

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

Agenzia Italiana del Farmaco

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Siklos 100 mg compressa rivestita con film.
Siklos 1 000 mg compressa rivestita con film.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Siklos 100 mg compressa rivestita con film
Ciascuna compressa contiene 100 mg di idrossicarbamide.

Siklos 1 000 mg compressa rivestita con film
Ciascuna compressa contiene 1 000 mg di idrossicarbamide.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film (compressa).

Siklos 100 mg compressa rivestita con film
Compressa rivestita con film, di forma oblunga e di colore biancastro, incisa a metà su entrambi i lati. La compressa può essere divisa in due parti uguali. Su un lato di ciascuna metà della compressa è impressa la lettera "H".

Siklos 1 000 mg compressa rivestita con film
Compressa, a forma di capsula, di colore biancastro con tre linee incise su entrambi i lati. La compressa può essere divisa in quattro parti uguali. Su un lato di ciascun quarto della compressa, è impressa la lettera "T".

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Siklos è indicato per la prevenzione delle crisi dolorose vaso-occlusive ricorrenti inclusa la sindrome acuta toracica in pazienti adulti, adolescenti e bambini di età superiore ai 2 anni affetti da anemia falciforme sintomatica (vedere paragrafo 5.1).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento con Siklos deve essere iniziato da un medico esperto nel trattamento di pazienti affetti da anemia falciforme.

Posologia

Adulti, adolescenti e bambini di età superiore a 2 anni

La posologia dev'essere determinata in base al peso corporeo (p.c.) del paziente.

La dose iniziale dell'idrossicarbamide è di 15 mg/kg p.c. e la dose usuale è compresa tra 15 e 30 mg/kg p.c./die.

La dose di Siklos deve essere mantenuta fino a quando il paziente risponde clinicamente o ematologicamente alla terapia (ad es., aumento dell'emoglobina F (HbF), del Volume Corpuscolare Medio (Mean Corpuscular Volume - MCV) e riduzione della conta dei neutrofili).

In caso di non-risposta (recidive delle crisi o nessuna diminuzione del numero di crisi) la dose giornaliera può essere aumentata con incrementi di 2,5-5 mg/kg p.c./die per volta utilizzando la formulazione più idonea.

In casi eccezionali può essere giustificata una dose massima di 35 mg/kg p.c./die purché somministrata sotto stretta sorveglianza ematologica (vedere paragrafo 4.4).

Se il paziente non risponde alla dose massima di idrossicarbamide (35 mg/kg p.c./die) somministrata per un arco temporale da 3 a 6 mesi, si deve considerare l'interruzione definitiva di Siklos.

Qualora i valori ematici cadano entro un range indicativo di tossicità, Siklos dev'essere temporaneamente sospeso fino a quando i valori ematologici non rientrino nella normalità. La ristabilizzazione dei valori ematici di solito avviene entro 2 settimane. Successivamente il trattamento può essere ripreso con una dose ridotta. La dose di Siklos può quindi essere nuovamente aumentata sotto stretta sorveglianza ematologica. Una dose che ha prodotto tossicità ematologica non può essere provata più di due volte.

Il range di tossicità può essere rappresentato dai seguenti valori ematici:

| | |
|--------------|--|
| Neutrofili | < 1 500 /mm ³ |
| Piastrine | < 80 000/mm ³ |
| Emoglobina | < 4,5 g/dL |
| Reticolociti | < 80 000/mm ³ con concentrazione dell'emoglobina < 9 g/dL |

Sono disponibili dati a lungo termine sull'uso prolungato di idrossicarbamide in pazienti con anemia falciforme relativi a bambini ed adolescenti con un follow-up di 12 anni per i bambini e per gli adolescenti e di oltre 13 anni per gli adulti. Al momento non è noto quanto a lungo i pazienti devono essere trattati con Siklos. La durata del trattamento è responsabilità del medico prescrittore e dev'essere determinata in base allo status clinico ed ematologico di ciascun paziente.

Popolazioni speciali

Bambini di età inferiore a 2 anni

La sicurezza e l'efficacia di idrossicarbamide nei bambini dalla nascita fino ai 2 anni di età non sono ancora state stabilite. Dati limitati indicano che 20 mg/kg/die abbiano ridotto gli episodi dolorosi e siano stati sicuri nei bambini di età inferiore a 2 anni, ma la sicurezza del trattamento a lungo termine deve ancora essere stabilita. Non può quindi essere fatta alcuna raccomandazione riguardante la posologia

Compromissione renale

Poiché l'escrezione renale rappresenta la via principale di eliminazione del prodotto, si deve considerare una riduzione della dose di Siklos nei pazienti con compromissione renale. Nei pazienti con una clearance della creatinina ≤ 60 mL/min, la dose iniziale di Siklos dev'essere ridotta del 50%. In tali pazienti si raccomanda una stretta sorveglianza dei parametri ematici. Siklos non dev'essere somministrato ai pazienti con compromissione renale severa (clearance della creatinina < 30 mL/min) (vedere paragrafi 4.3, 4.4 e 5.2).

