

ANEKS I

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Siklos 100 mg tabletka powlekana.
Siklos 1 000 mg tabletka powlekana.

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Siklos 100 mg tabletka powlekana

Jedna tabletka zawiera 100 mg hydroksykarbamidu.

Siklos 1 000 mg tabletka powlekana

Jedna tabletka zawiera 1 000 mg hydroksykarbamidu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana (tabletka).

Siklos 100 mg tabletka powlekana

Biaława, podłużna tabletka powlekana z rowkiem dzielącym po obu stronach.

Tabletkę można podzielić na dwie równe części. Na obydwu połówkach tabletki wytłoczono z jednej strony literę „H”.

Siklos 1 000 mg tabletka powlekana

Biaława tabletka powlekana w kształcie kapsułki, z trzema rowkami dzielącymi po obu stronach.

Tabletkę można podzielić na cztery równe części. Na każdej ćwiartce tabletki wytłoczono z jednej strony literę „T”.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

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

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

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

Dawkowanie

Dorośli, młodzież i dzieci w wieku powyżej 2 lat

Dawkowanie należy ustalać na podstawie masy ciała pacjenta (mc.).

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

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

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

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

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

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

Zakres toksyczności można scharakteryzować następującymi wynikami badań krwi:

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

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

Populacje specjalne

Dzieci w wieku poniżej 2 lat

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

Zaburzenia czynności nerek

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

Zaburzenia czynności wątroby

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

Sposób podawania

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

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

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

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

Ciężkie zaburzenia czynności nerek (klirens kreatyniny <30 mL/min).

Zakresy toksyczne zahamowania czynności szpiku przedstawione są w punkcie 4.2.

Karmienie piersią (patrz punkt 4.6).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Zahamowanie czynności szpiku kostnego

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

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

Zaburzenia czynności nerek i wątroby

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

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

Owrzodzenia kończyn dolnych i toksyczność związana z zapaleniem naczyń krwionośnych skóry

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

Niedobór komórek macierzystych rąbka

W czasie leczenia hydroksykarbamidem zgłaszano przypadki wystąpienia niedoboru komórek macierzystych rąbka. W niektórych przypadkach zaobserwowano poprawę w zakresie niedoboru komórek macierzystych rąbka po przerwaniu leczenia. Pacjentów, u których wystąpią objawy

przedmiotowe i podmiotowe (pogorszenie/upośledzenie widzenia, fotofobia, zaczerwienienie i ból), należy skierować do okulisty. W przypadku potwierdzenia niedoboru komórek macierzystych rąbka należy rozważyć przerwanie leczenia.

Makrocytoza

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

Rakotwórczość

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

Bezpieczne podawanie i kontrola

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

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono odrębnych badań dotyczących interakcji hydroksykarbamidu.

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

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

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

Zakłócenia w systemach ciągłego monitorowania stężenia glukozy

Hydroksykarbamid może fałszywie podwyższać wyniki pomiarów stężenia glukozy z czujnika w niektórych systemach ciągłego monitorowania stężenia glukozy (ang. continuous glucose monitoring, CGM) i może prowadzić do hipoglikemii, jeśli dawkowanie insuliny zależy od wyników pomiarów stężenia glukozy z czujnika.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym/Antykoncepcja u mężczyzn i kobiet

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

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

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

Ciąża

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

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

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

Laktacja

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

Płodność

Produkt leczniczy może wpływać na płodność u mężczyzn.

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

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Siklos wywiera niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

Pacjentom należy poradzić, aby nie prowadzili pojazdów mechanicznych ani nie obsługiwali urządzeń mechanicznych w ruchu, jeśli pojawiają się u nich zawroty głowy w trakcie stosowania produktu leczniczego Siklos.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

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

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

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

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

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

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

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

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

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

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

⁵ Może być skutkiem poprawy ogólnego stanu pacjenta.

