od mijelosupresije obično je brz nakon prekida terapije. Terapiju Siklosom moguće je nakon toga ponovno uvesti u smanjenoj dozi (vidjeti dio 4.2).

##### *Oštećenje funkcije bubrega i jetre*

Kod bolesnika s blagim ili umjerenim oštećenjem funkcije bubrega terapiju Siklosom treba provoditi uz mjere opreza (vidjeti dio 4.2).

Budući da su podaci u bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem funkcije jetre ograničeni, Siklos treba uzimati s oprezom (vidjeti dio 4.2).

##### *Ulkusi nogu i kožna vaskulitična toksičnost*

Kod bolesnika s ulkusima nogu Siklos treba primjenjivati s oprezom. Ulkusi nogu uobičajena su komplikacija kod sindroma srpastih stanica, ali su zabilježeni i kod bolesnika liječenih hidroksikarbamidom. Kožna vaskulitična toksičnost, uključujući i vaskulitične ulceracije i gangrenu, javili su se u bolesnika s mijeloproliferativnim poremećajima tijekom terapije hidroksikarbamidom. Te su vaskulitične toksičnosti zabilježene najčešće u bolesnika koji su ranije primali ili sada primaju terapiju interferonom. Zbog potencijalno teških kliničkih ishoda kožnih vaskulitičnih ulkusa prijavljenih u bolesnika s mijeloproliferativnim bolestima, hidroksikarbamid treba prekinuti i/ili smanjiti dozu, ako se razviju kožne vaskulitične ulceracije. U rijetkim slučajevima ulkuse su uzrokovani leukocitoklastičnim vaskulitisom.

##### *Makrocitoza*

Hidroksikarbamid uzrokuje makrocitozu, koja može prikriti razvoj nedostatka folne kiseline i vitamina B<sub>12</sub>. Preporučuje se profilaktička primjena folne kiseline.

##### *Karcinogeneza*

Hidroksikarbamid se u mnogim sustavima za ispitivanje nedvojbeno pokazao genotoksičnim. Hidroksikarbamid se smatra karcinogenom za različite vrste. U bolesnika koji su na dugotrajnoj terapiji hidroksikarbamidom radi mijeloproliferativnih poremećaja, prijavljen je razvoj sekundarne leukemije. Nije poznato je li taj leukemogeni učinak sekundarni učinak hidroksikarbamida ili je povezan s osnovnom bolesču bolesnika. Kod bolesnika koji su primali dugotrajanu terapiju hidroksikarbamidom zabilježena je i pojava raka kože.

##### *Sigurna primjena i praćenje bolesnika*

Bolesnici i/ili roditelji ili zakonski skrbnici bolesnika moraju biti u stanju slijediti upute o primjeni ovog lijeka, redovitim kontrolama i njezi.

#### **4.5 Interakcija s drugim lijekovima i drugi oblici interakcije**

S hidroksikarbamidom nisu provedena posebna ispitivanja interakcije.

Potencijalno fatalni pankreatitis i hepatotoksičnost te teška periferna neuropatija zabilježeni su u bolesnika zaraženih virusom HIV koji su primali hidroksikarbamid u kombinaciji s antiretrovirusnim lijekovima prve generacije i to naročito didanozinom i stavudinom. Kod bolesnika liječenih hidroksikarbamidom u kombinaciji s didanozinom, stavudinom i indinavirom primijećen je medijan smanjenja CD4 stanica od oko 100/mm<sup>3</sup>.

Istodobno uzimanje hidroksikarbamida i ostalih mijelosupresivnih lijekova ili terapije zračenjem mogu povećati stupanj depresije koštane srži, izazvati gastrointestinalne poremećaje ili mukozitis. Eritem izazvan terapijom zračenjem može se zbog djelovanja hidroksikarbamida pogoršati.

Istodobna primjena hidroksikarbamida i cjepiva sa živim virusima može potencirati replikaciju virusa iz cjepiva i/ili pojačati nuspojavu na virus cjepiva, jer mogu biti potisnuti normalni obrambeni mehanizmi zbog terapije hidroksikarbamidom. Cijepljenje živim cjepivom bolesnika koji prima hidroksikarbamid može za posljedicu imati teške infekcije. Općenito, bolesnikova reakcija antitijela na cjepivo može biti umanjena. Liječenje Siklosom uz istodobnu imunizaciju cjepivima sa živim virusima trebala bi se provoditi samo ako prednosti značajno nadmašuju potencijalne rizike.

#### **4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje**

##### Žene reproduktivne dobi/Kontracepcija kod muškaraca i žena

Žene reproduktivne dobi koje primaju hidroksikarbamid treba savjetovati da moraju izbjegavati trudnoću, a ako do začeća ipak dođe o tome moraju odmah obavijestiti liječnika.

Ženama koje mogu zatrudnjeti svakako se preporučuje korištenje učinkovite metode kontracepcije. Bolesnici i bolesnice koji uzimaju hidroksikarbamid, a žele začeti dijete, terapiju moraju prekinuti 3 do 6 mjeseci prije moguće trudnoće. Procjenu omjera rizika i koristi potrebno je učiniti za svakog bolesnika / svaku bolesnicu individualno i uzeti u obzir rizik terapije hidroksikarbamidom naspram programa transfuzije krvi.

##### Trudnoća

Ispitivanja na životinjama ukazala su na reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3). Bolesnici koji primaju hidroksikarbamid moraju se upoznati s rizicima za fetus.

Podaci o primjeni hidroksikarbamida u trudnica su ograničeni. Ne preporučuje se koristiti Siklos tijekom trudnoće.

Bolesnicu treba uputiti da se odmah javi liječniku u slučaju sumnje na trudnoću.

##### Dojenje

Hidroksikarbamid se izlučuje u majčino mlijeko. Zbog potencijalnih ozbiljnih nuspojava u dojenčadi, dojenje se tijekom uzimanja Siklosa mora prekinuti.

##### Plodnost

Terapija može utjecati na plodnost muškaraca. Vrlo često su kod muškaraca primijećene reverzibilna oligospermija i azoospermija iako se ti poremećaji mogu povezati i s već postojećom bolešću.

Poremećaj plodnosti primijećen je kod mužjaka štakora (vidjeti dio 5.3).

#### **4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima**

Siklos malo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Bolesnike treba savjetovati da ne upravljaju vozilima i ne rade sa strojevima ako tijekom uzimanja Siklosa osjećaju omaglicu.