Compromissione epatica

Non esistono dati a sostegno di particolari aggiustamenti della dose nei pazienti con compromissione epatica. In questi pazienti si consiglia una stretta sorveglianza dei parametri ematici. Per motivi di sicurezza, l'uso di Siklos è controindicato nei pazienti con compromissione epatica severa (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

Modo di somministrazione

In base alla dose individuale prescritta, la compressa o la metà o il quarto della compressa devono essere assunti una volta al giorno, preferibilmente la mattina prima di colazione e, ove necessario, con un bicchiere d'acqua o una modesta quantità di cibo.

Per i pazienti che non sono in grado di ingoiare le compresse, è possibile disintegrare le compresse, **immediatamente prima dell'uso**, in una piccola quantità d'acqua in un cucchiaino. L'aggiunta di una goccia di succo di frutta o la miscelazione nel cibo può mascherare un eventuale gusto amaro.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti.

Compromissione epatica severa (classificazione Child-Pugh C).

Compromissione renale severa (clearance della creatinina < 30 mL/min).

Valori di mielosoppressione indicativi di tossicità come riportato nel paragrafo 4.2.

Allattamento (vedere paragrafo 4.6).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Depressione del midollo osseo

Il trattamento con Siklos richiede un attento monitoraggio clinico. Prima del trattamento, e ripetutamente durante il trattamento stesso, si deve determinare lo status ematologico del paziente, oltre alla sua funzionalità renale ed epatica. Durante il trattamento con Siklos devono essere eseguite conte ematiche di controllo una volta al mese all'inizio del trattamento (per i primi 2 mesi) e qualora la dose quotidiana di idrossicarbamide sia di 35 mg/kg p.c. I pazienti stabili con dosi inferiori devono essere controllati ogni 2 mesi.

Il trattamento con Siklos dev'essere sospeso nel caso di marcata mielosoppressione. La prima, e più comune, manifestazione di mielosoppressione è rappresentata da neutropenia. La trombocitopenia e l'anemia si verificano meno frequentemente e si osservano raramente senza precedente neutropenia. Di solito il ristabilimento dalla mielosoppressione avviene rapidamente dopo la sospensione della terapia. La terapia con Siklos può quindi essere ripresa con una dose più bassa (vedere paragrafo 4.2).

Compromissione renale ed epatica

Siklos dev'essere utilizzato con cautela nei pazienti con compromissione renale di grado lieve-moderato (vedere paragrafo 4.2).

Dal momento che si dispone di dati limitati nei pazienti con compromissione epatica di grado lieve-moderato, Siklos dev'essere utilizzato con cautela (vedere paragrafo 4.2).

Ulcere delle gambe e tossicità vasculitiche cutanee

Siklos dev'essere utilizzato con cautela nei pazienti con ulcere delle gambe. Le ulcere delle gambe rappresentano una complicazione frequente dell'anemia falciforme, ma queste sono anche state segnalate in pazienti trattati con idrossicarbamide. Tossicità vasculitiche cutanee, tra cui ulcerazioni vasculitiche e cancrena, sono state osservate in pazienti affetti da disturbi mieloproliferativi durante la terapia con idrossicarbamide. Tali tossicità vasculitiche sono state segnalate con maggiore frequenza nei pazienti che erano stati trattati precedentemente, oppure che erano trattati al momento con una terapia a base di interferone. A causa degli esiti clinici potenzialmente gravi per le ulcere vasculitiche cutanee riportate dai pazienti con un disturbo mieloproliferativo, in caso di sviluppo di ulcere cutanee vasculitiche, il trattamento con idrossicarbamide dev'essere sospeso e/o la sua dose dev'essere ridotta. Raramente le ulcere sono provocate da una vasculite leucocitoclastica.

Macroцитosi

Idrossicarbamide provoca macrocitosi, che può celare lo sviluppo di un deficit di acido folico e vitamina B₁₂. Si raccomanda la somministrazione preventiva di acido folico.

Carcinogenicità

Idrossicarbamide è inequivocabilmente genotossico in un'ampia gamma di test. Si presume che idrossicarbamide sia un carcinogeno trans-specie. In pazienti trattati per lunghi periodi con idrossicarbamide per disturbi mieloproliferativi, è stata segnalata una leucemia secondaria. Non è noto se tale effetto leucemogenico dipenda da idrossicarbamide oppure se sia associato alla malattia sottostante del paziente. Nei pazienti trattati con idrossicarbamide per lunghi periodi è stato segnalato anche cancro della pelle.

