

**ANEXO I**

**FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO**

## 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Siklos 100 mg comprimido recubierto con película.  
Siklos 1 000 mg comprimido recubierto con película.

## 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Siklos 100 mg comprimido recubierto con película  
Cada comprimido contiene 100 mg de hidroxycarbamida.

Siklos 1 000 mg comprimido recubierto con película  
Cada comprimido contiene 1 000 mg de hidroxycarbamida.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

## 3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película (comprimido).

Siklos 100 mg comprimido recubierto con película  
Comprimidos recubiertos con película, oblongos, de color blanquecino, ranurado a la mitad de ambas caras.

El comprimido se puede dividir en dos partes iguales. Cada mitad del comprimido está grabada con “H” en una cara.

Siklos 1 000 mg comprimido recubierto con película  
Comprimidos blanquecinos con forma de cápsula y recubierto con película, con tres ranuras a cada lado.

El comprimido se puede dividir en cuatro partes iguales. Cada cuarto de comprimido está grabado con “T” en una cara.

## 4. DATOS CLÍNICOS

### 4.1. Indicaciones terapéuticas

Siklos está indicado en la prevención de las crisis de oclusión de vasos dolorosas y recurrentes, incluyendo el síndrome torácico agudo en adultos, adolescentes y niños mayores de 2 años que padecen anemia drepanocítica sintomática (ver sección 5.1).

### 4.2. Posología y forma de administración

El tratamiento con Siklos debe ser iniciado por un médico que tenga experiencia en el manejo de pacientes con anemia drepanocítica.

#### Posología

##### En adultos, adolescentes y niños mayores de 2 años de edad

La posología debe basarse en el peso corporal del paciente (p.c.).

La dosis inicial de hidroxycarbamida es de 15 mg/kg de peso corporal, y la dosis habitual es entre 15 a 30 mg/kg de peso corporal/día.

Mientras el paciente responda al tratamiento, ya sea desde el punto de vista clínico o hematológico (p. ej., elevación en hemoglobina F (HbF), Volumen Corpuscular Medio (VCM), disminución en el recuento de neutrófilos), se mantendrá la dosis de Siklos.

Si no hay respuesta (reaparición de las crisis o ausencia de reducción de la frecuencia de éstas) se puede aumentar la dosis en incrementos de 2,5 a 5 mg/kg de peso corporal/día utilizando la concentración más apropiada. En circunstancias excepcionales se puede justificar una dosis máxima de 35 mg/kg/ de peso corporal/día bajo un estrecho control hematológico (ver sección 4.4).

Si el paciente no responde con la dosis máxima de hidroxycarbamida (35 mg/kg p.c./día) administrada durante más de tres a seis meses, se considerará la posibilidad de suspender definitivamente la administración de Siklos.

Si las cifras de los hemogramas se encuentran dentro de los límites de toxicidad, se suspenderá temporalmente la administración de Siklos hasta que dichas cifras vuelvan a la normalidad. La recuperación hematológica suele ocurrir en el plazo de dos semanas. Cuando esto se produzca, se puede reanudar el tratamiento con dosis reducidas. La dosis de Siklos puede aumentarse nuevamente bajo estrecho control hematológico. Si una dosis produce toxicidad hematológica, no debe probarse más de dos veces.

El intervalo tóxico puede ser caracterizado por los siguientes resultados de los análisis de sangre:

Neutrófilos	< 1 500/mm <sup>3</sup>
Plaquetas	< 80 000/mm <sup>3</sup>
Hemoglobina	< 4,5 g/dl
Reticulocitos	< 80.000/mm <sup>3</sup> si la concentración de hemoglobina es < 9 g/dl

Hay datos disponibles a largo plazo sobre el uso continuado de hidroxycarbamida en niños y adolescentes con anemia drepanocítica, con un seguimiento de 12 años en niños y adolescentes y de más de 13 años en adultos. En la actualidad se ignora cuánto debe durar el tratamiento con Siklos. La duración del tratamiento es responsabilidad del médico prescriptor, y dependerá de la situación clínica y hematológica de cada paciente.

### Poblaciones especiales

#### *Niños menores de 2 años*

No se ha establecido todavía la seguridad y la eficacia de hidroxycarbamida en niños desde el nacimiento a 2 años de edad. Los datos limitados disponibles sugieren que 20 mg/kg/d reducen los episodios dolorosos y son seguros en niños menores de 2 años, pero la seguridad de un tratamiento a largo plazo aún no ha sido establecida. Por tanto, no se puede hacer una recomendación posológica.