#### **4.8 Nuspojave**

##### Sažetak sigurnosnog profila

Sigurnosni profil hidroksikarbamida u liječenju sindroma srpastih stanica utvrđen je na temelju kliničkih ispitivanja te je potvrđen dugoročnim kohortnim ispitivanjima koja su uključivala do 1903 odraslih i djece starije od 2 godine. Najčešće zabilježena nuspojava je mijelosupresija, najčešće manifestirana kao neutropenijska. Depresija koštane srži predstavlja toksični učinak hidroksikarbamida koji ograničava dozu. Kada nije postignuta maksimalna podnošljiva doza, prolazna mijelotoksičnost obično se javlja u manje od 10% bolesnika, dok je kod maksimalno podnošljive doze kod više od 50% bolesnika zabilježena reverzibilna supresija koštane srži. Ove se nuspojave očekuju na temelju farmakologije hidroksikarbamida. Postupna titracija doze može pomoći u ublažavanju ovih učinaka (vidjeti dio 4.2).

Klinički podaci prikupljeni od bolesnika sa sindromom srpastih stanica ne ukazuju na nuspojave hidroksikarbamida vezane uz funkciju jetre i bubrega.

#### Tablični sažetak nuspojava

Nuspojave su navedene u nastavku, prema organskim sustavima i apsolutnoj učestalosti. Učestalosti su definirane kao: vrlo često ( $\geq 1/10$ ), često ( $> 1/100$  i  $< 1/10$ ), manje često ( $> 1/1000$  i  $< 1/100$ ), rijetko ( $> 1/10\,000$  i  $< 1/1000$ ), vrlo rijetko ( $< 1/10\,000$ ), nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka). Unutar svake skupine učestalosti nuspojave su prikazane po redoslijedu od najozbiljnijih prema manje ozbiljnima:

<i>Dobroćudne, zloćudne i nespecificirane novotvorine</i>	
Nepoznato:	leukemija te kod starijih bolesnika rak kože
<i>Poremećaji krv i limfnog sustava</i>	
Vrlo često:	depresija koštane srži <sup>1</sup> uključujući neutropeniju ( $< 1,5 \times 10^9/L$ ), retikulocitopeniju ( $< 80 \times 10^9/L$ ), makrocitozu <sup>2</sup>
Često:	trombocitopenija ( $< 80 \times 10^9/L$ ), anemija (hemoglobin $< 4,5 \text{ g/dL}$ ) <sup>3</sup>
<i>Poremećaji živčanog sustava:</i>	
Često:	glavobolja
Manje često:	Omaglica
<i>Krvоžilni poremećaji:</i>	
Nepoznato:	krvarenje
<i>Poremećaji probavnog sustava:</i>	
Manje često:	Mučnina
Nepoznato:	gastrointestinalne smetnje, povraćanje, gastrointestinalni ulkus, teška hipomagnezemija
<i>Poremećaji jetre i žući:</i>	
Rijetko:	povišene vrijednosti enzima jetre
<i>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</i>	
Često:	kožne reakcije (primjerice pigmentacija usne šupljine, noktiju i kože) i oralni mukozitis.
Manje često:	osip, melanonihija, alopecija
Rijetko:	ulkusi nogu
Vrlo rijetko:	sistemski i kožni eritemski lupus
Nepoznato:	suhoca kože
<i>Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki:</i>	
Vrlo često:	oligospermija, azoospermija <sup>4</sup>
Nepoznato:	Amenoreja
<i>Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene:</i>	
Nepoznato:	Vrućica
<i>Pretrage:</i>	
Nepoznato:	dobivanje na težini <sup>5</sup>

<sup>1</sup> Krvna se slika obično oporavlja unutar dva tjedna nakon prekida uzimanja hidroksikarbamida.

<sup>2</sup> Makrocitoza uzrokovana hidroksikarbamidom ne ovisi o vitaminu B<sub>12</sub> niti o folnoj kiselini.

<sup>3</sup> Većinom zbog infekcije parvovirusom, sekvestracije u slezeni ili jetri, oštećenja funkcije bubrega.

<sup>4</sup> Oligospermija i azospermija općenito su reverzibilne, ali ih je potrebno uzeti u obzir ako muškarac želi postati ocem (vidjeti dio 5.3). Ovi se poremećaji povezuju i s osnovnom bolescu bolesnika.

<sup>5</sup> Dobivanje na težini može biti posljedica oporavka općeg stanja organizma.

### Pedijskija populacija

Učestalost, tip i težina nuspojava kod djece su općenito slični kao kod odraslih.

Podaci dobiveni nakon stavljanja lijeka u promet iz jednog opservacijskog ispitivanja s lijekom Siklos (Escort HU) na velikoj skupini bolesnika (n=1906) s bolescu srpastih stanica pokazuju da su bolesnici u dobi od 2 do 10 godina imali povećan rizik za neutropenu, a niži rizik za suhu kožu, alopeciju, glavobolju i anemiju. Bolesnici u dobi od 10 do 18 godina imali su manji rizik od suhe kože, vrijedova na koži, alopecije, povećanja težine i anemije u usporedbi s odraslima.

### Prijavljanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnu na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojave: navedenog u Dodatku V.

## **4.9 Predoziranje**

Akutna mukokutana toksičnost zabilježena je u bolesnika koji primaju hidroksikarbamid u dozama nekoliko puta većim od terapijske doze. Uočena je bolnost, ljubičasti eritem, edem dlanova i tabana s ljuštenjem kože na šakama i stopalima, teška generalizirana hiperpigmentacija kože i stomatitis.

U bolesnika sa sindromom srpastih stanica teška depresija koštane srži je zabilježena u izoliranim slučajevima predoziranja dozom hidroksikarbamida 2 do 10 puta većom od propisane (do 8,57 puta više od maksimalne preporučene doze od 35 mg/kg tjelesne težine/dnevno). Preporučuje se praćenje krvne slike tijekom nekoliko tjedana nakon predoziranja jer oporavak može trajati duže.

Lječenje predoziranja sastoji se od ispiranja želuca nakon čega slijedi simptomatsko liječenje i kontrola funkcije koštane srži.

## **5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA**

### **5.1 Farmakodinamička svojstva**

Farmakoterapijska skupina: Antineoplastici, ostale antineoplastici, ATK oznaka: L01XX05.

#### Mehanizam djelovanja

Svi mehanizmi djelovanja hidroksikarbamida nisu u potpunosti razjašnjeni. Jedan je od mehanizama povećanje koncentracije fetalnog hemoglobina (HbF) u bolesnika sa sindromom srpastih stanica. HbF interferira s polimerizacijom HbS i na taj način sprječava deformacije eritrocita te tako smanjuje vazookluziju i hemolizu. U svim kliničkim ispitivanjima nakon primjene hidroksikarbamida nastupilo je značajno povećanje razine HbF u odnosu na početnu vrijednost. Povećan HbF isto tako uvećava opstanak eritrocita i ukupnu razinu hemoglobina te time kod tih bolesnika umanjuje anemiju.