Somministrazione e monitoraggio in sicurezza

I pazienti e/o i genitori o il tutore legale devono essere in grado di seguire le istruzioni per la somministrazione di questo medicinale, il loro controllo e le cure del paziente.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Non sono stati effettuati specifici studi di interazione con idrossicarbamide.

Sono state segnalate pancreatite ed epatotossicità potenzialmente fatali, e grave neuropatia periferica in pazienti infettati con HIV e trattati con idrossicarbamide associata a prodotti medicinali antiretrovirali di prima generazione, in particolare didanosina più stavudina. I pazienti trattati con idrossicarbamide in associazione con didanosina, stavudina, ed indinavir hanno presentato una diminuzione media delle cellule CD4 di circa 100/mm³.

L'uso concomitante di idrossicarbamide ed altri medicinali ad azione mielosoppressiva o radioterapia può aumentare la depressione del midollo osseo, disturbi gastro-intestinali o mucosite. Idrossicarbamide può aggravare l'eritema causato da radioterapia.

L'uso concomitante di idrossicarbamide e di un vaccino a virus vivo può potenziare la replicazione del virus nel vaccino e/o può fare aumentare le reazioni avverse del vaccino, poiché la terapia con idrossicarbamide può sopprimere i normali meccanismi di difesa dell'organismo. La vaccinazione con un medicinale contenente un virus vivo in un paziente trattato con idrossicarbamide può determinare gravi infezioni. Generalmente la risposta degli anticorpi del paziente può risultare diminuita. Il trattamento con Siklos e la contemporanea immunizzazione con un vaccino vivo devono essere eseguiti soltanto se i benefici attesi sono superiori ai possibili rischi per il paziente.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Donne potenzialmente fertili/Contraccezione negli uomini e nelle donne

Le donne in età fertile devono evitare la gravidanza durante il trattamento con idrossicarbamide e informare il proprio medico immediatamente qualora dovesse presentarsi una gravidanza. Si raccomanda fortemente l'uso di un contraccettivo efficace per le donne in età fertile.

I pazienti (uomini e donne) trattati con idrossicarbamide che intendono concepire un figlio devono possibilmente sospendere il trattamento con il medicinale da 3 a 6 mesi prima della gravidanza. Dev'essere eseguita un'attenta valutazione individuale del rapporto rischio/beneficio tenendo presente il rischio sia della terapia con idrossicarbamide sia del passaggio ad un regime trasfusionale.

Gravidanza

Gli studi sugli animali hanno mostrato una tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). Le pazienti trattate con idrossicarbamide devono essere informate circa i rischi per il feto.

I dati relativi all'uso di idrossicarbamide in donne in gravidanza sono limitati. Siklos non è raccomandato durante la gravidanza.

La paziente deve essere informata della necessità di contattare immediatamente un medico in caso di sospetta gravidanza.

Allattamento

Idrossicarbamide viene escreto nel latte umano. A causa della possibilità di gravi reazioni avverse per il neonato, l'allattamento al seno dev'essere sospeso durante l'uso di Siklos.

Fertilità

La fertilità nell'uomo potrebbe esser compromessa dal trattamento. Con molta frequenza sono stati osservati casi reversibili di oligospermia o azospermia negli esseri umani, sebbene tali disturbi siano anche associati alla malattia di base. Fertilità compromessa è stata osservata in ratti maschi (vedere paragrafo 5.3).

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Siklos altera lievemente la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. I pazienti devono essere avvisati di non guidare veicoli o usare macchinari qualora essi presentino episodi di capogiri durante l'uso di Siklos.

4.8 Effetti indesiderati

Sintesi del profilo di sicurezza

Il profilo di sicurezza di idrossicarbamide nell'anemia falciforme è stato stabilito mediante studi clinici e confermato con studi di coorte a lungo termine, che hanno incluso fino a 1 903 adulti e bambini di età superiore a 2 anni.

La reazione avversa segnalata con maggiore frequenza è la mielosoppressione accompagnata da neutropenia che rappresenta la manifestazione più comune. La depressione midollare è l'effetto tossico dose-limitante per idrossicarbamide. Se non si raggiunge la dose massima tollerata, una mielotossicità transitoria generalmente si verifica in meno del 10% dei pazienti, mentre con la dose massima, più del 50% dei pazienti può manifestare una soppressione del midollo osseo reversibile. Tali reazioni avverse sono attese sulla base dell'attività farmacologica di idrossicarbamide. Un aggiustamento graduale della dose può aiutare a diminuire questi effetti (vedere paragrafo 4.2).

I dati clinici ottenuti nei pazienti con anemia falciforme non hanno evidenziato alcuna reazione avversa da parte di idrossicarbamide sulla funzione epatica e renale.