#### *Insuficiencia renal*

Como la excreción renal es una vía principal de eliminación, se debe considerar una reducción de la dosis de Siklos en pacientes con insuficiencia renal. Si el aclaramiento de creatinina es  $\leq 60$  ml/min, la dosis inicial de Siklos debe reducirse en un 50%. En estos pacientes se aconseja vigilar estrechamente los parámetros sanguíneos. Siklos no debe administrarse a pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina < 30 ml/min) (ver secciones 4.3, 4. 4 y 5.2).

#### *Insuficiencia hepática*

No hay datos que respalden ajustes concretos de la dosis en pacientes con insuficiencia hepática. En estos pacientes se aconseja vigilar estrechamente los parámetros sanguíneos. Por razones de seguridad, Siklos está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática severa (ver secciones 4.3 y 4.4).

### Método de administración

Dependiendo de la dosis individual prescrita, el comprimido entero, partido por la mitad o en un cuarto, se debe tomar una vez al día, preferiblemente por la mañana antes del desayuno y, cuando sea necesario, con un vaso de agua o una pequeña cantidad de alimento.

Si el paciente no puede tragar los comprimidos, éstos podrán disolverse **inmediatamente antes de su uso** en una pequeña cantidad de agua utilizando una cucharilla. Para ocultar su sabor amargo se puede añadir una gota de sirope o mezclar el contenido con comida.

### **4.3. Contraindicaciones**

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

Insuficiencia hepática severa (clasificación C de Child-Pugh).

Insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina < 30 ml/min).

Intervalos tóxicos de mielosupresión descritos en la sección 4.2.

Lactancia (ver sección 4.6).

### **4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo**

**Depresión de la médula ósea**

El tratamiento con Siklos requiere un estrecho control clínico. Antes de iniciarlo se determinará la situación hematológica del paciente y las funciones renal y hepática; estas determinaciones se repetirán durante el tratamiento. Durante el tratamiento con Siklos se deberá controlar el recuento hemático una vez al mes al inicio del tratamiento (es decir, durante los dos primeros meses) y si la dosis diaria de hidroxycarbamida es de hasta 35 mg/kg p.c. Los pacientes que se estabilicen con dosis inferiores serán controlados cada 2 meses.

Si se observa una depresión notable de la función de la médula ósea, se suspenderá el tratamiento con Siklos. La neutropenia es generalmente la primera manifestación y más común de supresión hematológica. La trombocitopenia y la anemia son menos frecuentes, y es raro que no vayan precedidas por neutropenia. La recuperación de la mielosupresión es generalmente rápida cuando se suspende el tratamiento. El tratamiento con Siklos se puede reanudar con una dosis más baja (ver sección 4.2).

**Insuficiencia renal y hepática**

Siklos debe utilizarse con precaución en pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada (ver sección 4.2).

Debido a la existencia de datos limitados en pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada, Siklos debe utilizarse con precaución (ver sección 4.2).

**Úlceras en las piernas y toxicidad por vasculitis cutánea.**

Siklos debe utilizarse con precaución en pacientes que presenten úlceras en las piernas. Éstas son una complicación frecuente de la anemia drepanocítica, pero también se han notificado en pacientes tratados con hidroxycarbamida. En pacientes con trastornos mieloproliferativos tratados con hidroxycarbamida se ha observado toxicidad en los vasos cutáneos, incluyendo ulceraciones vasculíticas y gangrena. Estas toxicidades vasculíticas fueron notificadas generalmente en pacientes que habían recibido tratamiento con interferón o que lo estaban recibiendo. Debido a las consecuencias clínicas potencialmente graves de las úlceras vasculíticas cutáneas notificadas en pacientes con enfermedad mieloproliferativa, la hidroxycarbamida debe suspenderse y/o reducirse su dosis si se desarrollan úlceras vasculíticas cutáneas. En raras ocasiones las úlceras se deben a vasculitis leucocitoclásticas.