Primjećeno je da je hidroksikarbamid povezan sa nastankom dušikova oksida ukazujući na to da dušikov oksid stimulira stvaranje cikličke gvanozin monofosfataze (cGMP) koja zatim aktivira protein-kinazu i potiče stvaranje HbF. Ostali poznati farmakološki učinci hidroksikarbamida koji mogu pridonijeti njegovim pozitivnim učincima kod sindroma srpastih stanica uključuju snižavanje neutrofila, povećanje sadržaja vode u eritrocitima, povećanje mogućnosti deformacije srpastih stanica i promjenu adhezije eritrocita na endotel.

Osim toga, hidroksikarbamid izaziva trenutačnu inhibiciju sinteze DNA jer djeluje kao inhibitor ribonukleotidne reduktaze, bez utjecaja na sintezu ribonukleinske kiseline ili proteina.

### Farmakodinamički učinci

Osim nepostojane korelacije između smanjenja učestalosti kriza i povećanja HbF, citoreduktivni učinak hidroksikarbamida, a naročito smanjenje broja neutrofila, predstavlja faktor koji je u najjačoj korelaciji sa smanjenjem učestalosti kriza.

### Klinička djelotvornost i sigurnost

U gotovo svim kliničkim ispitivanjima provedenima kod sindroma srpastih stanica, hidroksikarbamid je smanjio učestalost vazookluzivnih epizoda za 40% do 80% kod djece i odraslih. Jednako smanjenje uočeno je i u broju prijema u bolnicu te u broju dana hospitalizacije za liječene skupine. U nekoliko je ispitivanja godišnja učestalost akutnog prsnog sindroma uz hidroksikarbamid smanjena za 25% do 68%. Akutni prjni sindrom česta je komplikacija sindroma srpastih stanica koja može ugroziti život i koju karakterizira bol u prsnom košu ili vrućica ili dispneja uz novonastali infiltrat uočen na rendgenskoj snimci prsnog koša.

Održana klinička korist uočena je u bolesnika liječenih hidroksikarbamidom kod kojih je terapija trajala više od 8 godina.

U 1906 bolesnika uključenih u kohortno ispitivanje ESCORT HU, nakon dvanaest i dvadeset i četiri mjeseca liječenja hidroksikarbamidom i u usporedbi s početkom ispitivanja, uočeno je značajno povećanje razine Hb (+1,4 g/dL odnosno 1,5 g/dL) i postotka HbF (+14,65 % odnosno 15 %). Paralelno, nakon godinu dana terapije, došlo je do značajnog smanjenja broja bolnih kriza u trajanju >48 h (-40 % u djece i -50 % u odraslih), epizoda ACS-a (-68 % u djece i -57 % u odraslih), te hospitalizacija (-44 % u djece i -45 % u odraslih), a postotak bolesnika kojima je bila potrebna transfuzija krvi smanjio se za 50 %. Sigurnosni profil hidroksikarbamida u odraslih i djece promatrani u sklopu ESCORT-HU bio je u skladu s prethodnim objavljenim podacima, bez novog rizika (Montalembert 2021.).

### Pedijatrijska populacija

U sklopu ispitivanja NOHARM (Opoka 2017.) djeca srednje vrijednosti dobi od 2,2 godine (od 1 do 3,99 godina) randomizirana su na hidroksikarbamid (n=104) ili placebo (n=104). Terapija je davana jednom dnevno u dozi od  $20 \pm 2,5$  mg/kg tijekom 12 mjeseci. Kompozitni klinički ishod vezan za SCD (vazookluzivna bolna kriza, daktilitis, akutni prjni sindrom, sekvestracija slezene ili transfuzija krvi) bio je rijedji kod hidroksiureje (45 %) nego kod placebo (69 %, p=0,001). Što se tiče rizika od povećanog broja infekcija u djece s neutropenijom izazvanom lijekovima, one su u sklopu ispitivanja NOHARM bile rijetke i nije se razlikovalo kod terapije hidroksiurejom u odnosu na placebo.

Na kraju ispitivanja NOHARM djeca su uključena u nastavak ispitivanja NOHARM (John 2020.) i nasumično raspoređena u omjeru 1:1 ili za primanje hidroksikarbamida u fiksnoj standardnoj dozi (srednja vrijednost [ $\pm SD$ ],  $20 \pm 5$  mg po kilogramu dnevno) ili za povećanje hidroksikarbamida do maksimalne podnošljive doze. 187 djece je randomizirano: 94 (dob  $4,6 \pm 1,0$ ) u skupini s fiksnom dozom ( $19,2 \pm 1,8$  mg/kg/dan) i 93 (dob  $4,8 \pm 0,9$ ) u skupini za povećanje doze ( $29,5 \pm 3,6$  mg/kg/dan). Nakon 18 mjeseci utvrđeno je povećanje razine Hb (+0,3 g/dL) i % HbF (+8%) u skupini s povećanom dozom.

Klinički štetni događaji bilo kojeg stupnja bili su češći u skupini s fiksnom dozom, uključujući sve događaje povezane sa srpastim stanicama (245 naspram 105) i specifične događaje: bolnu vazookluzivnu krizu (200 naspram 86) i akutni prjni sindrom ili upalu pluća (30 naspram 8). Broj ključnih medicinskih intervencija također je bio manji u skupini s povećanjem doze nego u skupini s fiksnom dozom, kako u pogledu transfuzija (34 naspram 116), tako i u pogledu hospitalizacija (19 naspram 90).

U dojenčadi sa SS/Sb0 u dobi od 9 do 23 mjeseca zabilježeno je smanjenje epizoda боли (-52 %, 177 događaja naspram 375), daktilitisa (-80 %, 24 naspram 123), akutnog prsnog sindroma (8 naspram 27) i hospitalizacija (-28 %, 232 naspram 324) uz hidroksikarbamid (n=96) u usporedbi s placeboom (n=97) u randomiziranom kontroliranom ispitivanju Baby Hug. U 25 bolesnika liječenih godinu dana u nekontroliranom ispitivanju ESCORT HU tijekom 1 godine u usporedbi s 1 godinom prije uključivanja u ispitivanje (n=25), došlo je do smanjenja broja vazookluzivnih kriza: -42% i hospitalizacija: -55%.

U ovoj populaciji treba utvrditi omjer koristi i rizika i dugoročnu sigurnost.