Tabella riepilogativa delle reazioni avverse

Le reazioni avverse sono elencate di seguito secondo la classificazione per sistemi e organi e frequenza. Le frequenze sono definite come Molto comuni ($\geq 1/10$); Comuni ($\geq 1/100$, $< 1/10$); Non comuni ($> 1/1\ 000$, $< 1/100$); Rare ($> 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$); Molto rare ($< 1/10\ 000$); Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili). All'interno di ciascuna classe di frequenza, gli effetti indesiderati sono riportati in ordine decrescente di gravità:

| | |
|---|--|
| <i>Tumori benigni, maligni e non specificati</i> | |
| Non nota: | Leucemia e cancro della pelle nei pazienti anziani |
| <i>Patologie del sistema emolinfopoietico:</i> | |
| Molto comuni: | Depressione del midollo osseo ¹ inclusa neutropenia (< 1,5 x 10 ⁹ /L), reticolocitopenia (< 80 x 10 ⁹ /L), macrocitosi ² |
| Comuni: | Trombocitopenia (< 80 x 10 ⁹ /L), anemia (emoglobina < 4,5 g/dL) ³ |
| <i>Patologie del sistema nervoso:</i> | |
| Comuni: | Cefalea |
| Non comuni: | Capogiro |
| <i>Patologie vascolari</i> | |
| Non nota: | Sanguinamento |
| <i>Patologie gastrointestinali:</i> | |
| Non comuni: | Nausea |
| Non nota: | Disturbi gastrointestinali, vomito, ulcera gastrointestinale, ipomagnesemia di grado severo |
| <i>Patologie epatobiliari</i> | |
| Rari: | Enzimi epatici elevati |
| <i>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo:</i> | |
| Comuni | Reazioni cutanee (ad esempio pigmentazione orale, delle unghie e della pelle) e mucosite orale. |
| Non comuni: | Rash, melanonichia, alopecia |
| Rari: | Ulcerazioni delle gambe |
| Molto rari : | Lupus eritematoso sistemico e cutaneo |
| Non nota: | Secchezza cutanea |
| <i>Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella</i> | |
| Molto comuni: | Oligospermia, azoospermia ⁴ |
| Non noti: | Amenorrea |
| <i>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</i> | |
| Non nota: | Febbre |
| <i>Esami diagnostici</i> | |
| Non nota: | Aumento del peso corporeo ⁵ |

¹ La ristabilizzazione dei valori normali solitamente si ottiene entro 2 settimane dalla sospensione di 'idrossicarbamide.

² La macrocitosi provocata da idrossicarbamide non è vitamina B₁₂ o acido folico dipendente.

³ Principalmente dovuta a un'infezione da Parvovirus, a sequestro splenico o epatico o a compromissione renale.

⁴ L'oligospermia e l'azoospermia sono solitamente reversibili, ma tale possibilità dev'essere tenuta presente in caso di desiderio di paternità (vedere paragrafo 5.3). Tali disturbi sono anche associati alla malattia di base.

⁵ Questo potrebbe essere un risultato delle migliorate condizioni generali.

Popolazione pediatrica

La frequenza, il tipo e la gravità delle reazioni avverse nei bambini sono generalmente simili a quelli degli adulti. I dati post-marketing di uno studio osservazionale con Siklos® (Escort HU) su un ampio gruppo di pazienti (n=1 906) affetti da anemia drepanocitica hanno mostrato che i pazienti di età compresa tra 2 e 10 anni erano a maggior rischio di neutropenia e a minor rischio di pelle secca, alopecia, cefalea e anemia. I pazienti tra i 10 e i 18 anni erano a minor rischio di pelle secca, ulcera cutanea, alopecia, aumento di peso e anemia rispetto agli adulti.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V.

4.9 Sovradosaggio

È stata segnalata tossicità mucocutanea acuta in pazienti trattati con idrossicarbamide in dosi di gran lunga superiori alla dose terapeutica. Sono stati osservati irritazione, eritema di colore viola, edema nei palmi delle mani e nelle piante dei piedi seguito da desquamazione delle mani e dei piedi, severa iperpigmentazione generalizzata della cute e stomatite.

In pazienti con anemia falciforme, è stata segnalata depressione severa del midollo osseo in casi isolati di dosi di idrossicarbamide maggiori di 2-10 volte rispetto alla dose prescritta (fino a 8,57 volte la dose massima raccomandata di 35 mg/kg p.c./die).

Si raccomanda di controllare le conte ematiche per diverse settimane dopo il sovradosaggio del medicinale, in quanto il ristabilimento dei valori può essere ritardato.