Dzieci i młodzież

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

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

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

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

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

4.9 Przedawkowanie

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

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

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

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

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

Mechanizm działania

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

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

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

Działanie farmakodynamiczne

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

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

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

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

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

Dzieci i młodzież

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

Po zakończeniu badania NOHARM dzieci włączono do rozszerzonego badania NOHARM (John 2020) i losowo przypisano w stosunku 1:1 do grupy otrzymującej hydroksykarbamid w stałej dawce standardowej (średnia $\pm$ odchylenie standardowe, 20 ± 5 mg na kilogram na dobę) albo grupy, w której dawka hydroksykarbamidu była zwiększana do maksymalnej dawki tolerowanej. Zrandomizowano 187 dzieci: 94 (wiek $4,6 \pm 1,0$) do grupy otrzymującej stałą dawkę ($19,2 \pm 1,8$ mg/kg mc./dobę) i 93 (wiek $4,8 \pm 0,9$) do grupy zwiększania dawki ($29,5 \pm 3,6$ mg/kg mc./dobę). Po 18 miesiącach w grupie zwiększania dawki stwierdzono zwiększenie stężenia hemoglobiny (+0,3 g/dl) i odsetka hemoglobiny płodowej (+8%).

Kliniczne zdarzenia niepożądane dowolnego stopnia znacznie częściej występowały w grupie otrzymującej stałą dawkę; w tym wszystkie zdarzenia związane z niedokrwistością sierpowatokrwinkową (245 w porównaniu z 105) i konkretne zdarzenia: kryzy bólowe w przebiegu zamknięcia naczyń (200 w porównaniu z 86) i przypadki ostrego zespołu piersiowego lub zapalenia płuc (30 w porównaniu z 8). Liczba kluczowych interwencji medycznych również była mniejsza w grupie zwiększania dawki niż w grupie otrzymującej stałą dawkę, zarówno w zakresie przetaczania krwi (34 w porównaniu z 116), jak i hospitalizacji (19 w porównaniu z 90).

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

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

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

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

Dystrybucja

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

Metabolizm

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

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

Eliminacja

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

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

Wiek, płeć, rasa

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

Dzieci

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

Zaburzenia czynności nerek

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

W tej grupie pacjentów zaleca się ścisłą kontrolę parametrów krwi.

Zaburzenia czynności wątroby

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

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

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

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

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

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

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Sodu stearylofumaran
Celuloza mikrokryształiczna krzemionkowana
Metakrylanu butylu kopolimer zasadowy

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

Podczas użycia

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

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Przechowywać w temperaturze poniżej 30°C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

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

Siklos 100 mg tabletka powlekana

Opakowania po 60,90 lub 120 tabletek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Siklos 1 000 mg tabletka powlekana

Opakowanie zawiera 30 tabletek.

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

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

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

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

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

THERAVIA
16 Rue Montrosier
92200 Neuilly-sur-Seine
Francja
Telefon: +33 1 72 69 01 86
Faks: +33 1 73 72 94 13
e-mail: question@theravia.com

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Siklos 100 mg tabletka powlekana
EU/1/07/397/002
EU/1/07/397/003
EU/1/07/397/004

Siklos 1 000 mg tabletka powlekana
EU/1/07/397/001

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

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

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

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

ANEKS II

- A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE
ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA
DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO
I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

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

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania (patrz aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2).

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

- **Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. *Periodic safety update reports, PSURs*)**

Podmiot odpowiedzialny przedłoży okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania tych produktów leczniczych zgodnie z wymogami określonymi w wykazie unijnych dat referencyjnych, o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jej wszelkich aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

- **Plan zarządzania ryzykiem (ang. *Risk Management Plan, RMP*)**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

Jeśli daty przedłożenia PSUR i aktualizacji RMP są zbliżone, raporty należy złożyć w tym samym czasie.