U nekontroliranoj kohorti ESCORT HU, podskupina od 27 pedijatrijskih bolesnika s teškom kroničnom anemijom liječenih Siklosom tijekom 12 mjeseci imala je na početku razine hemoglobina manje od 7 g/dL. Od tih, samo 6 (22%) bolesnika imalo je razine manje od 7 g/dL u 12. mjesecu. Iako je većina bolesnika (56%) imala promjenu od početne vrijednosti jednaku ili veću od 1 g/dL, zbog velikog udjela nedostajućih podataka, potencijala za regresiju na srednju vrijednost i pošto se djelovanje transfuzija nije moglo isključiti, nikakvi čvrsti zaključci o djelotvornosti nisu se mogli donijeti iz ovog nekontroliranog ispitivanja.

## 5.2 Farmakokinetička svojstva

### Apsorpcija

Nakon peroralnog uzimanja 20 mg/kg hidroksikarbamida, zabilježena je brza apsorpcija s vršnim vrijednostima u plazmi od oko 30 mg/L koja je nastupila nakon 45 minuta kod djece i 72 minute kod odraslih bolesnika sa sindromom srpastih stanica. Ukupna izloženost u razdoblju do 24 sata nakon uzimanja doze iznosi 124 mg\*h/L kod djece i 135 mg\*h/L kod odraslih bolesnika. Oralna bioraspoloživost hidroksikarbamida je gotovo potpuna kako je procijenjeno u drugim indikacijama osim sindroma srpastih stanica.

### Distribucija

Hidroksikarbamid se brzo distribuira po ljudskom tijelu, ulazi u cerebrospinalnu tekućinu, prisutan je u peritonealnoj tekućini i ascitesu te se koncentrira u leukocitima i eritrocitima. Procijenjeni volumen distribucije hidroksikarbamida približan je ukupnom volumenu vode u tijelu.

Volumen distribucije u stanju dinamičke ravnoteže prilagođen prema bioraspoloživosti iznosi 0,57 L/kg u bolesnika sa sindromom srpastih stanica (i doseže do 72 L kod djece i 90 L kod odraslih). Opseg vezanja hidroksikarbamida za proteine nije poznat.

### Biotransformacija

Nisu u potpunosti utvrđeni putevi biotransformacije ni metaboliti. Urea je jedan od metabolita hidroksikarbamida.

U *in vitro* uvjetima citokromi P450 ljudskih mikrosoma jetre ne metaboliziraju hidroksikarbamid u koncentracijama od 30, 100 i 300 µM. *In vitro* u koncentracijama u rasponu od 10 do 300 µM, hidroksikarbamid ne stimulira aktivnost ATP-aze rekombinantnog humanog P glikoproteina (PGP), što ukazuje da hidroksikarbamid nije supstrat PGP-a. Stoga se ne očekuje interakcija u slučaju istodobne primjene tvari koje su supstrati citokroma P450 ili P-glikoproteina.

### Eliminacija

U ispitivanju ponovljene doze na odraslim bolesnicima sa sindromom srpastih stanica oko 60% doze hidroksikarbamida pronađeno je u urinu u stanju dinamičke ravnoteže. Kod odraslih bolesnika ukupni klirens prilagođen prema bioraspoloživosti bio je 9,89 L/h (0,16 L/h/kg) od čega se 5,64 L/h odnosilo na renalni klirens, a 4,25 L/h na nerenalni klirens. Vrijednost ukupnog klirensa kod djece bila je 7,25 L/h (0,20 L/h/kg) odnosno 2,91 za renalni i za 4,34 L/h nerenalni put uklanjanja.

Kod odraslih sa sindromom srpastih stanica srednja vrijednost kumulativnog izlučivanja hidroksikarbamida putem urina iznosila je 62% primijenjene doze tijekom 8 sati, što je više nego kod bolesnika koji boluju od raka (35-40%). Kod bolesnika sa sindromom srpastih stanica, poluvijek eliminacije hidroksikarbamida bio je oko šest do sedam sati, što je duže od poluvijeka zabilježenog kod drugih indikacija.

### Gerijatrijski bolesnici, spol, rasa

Ne postoje dostupni podaci o farmakokinetičkim razlikama zbog dobi (osim za pedijatrijske bolesnike), spola ili rase.

### Pedijatrijska populacija

Kod pedijatrijskih i odraslih bolesnika sa sindromom srpastih stanica sistemska izloženost hidroksikarbamidu u stanju dinamičke ravnoteže bila je slična s obzirom na površinu ispod krivulje. Maksimalne plazmatske koncentracije i prividni volumen distribucije prema težini tijela bili su usporedivi između dobnih skupina. Vrijeme potrebno za dostizanje maksimalne koncentracije u

plazmi i postotak doze koji se izlučio u urin bili su povećani kod djece, u usporedbi s vrijednostima kod odraslih bolesnika. Kod pedijatrijskih bolesnika poluvijek je bio nešto duži, a ukupni klirens u odnosu na težinu tijela blago povišen u usporedbi s odraslim bolesnicima vidjeti dio 4.2).

#### Oštećenje funkcije bubrega

Budući da je put eliminacije izlučivanje bubrezima, potrebno je voditi računa o smanjenju doze Siklosa kod bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega. U otvorenom ispitivanju jednokratnog doziranja kod odraslih bolesnika sa sindromom srpastih stanica (*Yan JH et al, 2005*) ocjenjivao se utjecaj renalne funkcije na farmakokineticu hidroksikarbamida. Bolesnici s normalnom funkcijom bubrega (klirens kreatinina CrCl>80 mL/min) te blagim (CrCl 60–80 mL/min), umjerenim (CrCl 30 - 60 mL/min) ili teškim (<30 mL/min) oštećenjem funkcije bubrega, primali su hidroksikarbamid u jednokratnoj dozi od 15 mg/kg tjelesne težine u kapsulama od po 200 mg, 300 mg, ili 400 mg. Kod bolesnika čiji je CrCl bio niži od 60 mL/min ili bolesnika u završnom stadiju bolesti bubrega srednja vrijednost izloženosti hidroksikarbamidu bila je oko 64% viša nego kod bolesnika s normalnom bubrežnom funkcijom. Dalnjim je ispitivanjem procijenjeno da je kod bolesnika sa CrCl<60 mL/min površina ispod krivulje bila oko 51% viša nego kod bolesnika čiji je CrCl ≥ 60 mL/min, što upućuje na činjenicu da smanjivanje doze hidroksikarbamida za 50% može biti prikladno za bolesnike kod kojih je CrCl ≤ 60 mL/min. Hemodializom je izloženost hidroksikarbamidu smanjena za 33% (vidjeti dio 4.2 i 4.4).

Kod ovih se bolesnika savjetuje pomno praćenje parametara krvne slike.