Il trattamento di un sovradosaggio del prodotto consiste in una lavanda gastrica seguita da una terapia sintomatica e dal controllo della funzione del midollo osseo.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Agenti antineoplastici, altri agenti antineoplastici, codice ATC: L01XX05.

Meccanismo d'azione

I meccanismi d'azione di idrossicarbamide non sono del tutto noti. Uno dei meccanismi è l'aumento della concentrazione dell'emoglobina fetale (HbF) nei pazienti con anemia falciforme. L'HbF interferisce con la polimerizzazione dell'HbS e di conseguenza ostacola la falcizzazione dell'eritrocita, che a sua volta riduce la vasocclusione e l'emolisi. In tutti gli studi clinici dopo l'uso di idrossicarbamide è stato osservato un aumento significativo dell'HbF rispetto al valore iniziale. L'aumento dell'HbF aumenta anche la sopravvivenza dei globuli rossi e il livello di emoglobina totale, riducendo così l'anemia di questi pazienti.

Idrossicarbamide ha dimostrato un'associazione con la produzione di biossido d'azoto suggerendo che quest'ultimo stimola la produzione di guanosina monofosfato ciclica (cGMP), che a sua volta attiva una proteina chinasi ed aumenta la produzione di HbF. Altri effetti farmacologici noti di idrossicarbamide che possono contribuire ai suoi effetti benefici per l'anemia falciforme comprendono la diminuzione dei neutrofili, l'aumento del contenuto idrico dei globuli rossi, l'aumento della deformabilità delle cellule falciformi e l'adesione alterata dei globuli rossi all'endotelio.

Inoltre, l'idrossicarbamide provoca l'inibizione immediata della sintesi del DNA agendo da inibitore della ribonucleotide reductasi, senza interferire con la sintesi dell'acido ribonucleico o della proteina.

Effetti farmacodinamici

Oltre alla variabile relazione tra la diminuzione del numero delle crisi e l'aumento dell'HbF, l'effetto citoriduttivo dell'idrossicarbamide, in particolare la riduzione dei neutrofili, è stato il fattore maggiormente correlato alla diminuzione del numero delle crisi.

Efficacia e sicurezza clinica

In quasi tutti gli studi clinici condotti sull'anemia falciforme, idrossicarbamide ha ridotto la frequenza degli episodi vaso-occlusivi nei bambini e negli adulti in misura dal 40% all'80%. È stata osservata una diminuzione simile anche nel numero dei ricoveri in ospedale e dei giorni di ricovero nei gruppi trattati. In diversi studi con idrossicarbamide è risultata diminuita in misura dal 25% al 68% anche la frequenza dei casi di sindrome acuta toracica. La sindrome toracica acuta è una complicazione dell'anemia falciforme frequente e pericolosa per la vita, ed è caratterizzata da dolore toracico o febbre o dispnea con evidenza di infiltrato recente alla radiografia toracica.

È stato dimostrato un beneficio clinico durevole in pazienti trattati con idrossicarbamide per tempi superiori agli 8 anni.

È stato osservato un aumento significativo del livello di Hb (+1,4 g/dL e 1,5 g/dL) e della percentuale di HbF (+14,65% e 15%) in 1 906 pazienti inclusi nello studio di coorte ESCORT HU, dopo dodici e ventiquattro mesi di trattamento con idrossicarbamide e rispetto al basale. In parallelo dopo un anno di trattamento vi è stata una riduzione significativa del numero di crisi dolorose di durata >48 h (-40% nei bambini e -50% negli adulti), eventi di ACS (-68% nei bambini e -57% negli adulti), e ricoveri (-44% nei bambini e -45% negli adulti) e la percentuale di pazienti che hanno richiesto una trasfusione di sangue è diminuita del 50%. Il profilo di sicurezza dell'idrossicarbamide negli adulti e nei bambini osservato in ESCORT-HU era coerente con i dati pubblicati in precedenza, senza alcun nuovo rischio (Montalembert 2021).

Popolazione pediatrica

Nello studio NOHARM (Opoka 2017) i bambini di età media di 2,2 anni (da 1 a 3,99 anni) sono stati randomizzati al trattamento con idrossicarbamide (n=104) o al placebo (n=104). Il trattamento è stato somministrato una volta al giorno a $20 \pm 2,5$ mg/kg per 12 mesi. Un risultato clinico composito legato alla SCD (crisi dolorosa vaso-occlusiva, dattilite, sindrome toracica acuta, sequestro splenico o trasfusione di sangue) è stato meno frequente con l'idrossiurea (45%) rispetto al placebo (69%, $p=0,001$). Per quanto riguarda il rischio di aumento di infezione nei bambini con neutropenia indotta da farmaci, questo era raro in NOHARM e non differiva nel trattamento con idrossiurea rispetto al placebo.