- **Dodatkowe działania w celu minimalizacji ryzyka**

Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu (MAH) zadba, aby wszyscy lekarze, którzy będą przepisywać tabletki powlekane Siklos 100 mg i (lub) 1 000 mg, otrzymali pakiet informacyjny dla lekarza zawierający następujące materiały:

- poradnik leczenia dla lekarzy,
- poradnik dla pacjenta dotyczący leczenia,
- arkusz dawkowania (w krajach, w których dostępne są obie moce).

Poradnik leczenia dla lekarzy powinien zawierać następujące kluczowe elementy:

- charakterystyka produktu leczniczego,
- informacje o konieczności stosowania antykoncepcji,
- informacje o ryzyku w zakresie płodności mężczyzn i kobiet, potencjalnym ryzyku dla płodu i informacje dotyczące karmienia piersią,
- sposób postępowania z niepożądanymi reakcjami leku,
- ryzyko pomylenia leków ze względu na dostępność tabletek w dwóch różnych mocach (w krajach, w których dostępne są obie moce).

Poradnik dotyczący leczenia dla pacjenta powinien zawierać następujące kluczowe elementy:

- ulotka dla pacjenta,
- sposób postępowania z przełamanymi tabletkami,
- informacje o konieczności stosowania antykoncepcji,
- informacje o ryzyku w zakresie płodności mężczyzn i kobiet, potencjalnym ryzyku dla płodu i informacje dotyczące karmienia piersią,
- ryzyko pomylenia leków ze względu na dostępność tabletek w dwóch różnych mocach (w krajach, w których dostępne są obie moce).

W razie potrzeby farmaceuci powinni otrzymywać ukierunkowaną informację na temat ryzyka pomylenia leków z powodu błędu wyboru w odniesieniu do dwóch mocy, w przypadku gdy obie są dostępne.

Podmiot odpowiedzialny jest zobowiązany wdrożyć powyższy program edukacyjny na poziomie krajowym i w sposób uzgodniony z właściwymi władzami w państwach członkowskich.

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**PUDEŁKO TEKTUROWE****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Siklos 100 mg tabletki powlekane
Hydroksykarbamid

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Jedna tabletki zawiera 100 mg hydroksykarbamidu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

60 tabletek
90 tabletek
120 tabletek

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

Produkt cytotoksyczny: zachować ostrożność podczas użycia tabletek.

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP):
Długość okresu przechowywania przełamanych tabletek: 3 miesiące.

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w temperaturze poniżej 30°C.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/07/397/002 60 tabletek
EU/1/07/397/003 90 tabletek
EU/1/07/397/004 120 tabletek

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot):

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A

siklos 100 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC:
SN:
NN:

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

BUTELKA

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA

Siklos 100 mg tabletki
Hydroksykarbamid
Podanie doustne

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP:

4. NUMER SERII

Lot:

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

60 tabletek
90 tabletek
120 tabletek

6. INNE

Produkt cytotoksyczny

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**PUDEŁKO TEKTUROWE****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Siklos 1000 mg tabletki powlekane
Hydroksykarbamid

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Jedna tabletka zawiera 1 000 mg hydroksykarbamidu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

30 tabletek

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

Produkt cytotoksyczny: zachować ostrożność podczas użycia tabletek.

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP):
Trwałość przełamanych tabletek w użyciu: 3 miesiące.

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w temperaturze poniżej 30°C.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/07/397/001

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot):

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A

siklos 1 000 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC:

SN:

NN:

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH**BUTELKA****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Siklos 1000 mg tabletki
Hydroksykarbamid

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Jedna tabletki zawiera 1 000 mg hydroksykarbamidu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

30 tabletek

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

Produkt cytotoksyczny: zachować ostrożność podczas użycia tabletek.