#### Oštećenje funkcije jetre

Ne postoje podaci koji podupiru specifične smjernice za prilagođavanje doze kod bolesnika s oštećenjem funkcije jetre ali je, iz sigurnosnih razloga, Siklos kontraindiciran kod bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre (vidjeti dio 4.3). U bolesnika s oštećenjem funkcije jetre preporučuje se pomno praćenje parametara krvne slike.

### **5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene**

U pretkliničkim ispitivanjima toksičnosti najčešći zabilježeni učinci uključivali su depresiju koštane srži, atrofiju limfoidnog tkiva i degenerativne promjene epitela tankog i debelog crijeva. Kod nekih vrsta primjećeni su kardiovaskularni učinci i hematološke promjene. Kod štakora se osim toga pojavila atrofija testisa sa smanjenjem spermatogeneze, dok je kod pasa zabilježen reverzibilan zastoj spermatogeneze.

Hidroksikarbamid se u mnogim sustavima za ispitivanje nedvojbeno pokazao genotoksičnim. Klasična dugoročna ispitivanja u cilju procjenjivanja kancerogenog potencijala hidroksikaramida nisu se provodila. Međutim, za hidroksikarbamid se smatra da je kancerogen za različite vrste.

Hidroksikarbamid prolazi kroz placentu i kod mnogih se životinja pokazalo da je potencijalno teratogen i embriotoksičan, u dozama jednakima ili nižima od doziranja kod ljudi. Teratogeni učinak karakteriziran je djelomičnim okoštavanjem kosti lubanje, odsustvom očnih duplji, hidrocefalijom, dvodijelne sternebre, nepostojećim slabinskim kralješcima. Embriotoksičnost se očitovala u smanjenom preživljavanju fetusa, manjem broju živih mladunaca i zastojima u razvoju.

Hidroksikarbamid koji se davao mužjacima štakora u dozi od 60 mg/kg tjelesne težine/dnevno (oko dvostruko više od preporučene maksimalne doze za ljude) izazvao je atrofiju testisa, smanjenje spermatogeneze i značajno smanjenje njihove sposobnosti da oplode ženke.

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1 Popis pomoćnih tvari**

natrijev stearilfumarat  
celuloza, mikrokristalična, silificirana  
kopoly(butadien/metakrilat), lužnati

## **6.2 Inkompatibilnosti**

Nije primjenjivo.

## **6.3 Rok valjanosti**

3 godine.

### *U uporabi*

Neupotrijebljene izlomljene tablete moraju se spremiti natrag u bocu i moraju se upotrijebiti u roku od tri mjeseca.

## **6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka**

Čuvati na temperaturi ispod 30°C.

## **6.5 Vrsta i sadržaj spremnika**

Boca od polietilena visoke gustoće (HDPE) s polipropilenskim zatvaračem sigurnim za djecu i sredstvom za sušenje.

### Siklos 100 mg filmom obložena tableta

Veličine pakiranja od 60, 90 ili 120 tableta.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

### Siklos 1000 mg filmom obložena tableta

Veličina pakiranja od 30 tableta.

## **6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom**

Siklos je lijek kojim se mora pažljivo rukovati. Ljudi koji ne uzimaju Siklos, a naročito trudnice, moraju izbjegavati doticaj s hidroksikarbamidom.

Svatko tko rukuje Siklosom treba prije i nakon doticaja s tabletom oprati ruke.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti u skladu s nacionalnim propisima.

Ako zbog propisane doze tabletu treba prelomiti na dva ili četiri dijela, to je potrebno učiniti podalje od hrane. Prašak nastao prilikom lomljenja tablete treba obrisati vlažnim ubrusom za jednokratnu uporabu kojeg se mora odmah baciti.

## **7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

THERAVIA

16 Rue Montrosier

92200 Neuilly-sur-Seine

Francuska

Telefon: +33 1 72 69 01 86

Faks: +33 1 73 72 94 13

E-pošta : [question@theravia.com](mailto:question@theravia.com)

## **8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

### Siklos 100 mg filmom obložena tableta

EU/1/07/397/002

EU/1/07/397/003

EU/1/07/397/004

Siklos 1000 mg filmom obložena tableta  
EU/1/07/397/001

**9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA**

Datum prvog odobrenja: 29.06.2007.  
Datum posljednje obnove odobrenja: 24.04.2017

**10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>.

## **PRILOG II.**

- A. PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

## **A. PROIZVODAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**

Naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje serije lijeka u promet

Delpharm Lille  
Parc d'Activités Roubaix-Est  
22 rue de Toufflers  
CS 50070  
59452 Lys-lez-Lannoy  
Francuska

## **B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Prilog I.: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2).

## **C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

- Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)**

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (Eurd popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

## **D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

- Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

Ako se rokovi podnošenja PSUR-a podudaraju s nadopunama RMP-a, dokumenti mogu biti podneseni istodobno.

- Dodatne mjere minimizacije rizika**

Nositelj odobrenja će osigurati da svi liječnici od kojih se očekuje propisivanje Siklosa prime paket s informacijama za liječnike koji sadrži sljedeće:

- Vodič za terapiju namijenjen liječnicima
- Vodič za liječenje namijenjen bolesnicima
- Listu s doziranjem (u državama u kojima su dostupne obje jačine)

Vodič za terapiju namijenjen liječnicima mora sadržavati sljedeće ključne elemente:

- Sažetak opisa svojstava lijeka
- Potrebu za kontracepcijom
- Rizik za plodnost žena i muškaraca, potencijalni rizik za plod i dojenje
- Postupanje u slučaju nuspojava
- Rizik od medikacijske pogreške zbog dostupnosti lijeka u dvije različite jačine (ako su dostupne obje jačine)

Smjernice o liječenju za bolesnika moraju sadržavati sljedeće ključne elemente:

- Uputu o lijeku
- Rukovanje razlomljenim tabletama
- Potrebu za kontracepcijom
- Rizik za plodnost žena i muškaraca, potencijalni rizik za plod i dojenje
- Rizik medikacijske pogreške zbog dostupnosti lijeka u dvije različite jačine (ako su dostupne obje jačine)

Ako je potrebno, ljekarnici trebaju primiti ciljane informacije o riziku od medikacijske pogreške zbog zamjene dviju jačina lijeka u slučaju kada su obje dostupne.

Nositelj odobrenja obvezan je ovaj plan edukacije provesti na nacionalnoj razini i u skladu s dogовором postignutим s nadležnim tijelima u zemljama članicama.

**PRILOG III.**  
**OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU**

## **A. OZNAČIVANJE**

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU****KUTIJA****1. NAZIV LIJEKA**

Siklos 100 mg filmom obložena tabletta  
**hidroksikarbamid**

**2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI**

Jedna tabletta sadrži 100 mg hidroksikarbamida.