Alla fine dello studio NOHARM, i bambini sono stati arruolati nello studio di estensione NOHARM (John 2020) e assegnati in modo casuale in un rapporto 1:1 per ricevere l'idrossicarbamide ad una dose standard fissa (media [\pm SD], 20 ± 5 mg per chilogrammo al giorno) o per aumentare l'idrossicarbamide alla dose massima tollerata. 187 bambini sono stati randomizzati: 94 (età $4,6 \pm 1,0$) nel gruppo a dose fissa ($19,2 \pm 1,8$ mg /kg/die) e 93 (età $4,8 \pm 0,9$) nel gruppo di aumento della dose ($29,5 \pm 3,6$ mg/kg/die). Dopo 18 mesi, nel gruppo di aumento della dose è stato riscontrato un aumento nel livello di Hb (+0,3 g/dL) e nella % di HbF (+8%).

Gli eventi avversi clinici di qualsiasi grado erano più frequenti nel gruppo a dose fissa, compresi tutti gli eventi correlati all'anemia falciforme (245 vs 105) ed eventi specifici: crisi di dolore vaso-occlusivo (200 vs 86) e sindrome toracica acuta o polmonite (30 vs 8). Anche il numero di interventi medici principali è stato inferiore nel gruppo di aumento della dose rispetto al gruppo a dose fissa, sia per le trasfusioni (34 vs 116) che per le ospedalizzazioni (19 vs 90).

Nei neonati con SS/Sb0 di età compresa tra 9 e 23 mesi, è stata riportata una diminuzione degli episodi di dolore (-52%, 177 eventi vs 375), dattilite (-80%, 24 vs 123), sindrome toracica acuta (8 vs 27) e ricoveri (-28%, 232 vs 324) con l'idrossicarbamide (n=96) rispetto al placebo (n=97) nello studio controllato randomizzato di Baby Hug. In 25 pazienti trattati per 1 anno nell'ESCORT HU non controllato in 1 anno rispetto a 1 anno prima dell'arruolamento (n=25), riduzione delle crisi vaso-occlusive: -42% e dei ricoveri: -55%.

Il rapporto beneficio-rischio e la sicurezza a lungo termine devono ancora essere stabiliti in questa popolazione.

Nello studio di coorte non controllato ESCORT HU, un sottogruppo di 27 pazienti pediatriche affette da anemia cronica grave trattati con Siklos per 12 mesi avevano livelli di emoglobina inferiori a 7 g/dL al basale. Di questi, solo 6 (22%) pazienti avevano livelli inferiori a 7 g/dL al mese 12. Sebbene la maggioranza dei pazienti (56%) abbia avuto un cambiamento dal basale pari o superiore a 1 g/dL, a causa della grande percentuale di dati mancanti, del potenziale di regressione alla media e dell'impossibilità di escludere un effetto delle trasfusioni, da questo studio non controllato non si possono trarre solide conclusioni sull'efficacia.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

Dopo la somministrazione orale di 20 mg/kg di idrossicarbamide, si osserva un assorbimento rapido con picchi dei livelli plasmatici di circa 30 mg/L dopo 0,75 e 1,2 h rispettivamente nei bambini e negli adulti affetti da anemia falciforme. L'esposizione complessiva fino a 24 ore dopo la somministrazione è pari a 124 mg.h/L nei bambini e negli adolescenti ed a 135 mg.h/L nei soggetti adulti. La biodisponibilità orale di idrossicarbamide è quasi completa come risulta dalle indicazioni per patologie diverse dall'anemia falciforme.

Distribuzione

Idrossicarbamide si distribuisce rapidamente nell'organismo umano, penetra nel liquido cerebrospinale, è presente nel liquido peritoneale e nell'ascite e si concentra nei leucociti e negli eritrociti. Il volume di distribuzione stimato per idrossicarbamide si avvicina all'acqua corporea totale. Il volume di distribuzione in condizioni di *steady state* aggiustato per biodisponibilità è di 0,57 L/kg nei pazienti con anemia falciforme (ed ammonta a circa 72 e 90 L nei bambini e negli adulti rispettivamente). L'entità del legame di idrossicarbamide con le proteine non è nota.

Biotrasformazione

Le vie metaboliche ed i metaboliti non sono stati caratterizzati completamente. L'urea è un metabolita di idrossicarbamide.

Idrossicarbamide alle concentrazioni di 30, 100 e 300 μ M non viene metabolizzata *in vitro* da parte dei citocromi P450 dei microsomi epatici umani. In concentrazioni comprese tra 10 e 300 μ M, idrossicarbamide non stimola l'attività ATPasica *in vitro* della P-glicoproteina umana ricombinante (PGP), ad indicazione che idrossicarbamide non è un substrato della PGP. Quindi non è attesa alcuna interazione in caso di somministrazione concomitante con sostanze che sono substrati dei citocromi P450 o con la P-glicoproteina.