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP):

9. SZCZEGÓLNE WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w temperaturze poniżej 30°C.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

THERAVIA

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/07/397/001

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot):

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dla pacjenta: informacja dla użytkownika

Siklos 100 mg tabletka powlekana
Siklos 1000 mg tabletka powlekana
Hydroksykarbamid

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zażyciem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- Należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty, lub pielęgniarki w razie jakichkolwiek wątpliwości.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie możliwe objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki:

1. Co to jest Siklos i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zażyciem leku Siklos
3. Jak stosować Siklos
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać Siklos
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest Siklos i w jakim celu się go stosuje

Siklos jest stosowany do zapobiegania bolesnym przełomom, w tym nagłym bólom w klatce piersiowej, wywołanym przez niedokrwistość sierpowatokrwinkową u dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku powyżej 2 lat.

Niedokrwistość sierpowatokrwinkowa jest wrodzoną chorobą krwi, która wpływa na kształt czerwonych krwinek.

Niektóre komórki stają się nieprawidłowe, sztywne i przybierają kształt sierpa, co prowadzi do niedokrwistości.

Ponadto takie komórki w kształcie sierpa zatykają naczynia krwionośne, blokując przepływ krwi. Może to prowadzić do ostrego bolesnego przełomu lub uszkodzeń narządów.

W przypadku bardzo bolesnych przełomów większość pacjentów wymaga hospitalizacji. Siklos zmniejsza liczbę bolesnych przełomów oraz konieczność hospitalizacji związanej z chorobą.

Substancja czynna leku Siklos, hydroksykarbamid, hamuje wzrost i mnożenie się niektórych komórek, takich jak krwinki; to działanie prowadzi do zmniejszenia liczby krwinek czerwonych, krwinek białych i krwinek odpowiedzialnych za krzepnięcie w obiegu (działanie mielosupresyjne). Ponadto w niedokrwistości sierpowatokrwinkowej hydroksykarbamid pomaga zapobiegać powstawaniu krwinek czerwonych o nieprawidłowym kształcie.

2. Informacje ważne przed zażyciem leku Siklos

Kiedy nie stosować leku Siklos

- jeśli u pacjenta stwierdzono uczulenie na hydroksykarbamid lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6),
- jeśli u pacjenta występuje ciężka choroba wątroby,

- jeśli u pacjenta występuje ciężka choroba nerek,
- jeśli u pacjenta występuje zahamowanie czynności szpiku kostnego (tzn. zmniejszone wytwarzanie krwinek czerwonych, krwinek białych lub krwinek odpowiedzialnych za krzepnięcie), o którym mowa w punkcie 3 „Jak stosować Siklos” („Obserwacja w okresie leczenia”),
- jeśli pacjentka karmi piersią (patrz punkt „Ciąża, karmienie piersią i wpływ na płodność”).

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem przyjmowania stosowania Siklos należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki

- jeśli u pacjenta występuje choroba wątroby,
- jeśli u pacjenta występuje choroba nerek,
- jeśli u pacjenta występuje owrzodzenie kończyn dolnych,
- jeśli pacjent stosuje inne mielosupresyjne produkty lecznicze (zmniejszające wytwarzanie krwinek czerwonych, krwinek białych lub krwinek odpowiedzialnych za krzepnięcie) lub poddawany jest radioterapii,
- jeśli u pacjenta stwierdzono niedobór witaminy B₁₂ lub kwasu foliowego.

W przypadku występowania obecnie (lub w przeszłości) któregokolwiek z powyższych stanów należy o tym poinformować lekarza. W przypadku wątpliwości należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.

Jeśli podczas stosowania hydroksykarbamidu wystąpią utrzymujące się objawy dotyczące oczu, takie jak zaczerwienienie lub ból oczu, nadwrażliwość na światło i (lub) pogorszenie widzenia, należy niezwłocznie skonsultować się z lekarzem, ponieważ objawy te mogą wskazywać na rzadką, ale poważną chorobę oczu nazywaną niedoborem komórek macierzystych rąbka. Patrz również informacje w punkcie 4.