**3. POPIS POMOĆNIH TVARI****4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

**60 tabletta**

**90 tabletta**

**120 tabletta**

**5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

**Za primjenu kroz usta.**

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

**7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**

**Citotoksično:** tabletama rukujte s oprezom.

**8. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti:

Rok valjanosti izlomljene tablete u uporabi: 3 mjeseca.

**9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**

Čuvati na temperaturi ispod 30°C.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI  
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U  
PROMET**

THERAVIA, 16 Rue Montrosier, 92200 Neuilly-sur-Seine, Francuska

**12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU/1/07/397/002 60 tableta

EU/1/07/397/003 90 tableta

EU/1/07/397/004 120 tableta

**13. BROJ SERIJE**

Serija:

**14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**

**15. UPUTE ZA UPORABU**

**16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

siklos 100 mg

**17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD**

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom

**18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

PC:

SN:

NN:

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE**

**BOCA**

**1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Siklos 100 mg tableta

hidroksikarbamid

Za primjenu kroz usta

**2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA**

**3. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti:

**4. BROJ SERIJE**

Serija:

**5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA**

60 tableta

90 tableta

120 tableta

**6. DRUGO**

Citotoksično

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU****KUTIJA****1. NAZIV LIJEKA**

Siklos 1000 mg filmom obložena tableta  
**hidroksikarbamid**

**2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI**

Jedna tableta sadrži 1000 mg hidroksikarbamida.

**3. POPIS POMOĆNIH TVARI****4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

**30 tableta**

**5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.  
**Za primjenu kroz usta.**

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

**7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**

**Citotoksično:** tabletama rukujte s oprezom.

**8. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti:  
Rok valjanosti izlomljenih tableta u uporabi: 3 mjeseca.

**9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**

Čuvati na temperaturi ispod 30°C.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

THERAVIA, 16 Rue Montrosier, 92200 Neuilly-sur-Seine, Francuska

**12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU/1/07/397/001

**13. BROJ SERIJE**

Serija:

**14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA****15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

siklos 1000 mg

**17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD**

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom

**18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

PC:

SN:

NN:

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE  
BOCA**

**1. NAZIV LIJEKA**

Siklos 1000 mg tableta  
hidroksikarbamid

**2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI**

Jedna tableta sadrži 1000 mg hidroksikarbamida.

**3. POPIS POMOĆNIH TVARI**

**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

30 tableta

**5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.  
Za primjenu kroz usta

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA  
DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

**7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**

Citotoksično: tabletama rukujte s oprezom.

**8. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti:

**9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**

Čuvati na temperaturi ispod 30°C.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI  
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

THERAVIA

**12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU/1/07/397/001

**13. BROJ SERIJE**

Serija:

**14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA****15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

## **B. UPUTA O LIJEKU**

## **Uputa o lijeku: Informacije za korisnika**

### **Siklos 100 mg filmom obložena tableta Siklos 1000 mg filmom obložena tableta hidroksikarbamid**

**Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.**

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, обратите se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

### **Što se nalazi u ovoj uputi**

1. Što je Siklos i za što se koristi
2. Sto morate znati prije nego počnete uzimati Siklos
3. Kako uzimati Siklos
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Siklos
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

#### **1. Što je Siklos i za što se koristi**

Siklos se uzima za prevenciju bolnih kriza, uključujući i iznenadnu bol u prsnom košu izazvanu bolešću srpastih stanica kod odraslih, adolescenata i djece starije od 2 godine.

Bolest srpastih stanica je nasljedni poremećaj krvi koji pogarda crvene krvne stanice u obliku diska. Neke stanice postaju abnormalne, krute i poprimaju oblik mjeseca odnosno postaju srpaste što dovodi do anemije. Osim toga, srpaste stanice zapinju u krvnim žilama i blokiraju krvotok. To uzrokuje akutne bolne krize i oštećenje organa.

U slučaju teških bolnih kriza, većini bolesnika je potreban prijem u bolnicu. Siklos smanjuje broj bolnih kriza i potrebu za prijemom u bolnicu povezanu s ovom bolešću.

Djelatna tvar Siklosa je hidroksikarbamid, to je tvar koja sprječava rast i širenje nekih stanica, primjerice krvnih stanica. To dovodi do smanjenja broja crvenih krvnih stanica, bijelih krvnih stanica i krvnih pločica u cirkulaciji (mijelosupresijski učinak). Kod bolesti srpastih stanica, hidroksikarbamid pomaže u sprječavanju nastanka poremećenog oblika eritrocita.

#### **2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Siklos**

##### **Nemojte uzimati Siklos**

- ako ste alergični na hidroksikarbamid ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.),
- ako patite od teške bolesti jetre,
- ako patite od teške bolesti bubrega,

- ako patite od mijelosupresije (imate smanjeno stvaranje crvenih krvnih stanica, bijelih krvnih stanica ili krvnih pločica) kako je opisano u dijelu 3 "Kako uzimati Siklos, Praćenje tijekom liječenja",
- ako dojite (pogledajte dio „Trudnoća, dojenje i plodnost“).

### **Upozorenja i mjere opreza**

Obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri prije nego uzmete Siklos

- ako imate bolest jetre,
- ako imate bolest bubrega,
- ako imate ulkuse (rane) na nogama,
- ako uzimate neke druge mijelosupresivne lijekove (koji uzrokuju smanjeno stvaranje crvenih krvnih stanica, bijelih krvnih stanica ili krvnih pločica) ili ste podvrgnuti terapiji zračenjem,
- ako imate utvrđen manjak vitamina B<sub>12</sub> ili folata.

Ako imate (ili ste imali) bilo koju od gore navedenih tegoba, molimo o tome obavijestite svog liječnika. Ako imate bilo kakvo pitanje molimo obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.

Bolesnici i/ili roditelji ili zakonski skrbnici bolesnika moraju biti u stanju slijediti upute o korištenju ovog lijeka, redovitim kontrolama i njezi.

### **Drugi lijekovi i Siklos**

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove.

Posebice je potrebno dijeljenje informacija za

- određene antiretrovirusne lijekove (koji sprječavaju ili uništavaju retrovirus poput HIV-a), primjerice didanozin, stavudin i indinavir (može se javiti pad broja leukocita),
- mijelosupresivne lijekove (koji uzrokuju smanjeno stvaranje crvenih krvnih stanica, bijelih krvnih stanica ili krvnih pločica) i terapiju zračenjem,
- neka cjepliva.

### **Trudnoća, dojenje i plodnost**

Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku za savjet prije nego uzmete ovaj lijek.