Eliminazione

In uno studio con somministrazione di dosi ripetute a soggetti adulti con anemia falciforme circa il 60% della dose di idrossicarbamide è stata ritrovata nelle urine allo *steady state*. Negli adulti, la clearance totale aggiustata per biodisponibilità era di 9,89 L/h (0,16 L/h/kg) dei quali 5,64 e 4,25 L/h per clearance renale e non-renale, rispettivamente. Il valore rispettivo per la clearance totale nei bambini era di 7,25 L/h (0,20 L/h/kg) di cui 2,91 per via renale e 4,34 L/h non-renale.

Negli adulti con anemia falciforme, l'eliminazione totale media di idrossicarbamide era del 62 % della dose somministrata dopo 8 ore, e quindi superiore a quanto osservato per pazienti con cancro (35 – 40 %). Nei pazienti con anemia falciforme idrossicarbamide è stata eliminata con un'emivita di circa 6-7 ore, che è un tempo più lungo di quanto riferito per altre indicazioni.

Anziani, Sesso, Razza

Non sono disponibili dati circa le differenze di farmacocinetica dovute all'età (eccetto che per i pazienti pediatrici), al sesso o alla razza.

Popolazione pediatrica

Nei pazienti pediatrici ed adulti con anemia falciforme l'esposizione sistemica a idrossicarbamide allo *steady state* era simile rispetto all'area sotto la curva. I massimi livelli plasmatici ed il volume di distribuzione apparenti in relazione al peso corporeo erano simili nei soggetti della stessa età. Il tempo per raggiungere la massima concentrazione plasmatica e la percentuale della dose eliminata nelle urine sono risultati maggiori nei bambini rispetto agli adulti. Nei pazienti pediatrici l'emivita era leggermente più lunga e la clearance totale rispetto al peso corporeo era lievemente superiore di quanto osservato nei soggetti adulti (vedere paragrafo 4.2).

Compromissione renale

Poiché i reni rappresentano una via d'eliminazione del medicinale, si deve considerare una diminuzione della dose di Siklos in pazienti con compromissione renale. In uno studio aperto con dosi singole eseguito su pazienti adulti con anemia falciforme (Yan JH et al, 2005) è stata valutata l'influenza della funzione renale sulla farmacocinetica di idrossicarbamide. I pazienti con compromissione renale normale (clearance della creatinina CrCl > 80 mL/min), lieve (CrCl 60 – 80 mL/min), moderata (CrCl 30 - 60 mL/min), o severa (<30 mL/min) hanno ricevuto idrossicarbamide in una somministrazione singola di 15 mg/kg p.c. usando capsule da 200 mg,

300 mg, o 400 mg. Nei pazienti che presentavano una CrCl inferiore a 60 mL/min o nei pazienti con malattia renale allo stadio finale l'esposizione media a idrossicarbamide era circa 64% maggiore di quanto osservato nei pazienti con funzione renale normale. Secondo quanto determinato in uno studio successivo, nei pazienti con una CrCl <60 mL/min l'area sotto la curva era di circa 51% maggiore rispetto ai pazienti con una CrCl ≥60 mL/min, che suggerisce l'opportunità di una riduzione del 50% della dose di idrossicarbamide nei pazienti con una CrCl ≤ 60 mL/min. L'emodialisi ha ridotto l'esposizione a idrossicarbamide del 33% (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

In questi pazienti si consiglia uno stretto monitoraggio dei parametri ematici.

Compromissione epatica

Non esistono dati a sostegno di una specifica guida per un aggiustamento della dose nei pazienti con compromissione epatica, ma, per motivi di sicurezza, l'uso di Siklos non è indicato nei pazienti con compromissione epatica severa (vedere paragrafo 4.3). Nei pazienti con compromissione epatica si consiglia uno stretto monitoraggio dei parametri ematici.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Negli studi preclinici di tossicità, gli effetti più comuni notati sono stati depressione del midollo osseo, atrofia linfoide, ed alterazioni degenerative dell'epitelio del piccolo e del grande intestino. In alcune specie sono state osservate alterazioni cardiovascolari ed ematologiche. Inoltre, nei ratti è stata osservata atrofia dei testicoli con diminuita spermatogenesi, mentre nei cani è stato osservato un arresto delle spermatogenesi, peraltro reversibile.

Idrossicarbamide è inequivocabilmente genotossico in un vasto numero di test.

Non sono stati condotti studi convenzionali a lungo termine per valutare il potenziale carcinogenico di idrossicarbamide. Tuttavia, si presume che idrossicarbamide sia un carcinogeno trans-specie.