Pacjenci i (lub) rodzice, czyn też osoby prawnie odpowiedzialne powinny być w stanie postępować zgodnie z poleceniami dotyczącymi podawania tego leku, obserwacji i opieki.

Inne leki i Siklos

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach przyjmowanych obecnie lub ostatnio a także o lekach, które pacjent planuje stosować.

Poinformowanie jest szczególnie potrzebne w razie:

- przyjmowania niektórych leków przeciwtretowirusowych (tzn. hamujących lub niszczących retrowirusy, takie jak HIV), np. didanozyny, stawudyny i indynawiru (może nastąpić zmniejszenie liczby białych krwinek),
- przyjmowania leków mielosupresyjnych (zmniejszających wytwarzanie krwinek czerwonych, krwinek białych lub krwinek odpowiedzialnych za krzepnięcie) i radioterapii,
- stosowania niektórych szczepionek,
- ciągłego monitorowania stężenia glukozy (CGM), używanego do badania stężenia glukozy we krwi (hydroksykarbamid może fałszywie podnosić wyniki pomiaru stężenia glukozy przez czujnik w niektórych systemach CGM i może prowadzić do hipoglikemii, jeśli dawkowanie insuliny zależy od wyników pomiaru stężenia glukozy przez czujnik).

Ciąża, karmienie piersią i wpływ na płodność

Jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią, przypuszcza, że może być w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza lub farmaceuty przed zastosowaniem tego leku.

Nie zaleca się stosowania leku Siklos w okresie ciąży. Gdy istnieje podejrzenie, że pacjentka jest w ciąży, należy natychmiast skontaktować się z lekarzem.

Zdecydowanie zaleca się stosowanie skutecznych metod antykoncepcji.

W przypadku zajścia w ciążę lub gdy pacjentka planuje zajście w ciążę w trakcie stosowania leku Siklos oraz u pacjenta stosującego lek Siklos, którego partnerka zajdzie w ciążę lub planuje zajść w ciążę, lekarz omówi możliwe korzyści i ryzyko kontynuowania stosowania leku Siklos.

Substancja czynna leku Siklos przenika do mleka kobiecego. W trakcie stosowania leku Siklos nie należy karmić piersią.

Hydroksykarbamid może zmniejszyć wytwarzanie plemników u mężczyzn podczas leczenia.

Prowadzenie pojazdów i obsługa maszyn

U niektórych pacjentów przyjmujących lek Siklos mogą wystąpić zawroty głowy. W przypadku wystąpienia zawrotów głowy w trakcie stosowania leku Siklos nie należy prowadzić pojazdów ani obsługiwać żadnych narzędzi lub maszyn.

3. Jak stosować Siklos

Siklos należy zawsze stosować zgodnie z zaleceniami lekarza. W przypadku wątpliwości należy skontaktować się lekarzem lub farmaceutą.

Dawkowanie

Lekarz poinformuje pacjenta, jaką dawkę leku Siklos należy stosować każdego dnia, oraz powie, ile to jest całych tabletek, połówek lub ćwiartek tabletki.

Przepisaną dawkę leku Siklos należy stosować raz na dobę, najlepiej rano przed śniadaniem.

Dawkę można popić szklaną wody lub przyjąć z bardzo małą ilością pokarmu.

Jeśli pacjent nie może połykać tabletek, może rozpuścić je w wodzie **bezpośrednio przed użyciem**:

- Umieścić wymaganą dawkę (najlepiej przełamaną, jeśli stosuje się tabletkę Siklos 1 000 mg) na łyżeczce do herbaty i dodać trochę wody.
- Jak tylko tabletki się rozpadną, połknąć zawartość łyżeczki. Można dodać kroplę syropu lub wymieszać zawartość z jedzeniem, aby zamaskować gorzki smak.
- Następnie popić dużą szklanką wody lub innego napoju.