Uzimanje Siklosa ne preporučuje se tijekom trudnoće. Ako mislite da ste trudni molimo obratite se liječniku. Svakako se preporučuje korištenje učinkovite kontracepcije.

Ako tijekom uzimanja Siklosa ostanete trudni ili planirate zatrudnjjeti, liječnik će s Vama raspraviti potencijalne koristi i rizike nastavka terapije Siklosom.

S muškim bolesnicima koji primaju terapiju Siklosom, a čije partnerice ostanu trudne ili planiraju zatrudnjjeti, liječnik će raspraviti potencijalne koristi i rizike nastavka terapije Siklosom.

Djelatna tvar Siklosa se izlučuje u majčino mlijeko. Tijekom uzimanja Siklosa ne smijete dojiti.

Hidroksikarbamid može smanjiti proizvodnju spermija kod muških bolesnika, za vrijeme liječenja.

### **Upravljanje vozilima i strojevima**

Tijekom uzimanja Siklosa neke osobe mogu osjetiti omaglicu. Ako tijekom uzimanja Siklosa osjetite omaglicu nemojte upravljati vozilima ili rukovati strojevima.

### **3. Kako uzimati Siklos**

Siklos uvijek uzmite točno onako kako Vam je rekao liječnik. Provjerite s liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

#### **Doziranje**

**Liječnik će Vam reći koliko Siklosa trebate uzeti svaki dan te će odrediti dozu u cijelim, polovinama ili četvrtinama tableta.**

Propisana doza Siklosa mora se uzimati jednom dnevno, po mogućnosti ujutro prije doručka. Može se uzeti s čašom vode ili vrlo malom količinom hrane.

Ako ne možete progutati tablete, možete ih otopiti u vodi **neposredno prije uzimanja**:

- Potrebnu dozu (po mogućnosti razlomljenu ako se radi o Siklos tabletama od 1000 mg) stavite u čajnu žličicu i dodajte мало vode.
- Čim se tableta rastopi, progutajte sadržaj čajne žličice. Možete dodati kapljicu sirupa ili lijek pomiješati s hransom kako biste prikrili mogući gorak okus.
- Nakon toga popijte veliku čašu vode ili nekog drugog pića.

#### **Rukovanje lijekom**

Siklos je citotoksični lijek s kojim se mora rukovati vrlo pažljivo.

Sve osobe koje ne uzimaju Siklos, a naročito trudnice, moraju izbjegavati neposredan doticaj s dijelovima lijeka kod lomljenja tablete. Prije i nakon doticaja s tabletama operite ruke.

Ako zbog propisane doze tabletu treba prepoloviti ili prelomiti na četiri dijela, to je potrebno učiniti podalje od hrane. Prašak od prelamanja tablete treba obrisati vlažnim ubrusom za jednokratnu uporabu kojeg se mora odmah baciti. Upute o čuvanju neiskorištenih tableta pročitajte u dijelu 5 „Kako čuvati Siklos“.

#### **Praćenje tijekom liječenja**

Liječnik će Vas uputiti koliko dugo ćete uzimati Siklos.

**Tijekom uzimanja Siklosa morat ćete obavljati redovite krvne pretrage i kontrole jetre i bubrega. Ovisno o dozi koju uzimate, ove se pretrage mogu obavljati jednom mjesечно ili svaka dva mjeseca.**

Ovisno o nalazima pretraga liječnik će prilagoditi dozu Siklosa.

#### **Ako uzmete više Siklosa nego što ste trebali**

Ako uzmete više Siklosa nego što ste trebali ili ako je dijete uzelo lijek, odmah se obratite liječniku ili najbližoj bolnici jer će Vam možda trebati hitna medicinska pomoć. Najčešći simptomi predoziranja Siklosom su sljedeći:

- Crvenilo kože,
- Bolnost (bol na dodir) i oticanje dlanova i tabana popraćeno ljuštenjem kože šaka i stopala,
- Jaka pigmentacija kože (lokalne promjene boje),
- Bolnost ili oticanje u ustima.

#### **Ako ste zaboravili uzeti Siklos**

Nemojte uzeti dvostruku dozu kako biste nadoknadili propuštenu tabletu. Normalno nastavite terapiju kad dođe vrijeme za sljedeću dozu lijeka kako je to propisao Vaš liječnik.

#### **Ako prestanete uzimati Siklos**

Terapiju nemojte prekinuti osim ako Vam to ne savjetuje liječnik.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku ili ljekarniku.

#### **4. Moguće nuspojave**

Kao i svi lijekovi, Siklos može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

**Odmah se obratite liječniku ako primijetite neku od sljedećih ozbiljnih nuspojava:**

- Tešku infekciju,
- Umor i/ili bljedilo,
- Neobjašnjive modrice (nakupljanja krvi ispod kože) ili krvarenje,
- Neuobičajene glavobolje,
- Teškoće s disanjem.

**Obratite se liječniku što je moguće brže ako primijetite bilo koju od sljedećih nuspojava:**

- Vrućicu ili zimicu,
- Mučninu ili opće loše osjećanje,
- Osip (izbijanje crvenih promjena na koži koje svrbe),
- Čireve ili rane na nogama,
- Rane (otvorene kožne infekcije) na koži,
- Dezorientiranost (smetenost) i omaglicu.

#### **OPIS NUSPOJAVA**

**Vrlo česte nuspojave (mogu se javiti kod više od 1 na 10 osoba):**

Smanjeni broj krvnih stanica (mijelosupresija), povećanje veličine crvenih krvnih stanica. Izostanak ili mali broj spermija u sjemenoj tekućini (azoospermija ili oligospermija). Siklos stoga može smanjiti plodnost kod muškaraca.

**Česte nuspojave (mogu se javiti kod do 1 na 10 osoba):**

Smanjeni broj crvenih krvnih stanica (anemija), nizak broj krvnih pločica, glavobolja, kožne reakcije, upala ili nastajanje ranica usne šupljine (upala sluznice).

**Manje česte nuspojave (mogu se javiti kod do 1 na 100 osoba):**

Omaglica, mučnina, izbijanje crvenih promjena na koži koje svrbe (osip), crni nokti (melanonihija) i ispadanje kose.

**Rijetke nuspojave (mogu se javiti kod do 1 na 1000 osoba):**

Rane na nogama (čirevi na nozi) i promjene u funkciji jetre.

**Vrlo rijetke nuspojave (mogu se javiti kod do 1 na 10 000 osoba) ili nuspojave nepoznate učestalosti (učestalost nije moguće procijeniti na temelju dostupnih podataka):**

Upala kože koja uzrokuje crvene ljudske mrlje i može se pojaviti zajedno s boli u zglobovima.