Idrossicarbamide attraversa la barriera placentare ed ha dimostrato di essere un potente agente teratogeno ed embriotossico in un'ampia gamma di modelli animali alla dose terapeutica per l'uomo o a dosi più basse. La teratogenicità è stata caratterizzata dall'ossificazione parziale delle ossa craniche, dall'assenza delle cavità oculari, da idrocefalo, sternebre bipartite, e dalla mancanza di alcune vertebre lombari. L'embriotossicità è stata caratterizzata da una diminuita vitalità fetale, da dimensioni ridotte della prole viva, e da ritardato sviluppo.

Idrossicarbamide somministrato a ratti maschi con una dose di 60 mg/kg p.c./die (circa il doppio della dose massima raccomandata per l'uso nella specie umana) ha prodotto atrofia testicolare e diminuzione della spermatogenesi ed ha ridotto in misura significativa la capacità dei maschi di rendere gravide le femmine.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Sodio stearil fumarato
Cellulosa microcristallina silicificata
Copolimero di metacrilato butilato basico

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni

In uso

Le compresse spezzate non utilizzate devono essere riposte nel flacone e devono essere utilizzate entro tre mesi.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare a temperatura inferiore a 30°C.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Flacone in HDPE con chiusura in propilene a prova di bambino con unità essiccante.

Siklos 100 mg compressa rivestita con film

Confezioni da 60, 90 o 120 compresse.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

Siklos 1000 mg compressa rivestita con film

Confezione da 30 compresse.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Siklos è un medicinale che richiede di essere maneggiato con cautela. Le persone che non prendono Siklos, ed in particolare le donne in gravidanza, devono evitare il contatto con idrossicarbamide. Le persone che maneggiano le compresse di Siklos devono lavarsi le mani prima e dopo aver toccato le compresse.

Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

Qualora la dose prescritta richieda la divisione della compressa in metà o in quarti, questa operazione dev'essere eseguita lontano dagli alimenti. La polvere eventualmente prodotta dalla divisione di una compressa dev'essere eliminata con della carta assorbente da smaltire a sua volta.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Addmedica
16 Rue Montrosier
92200 Neuilly-sur-Seine
Francia
Telefono: +33 1 72 69 01 86
Fax: +33 1 73 72 94 13
E-mail : question@addmedica.com

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Siklos 100 mg compressa rivestita con film

EU/1/07/397/002

EU/1/07/397/003

EU/1/07/397/004

Siklos 1000 mg compressa rivestita con film

EU/1/07/397/001

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 29/06/2007

Data del rinnovo più recente: 24/04/2017

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali: <http://www.ema.europa.eu/>.

Agenzia Italiana del Farmaco

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E DI UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL’AUTORIZZAZIONE ALL’IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L’USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome ed indirizzo del(dei) produttore(i) responsabile(i) del rilascio dei lotti

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

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E DI UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere Allegato I: Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto, paragrafo 4.2).

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

• Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7 della Direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

• Piano di gestione del rischio (RMP)

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea dei medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o al risultato del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

Quando le date per la presentazione di un rapporto periodico di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR) e l'aggiornamento del RMP coincidono, essi possono essere presentati allo stesso tempo.

• Misure aggiuntive di minimizzazione del rischio

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve garantire che a tutti i medici che intendono prescrivere Siklos sia fornito un pacchetto specifico con il seguente materiale:

- Guida al trattamento destinata ai medici
- Guida al trattamento destinata ai pazienti
- Indicazioni posologiche (nei Paesi in cui sono disponibili entrambi i dosaggi)

La Guida al trattamento destinata ai medici deve contenere i seguenti elementi chiave:

- Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto
- Necessità di contraccezione
- Rischi per la fertilità degli uomini e delle donne, possibili rischi per il feto e per l'allattamento al seno.
- Trattamento delle reazioni indesiderate provocate dal medicinale.
- Rischio di scambio dei farmaci a causa della disponibilità di due diversi dosaggi (laddove siano disponibili entrambi i dosaggi)

La Guida al trattamento destinata ai pazienti deve contenere i seguenti elementi chiave:

- Foglio illustrativo
- Manipolazione delle compresse spezzate
- Necessità di contraccezione
- Rischi per la fertilità degli uomini e delle donne, i possibili rischi per il feto e per l'allattamento al seno
- Rischio di scambio dei farmaci a causa della disponibilità di due diversi dosaggi (laddove siano disponibili entrambi i dosaggi)

Se necessario, i farmacisti devono ricevere una comunicazione mirata sul rischio di errore terapeutico dovuto alla confusione tra i due dosaggi, laddove entrambi siano disponibili.

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve provvedere a livello nazionale ad attuare il presente piano d'informazione secondo quanto concordato con le Autorità competenti degli Stati membri.