Obchodzenie się z lekiem

Siklos to lek cytotoksyczny, z którym należy obchodzić się ostrożnie. Wszyscy, a w szczególności kobiety w ciąży, którzy nie stosują leku Siklos, powinni unikać bezpośredniego kontaktu z resztkami leku powstającymi podczas przełamywania tabletki. Przed i po dotknięciu tabletek należy umyć ręce. W przypadku, gdy przepisana dawka leku wymaga przełamania tabletki na pół lub na cztery części, czynność tę należy przeprowadzić z dala od żywności. Proszek z przełamanej tabletki należy zetrzeć wilgotną chusteczką jednorazową, którą następnie należy wyrzucić. Informacje o przechowywaniu niezużytych przełamanych tabletek znajdują się w punkcie 5 „Jak przechowywać Siklos”

Obserwacja w okresie leczenia

Lekarz poinformuje pacjenta, jak długo powinien przyjmować Siklos.

W trakcie stosowania leku Siklos będą przeprowadzane regularnie badania krwi oraz badania czynności wątroby i nerek. W zależności od wielkości przyjmowanej dawki, badania te mogą być wykonywane co miesiąc lub co dwa miesiące. Lekarz dostosuje dawkę leku Siklos odpowiednio do wyników tych badań.

Zażycie większej niż zalecana dawki leku Siklos

W przypadku przyjęcia zbyt dużej dawki leku Siklos lub w razie zażycia leku przez dziecko należy bezzwłocznie skontaktować się z lekarzem lub najbliższym szpitalem, gdyż konieczne może być zapewnienie pilnej pomocy lekarskiej. Najczęstsze objawy przedawkowania leku Siklos to:

- Zaczernienie skóry,
- Bolesność (ból przy dotyku) i obrzęki wewnętrznych części dłoni i podeszew stóp prowadzące do złuszczenia się skóry rąk i stóp,
- Silna pigmentacja (miejscowe przebarwienie) skóry,
- Bolesność lub obrzęk w jamie ustnej.

Pominięcie zażycia leku Siklos

Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej tabletki. Należy jak zwykle przyjąć kolejną dawkę przepisaną przez lekarza o ustalonej porze.

Przerwanie stosowania leku Siklos

Nie należy przerywać leczenia, chyba że na polecenie lekarza.

W razie jakichkolwiek wątpliwości związanych ze stosowaniem leku należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

4. Możliwe działania niepożądane

Tak jak każdy lek, Siklos może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Natychmiast powiadomić lekarza w przypadku wystąpienia któregokolwiek z następujących poważnych działań niepożądanych:

- Ciężkie zakażenie,
- Zmęczenie i (lub) błądność,
- Niewyjaśnione siniaki (gromadzenie się krwi pod skórą) lub krwawienie,
- Nietypowy ból głowy,
- Trudności z oddychaniem.

Należy jak najszybciej powiadomić lekarza w przypadku stwierdzenia któregokolwiek z następujących działań niepożądanych:

- Gorączka lub dreszcze,
- Nudności lub ogólne złe samopoczucie,
- Wysypka (swędzące, czerwone wykwity skórne),
- Owrzodzenia lub rany kończyn dolnych,
- Owrzodzenia (otwarte zakażenie) skóry,
- Zaburzenia orientacji (splątanie) i zawroty głowy.

SZCZEGÓŁOWY WYKAZ DZIAŁAŃ NIEPOŻĄDANYCH

Bardzo częste działania niepożądane (występujące częściej niż u 1 na 10 osób):

Mała liczba krwinek (mielosupresja), powiększenie krwinek czerwonych.

Brak lub niewielka ilość plemników w nasieniu (azoospermia lub oligospermia). Siklos może więc ograniczać zdolność mężczyzn do ojcostwa.

Częste działania niepożądane (występujące rzadziej niż u 1 na 10 osób):

Zmniejszona liczba krwinek czerwonych (niedokrwistość), mała liczba płytek krwi, ból głowy, reakcje skórne, zapalenie lub owrzodzenie jamy ustnej (zapalenie śluzówki jamy ustnej).