Izolirani slučajevi maligne bolesti krvnih stanica (leukemije), raka kože kod starijih bolesnika, krvarenje, probavne smetnje, povraćanje, suhoća kože, vrućica, izostanak menstrualnog ciklusa (amenoreja) i porast tjelesne težine.

**Prijavljivanje nuspojava**

Ako primijetite bilo koju od nuspojava, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestruru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi.

Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u Dodatku V. Prijavljinjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

#### **5. Kako čuvati Siklos**

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Siklos se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenoga na kutiji i boci nakon oznake „Rok valjanosti“.

Čuvati na temperaturi ispod 30°C.

Neupotrijebljene izlomljene tablete moraju se spremiti natrag u bocu i obvezno upotrijebiti u roku od tri mjeseca.

Nikada nemojte nikakve lijekove bacati u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

## **6. Sadržaj pakiranja i druge informacije**

### **Što Siklos sadrži**

- Djelatna tvar je hidroksikarbamid.  
Jedna Siklos 100 mg filmom obložena tableta sadrži 100 mg hidroksikarbamida.  
Jedna Siklos 1000 mg filmom obložena tableta sadrži 1000 mg hidroksikarbamida.
- Ostali sastojci su natrijev stearilfumarat, silificirana mikrokristalična celuloza i lužnati kopoly(butadien/metakrilat).

### **Kako Siklos izgleda i sadržaj pakiranja**

Siklos 100 mg su gotovo bijele ovalne filmom obložene tablete s razdjelnom linijom na obje strane. Tableta se može razdijeliti na dva jednaka dijela.  
Na svakoj polovici tablete utisnuto je slovo „H“.  
Siklos 100 mg dostupan je u plastičnim bocama koje sadrže 60, 90 ili 120 tableta.

Siklos 1000 mg filmom obložene tablete su gotovo bijele tablete oblika kapsule, s tri razdjelna ureza na obje strane. Tableta se može razdijeliti na četiri jednaka dijela.  
Svaka četvrtina tablete ima otisnuto slovo „T“ na jednoj strani.  
Siklos 1000 mg dostupan je u plastičnoj boci od 30 tableta.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

### **Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet**

THERAVIA  
16 Rue Montrosier  
92200 Neuilly-sur-Seine  
Francuska

### **Proizvođač**

Delpharm Lille  
Parc d'Activités Roubaix-Est  
22 rue de Toufflers  
CS 50070  
59452 Lys-lez-Lannoy  
Francuska

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

**België/Belgique/Belgien**

THERAVIA

Tél/Tel: +32(0) 40 11 442

**България**

THERAVIA

16 Rue Montrosier

92200 Neuilly-sur-Seine – Франция

Tel: +33 (0)1 72 69 01 86

**Česká republika**

THERAVIA

16 Rue Montrosier

92200 Neuilly-sur-Seine - Francie

Tel: +33 (0)1 72 69 01 86

**Danmark**

Øresund Pharma ApS

Dronningens Tværgade 9

1302 København K

Danmark

Tlf: +45 53 63 39 16

**Deutschland**

THERAVIA

Tel: +49 (0)8 00 10 90 001

**Eesti**

THERAVIA

16 Rue Montrosier

92200 Neuilly-sur-Seine – Prantsusmaa

Tel: +33 (0)1 72 69 01 86

**Ελλάδα**

DEMO ABEE

Τηλ: +30 210 81 61 802

**España**

Abacus Medicine A/S

Tel: +34 910605214

**France**

THERAVIA

16 Rue Montrosier

92200 Neuilly-sur-Seine

Tel: +33 (0)1 72 69 01 86

**Lietuva**

THERAVIA

16 Rue Montrosier

92200 Neuilly-sur-Seine – Prancūzija

Tel: +33 (0)1 72 69 01 86

**Luxembourg/Luxemburg**

THERAVIA

Tél/Tel: +352 27 86 23 29

**Magyarország**

THERAVIA

16 Rue Montrosier

92200 Neuilly-sur-Seine - Franciaország

Tel: +33 (0)1 72 69 01 86

**Malta**

THERAVIA

16 Rue Montrosier

92200 Neuilly-sur-Seine – Franzia

Tel: +33 (0)1 72 69 01 86

**Nederland**

THERAVIA

Tel : +31 (0)2 07 03 81 55

**Norge**

Øresund Pharma ApS

Dronningens Tværgade 9

1302 København K

Danmark

Tlf: +45 53 63 39 16

**Österreich**

THERAVIA

16 Rue Montrosier

92200 Neuilly-sur-Seine – Frankreich

Tel: +33 (0)1 72 69 01 86

**Polska**

THERAVIA

16 Rue Montrosier

92200 Neuilly-sur-Seine – Francja

Tel: +33 (0)1 72 69 01 86

**Portugal**

Abacus Medicine A/S

Tel: +34 910605214

**Hrvatska**  
THERAVIA  
16 Rue Montrosier  
92200 Neuilly-sur-Seine  
Tel: +33 (0)1 72 69 01 86

**Ireland**  
THERAVIA  
Tel: +353(0)1 69 50 063

**Ísland**  
THERAVIA  
16 Rue Montrosier  
92200 Neuilly-sur-Seine - Frakkland  
Sími: +33 (0)1 72 69 01 86

**Italia**  
THERAVIA  
Tel : +39 80 09 59 161

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

**Latvija**  
THERAVIA  
16 Rue Montrosier  
92200 Neuilly-sur-Seine - Francija  
Tel: +33 (0)1 72 69 01 86

**România**  
THERAVIA  
16 Rue Montrosier  
92200 Neuilly-sur-Seine - Franța  
Tel: +33 (0)1 72 69 01 86

**Slovenija**  
THERAVIA  
16 Rue Montrosier  
92200 Neuilly-sur-Seine - Francija  
Tel: +33 (0)1 72 69 01 86

**Slovenská republika**  
THERAVIA  
16 Rue Montrosier  
92200 Neuilly-sur-Seine - Francúzsko  
Tel: +33 (0)1 72 69 01 86

**Suomi/Finland**  
Øresund Pharma ApS  
Dronningens Tvaergade 9  
1302 Kööpenhamina K  
Tanska  
Puh/Tel: +45 53 63 39 16

**Sverige**  
Øresund Pharma ApS  
Dronningens Tvaergade 9  
1302 Köpenhamn K  
Danmark  
Tel: +45 53 63 39 16

**United Kingdom (Northern Ireland)**  
THERAVIA  
Tel: +44-(0)203-695 9305

#### **Ova uputa je zadnji puta revidirana u MM/GGGG.**

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove <http://www.ema.europa.eu>. Tamo se također nalaze poveznice na druge internetske stranice o rijetkim bolestima i njihovom liječenju.