Niezbyt częste działania niepożądane (występujące rzadziej niż u 1 na 100 osób):

Zawroty głowy, nudności, swędzące czerwone wykwity skórne (wysypka), ciemne zabarwienie płytki paznokciowej (melanonychia) i wypadanie włosów.

Rzadkie działania niepożądane (występujące rzadziej niż u 1 na 1 000 osób):

Rany na nogach (owrzodzenie kończyn dolnych) i zaburzona czynność wątroby.

Bardzo rzadkie działania niepożądane (występujące rzadziej niż u 1 na 10 000 osób) lub działania niepożądane o nieznanej częstości występowania (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych):

Zapalenie skóry powodujące czerwone, łuszczące się plamy mogące występować razem z bólem stawów.

Odosobnione przypadki nowotworu złośliwego krwinek (białaczka), raka skóry u osób starszych, krwawień, zaburzeń żołądkowo-jelitowych, wymiotów, suchości skóry, gorączki, zaniku cyklu menstruacyjnego (brak miesiączki), choroby oczu powodującej zaczerwienienie i ból oczu, nadwrażliwość na światło i (lub) pogorszenie widzenia (niedobór komórek macierzystych rąbka – patrz również punkt 2) oraz przyrostu masy ciała.

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie możliwe objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.

Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w załączniku V. Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać Siklos

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować leku Siklos po upływie terminu ważności zamieszczonego na butelce i na pudełku po napisie „Termin ważności”.

Przechowywać w temperaturze poniżej 30°C.

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

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji lub domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera Siklos

- Substancją czynną leku jest hydroksykarbamid.
Jedna powlekana tabletka Siklos 100 mg zawiera 100 mg hydroksykarbamidu.
Jedna powlekana tabletka Siklos 1 000 mg zawiera 1 000 mg hydroksykarbamidu.
- Inne składniki leku to: sodu stearylofumaran, celuloza mikrokrystaliczna krzemionkowana i metakrylanu butylu kopolimer zasadowy.

Jak wygląda Siklos i co zawiera opakowanie

Siklos 100 mg tabletki powlekane to białawe, podłużne tabletki z rowkiem dzielącym po obu stronach. Tabletkę można podzielić na dwie równe części.

Na obydwu połówkach tabletki wytłoczono z jednej strony literę „H”.

Siklos 100 mg dostarczany jest w plastikowych butelkach zawierających 60, 90 lub 120 tabletek.

Siklos 1 000 mg tabletki powlekane to białawe tabletki w kształcie kapsułki z trzema rowkami dzielącymi po obu stronach. Tabletkę można podzielić na cztery równe części.

Na każdej ćwiartce tabletki wytłoczono z jednej strony literę „T”.

Siklos 1 000 mg dostarczany jest w butelkach zawierających po 30 tabletek.

W sprzedaży mogą nie być dostępne wszystkie wielkości opakowań.

Podmiot odpowiedzialny

THERAVIA

16 Rue Montrosier

92200 Neuilly-sur-Seine

Francja

Wytwórca

Delpharm Lille

Parc d'Activités Roubaix-Est

22 rue de Toufflers

CS 50070

59452 Lys-lez-Lannoy

Francja

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

België/Belgique/Belgien

Norgine N.V./S.A.

Tél/Tel: +32 16 39 27 43

medinfo@norgine.com

Lietuva

THERAVIA

16 Rue Montrosier

92200 Neuilly-sur-Seine - Prancūzija

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

България

THERAVIA

16 Rue Montrosier

92200 Neuilly-sur-Seine - Франция

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

Luxembourg/Luxemburg

Norgine N.V./S.A.

Tél/Tel: +32 16 39 27 43

medinfo@norgine.com

Česká republika

THERAVIA

16 Rue Montrosier

92200 Neuilly-sur-Seine - Francie

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

Magyarország

THERAVIA

16 Rue Montrosier

92200 Neuilly-sur-Seine - Franciaország

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

Danmark

Norgine Danmark A/S

Kirsten Walthers Vej 8A - 2500 Valby –

Danmark

Tlf: 80200355

Malta

THERAVIA

16 Rue Montrosier

92200 Neuilly-sur-Seine - Franza

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

Deutschland

THERAVIA

Tel: 0800 10 90 001

Nederland

Norgine Pharma B.V.

Tel: +31 20 567 0998

medinfo@norgine.com

Eesti

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

Ελλάδα

Specialty Therapeutics IKE
Τηλ: +30 213 02 33 913

España

Norgine de España, S.L.U.
Tel: +34 913275320
medinfo@norgine.com

France

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

Hrvatska

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

Ireland

THERAVIA
Tel: +353(0)1-903 8043

Ísland

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

Italia

THERAVIA
Tel: 800 959 161

Κύπρος

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

Norge

Norgine Danmark A/S
Kirsten Walthers Vej 8A - 2500 Valby –
Danmark
Tlf: 80031531

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

Norgine Portugal Farmacêutica Unipessoal, Lda.
Tel: +35 1218945581
medinfo@norgine.com

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

Norgine Danmark A/S
Kirsten Walthers Vej 8A
2500 Valby
Tanska
Tel: 0800392969

Sverige

Norgine Danmark A/S
Kirsten Walthers Vej 8A - 2500 Valby
Danmark
Tel: +46(0)201604784

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

Data ostatniej aktualizacji ulotki: MM/RRRR

Szczegółowa informacja o tym leku jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków (EMA) <http://www.ema.europa.eu>. Można tam również znaleźć linki do stron internetowych o rzadkich chorobach i sposobach leczenia.

ANEKS IV

WNIOSKI NAUKOWE I PODSTAWY ZMIANY WARUNKÓW POZWOLENIA (POZWOLEŃ) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Wnioski naukowe

Uwzględniając raport oceniający PRAC w sprawie okresowych raportów o bezpieczeństwie (PSUR) dotyczących hydroksykarbamidu (tylko dla produktów leczniczych dopuszczonych do obrotu w ramach procedury scentralizowanej), wnioski naukowe przyjęte przez PRAC są następujące:

W świetle dostępnych danych dotyczących ryzyka wystąpienia niedoboru komórek macierzystych rąbka, pochodzących z literatury, spontanicznych zgłoszeń, w tym w niektórych przypadkach dotyczących bliskiego związku czasowego, ustąpienia objawów po odstawieniu i (lub) nawrotu objawów po wznowieniu leczenia, oraz w świetle prawdopodobnego mechanizmu działania PRAC uważa, że związek przyczynowy między hydroksykarbamidem a niedoborem komórek macierzystych rąbka jest co najmniej uzasadnioną możliwością. PRAC stwierdził, że druki informacyjne produktów leczniczych zawierających hydroksykarbamid należy odpowiednio zmienić.

Komitet CHMP, po zapoznaniu się z zaleceniem PRAC, zgadza się z ogólnymi wnioskami PRAC i uzasadnieniem zalecenia.

Podstawy zmiany warunków pozwolenia (pozwoleń) na dopuszczenie do obrotu

Na podstawie wniosków naukowych dotyczących hydroksykarbamidu (tylko dla produktów leczniczych dopuszczonych do obrotu w ramach procedury scentralizowanej) CHMP uznał, że stosunek korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego zawierającego (produktów leczniczych zawierających) jako substancję czynną hydroksykarbamid (tylko dla produktów leczniczych dopuszczonych do obrotu w ramach procedury scentralizowanej) pozostaje niezmieniony, pod warunkiem wprowadzenia proponowanych zmian do druków informacyjnych.

Komitet CHMP zaleca zmianę warunków pozwolenia (pozwoleń) na dopuszczenie do obrotu.