**Déficit limbal de células madre**

Se han notificado casos de déficit limbal de células madre durante el tratamiento con hidroxycarbamida. En algunos casos, el déficit limbal de células madre mejoró tras la interrupción del tratamiento. Se debe derivar a un oftalmólogo a los pacientes que presenten signos y síntomas relevantes (visión reducida/deteriorada, fotofobia, enrojecimiento y dolor). Si se confirma el déficit limbal de células madre, se debe considerar la interrupción del tratamiento.

**Macrocitosis**

La hidroxycarbamida causa macrocitosis, que puede enmascarar la aparición fortuita de déficit de ácido fólico y vitamina B<sub>12</sub>. Se recomienda la administración preventiva de ácido fólico.

## Carcinogenicidad

La hidroxycarbamida es inequívocamente genotóxica en gran variedad de pruebas. Se supone que es carcinógena para varias especies. En pacientes tratados con hidroxycarbamida a largo plazo por trastornos mieloproliferativos, se ha notificado leucemia secundaria. Se ignora si este efecto leucemogénico es secundario a la hidroxycarbamida o se asocia a la enfermedad subyacente del paciente. También se ha notificado cáncer de piel en pacientes tratados con hidroxycarbamida a largo plazo.

## Administración segura y monitorización

Los pacientes y/o los padres o tutores legales deben poder seguir las instrucciones de administración de este medicamento, su control y su cuidado.

### **4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

No se han realizado estudios de interacciones específicos con hidroxycarbamida.

En pacientes infectados por el VIH y tratados con hidroxycarbamida combinada con medicamentos antirretrovirales de primera generación, sobre todo didanosina más estavudina, se han notificado pancreatitis potencialmente mortal, toxicidad hepática y neuropatía periférica grave. Los pacientes tratados con hidroxycarbamida combinada con didanosina, estavudina e indinavir mostraron una reducción media de los linfocitos CD4 de aproximadamente 100/mm<sup>3</sup>.

El uso simultáneo de hidroxycarbamida y otros medicamentos mielosupresores o radioterapia puede aumentar la depresión medular, los trastornos digestivos o la mucositis. Un eritema causado por la radiación puede empeorar por la hidroxycarbamida.

El uso concomitante de hidroxycarbamida con una vacuna con virus vivos puede potenciar la replicación del virus de la vacuna y/o aumentar la reacción adversa del virus de la vacuna, porque los mecanismos de defensa normales pueden estar suprimidos por la hidroxycarbamida. La administración de una vacuna con virus vivos a un paciente en tratamiento con hidroxycarbamida puede desencadenar una infección grave. En general, la respuesta de los anticuerpos del paciente a la vacuna puede estar disminuida. El tratamiento con Siklos y la inmunización concomitante con vacunas con virus vivos solo debe realizarse si los beneficios superan claramente a los riesgos potenciales.

## Interferencia con los sistemas de monitoreo continuo de glucosa

La hidroxycarbamida puede elevar falsamente los resultados de glucosa del sensor de ciertos sistemas de monitorización continua de glucosa (CGM) y puede provocar hipoglucemia si se confía en los resultados de glucosa del sensor para dosificar la insulina.

### **4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia**

#### Mujeres en edad fértil/Anticoncepción en hombres y mujeres

Se debe aconsejar a las mujeres en edad fértil que durante el tratamiento con hidroxycarbamida no se queden embarazadas y que informen a su médico de inmediato en caso de embarazo.

Es muy importante que las mujeres en edad fértil utilicen métodos anticonceptivos efectivos.

Los pacientes (hombres y mujeres) en tratamiento con hidroxycarbamida quienes deseen concebir un hijo, deben interrumpir el tratamiento, si es posible, entre 3 y 6 meses antes del embarazo. La evaluación de la relación riesgo/beneficio debe hacerse caso por caso, teniendo en cuenta el riesgo del tratamiento con hidroxycarbamida frente al cambio a un programa de transfusiones de sangre.

#### Embarazo

Los estudios realizados en animales han demostrado toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3). Los pacientes tratados con hidroxycarbamida deben ser conscientes de los riesgos para el feto. Los datos son limitados relativos al uso de hidroxycarbamida en mujeres embarazadas. No se recomienda utilizar Siklos durante el embarazo.

Deberá aconsejarse a las pacientes que contacten a su médico de inmediato en caso de sospecha de embarazo.

#### Lactancia

La hidroxycarbamida se excreta en la leche materna. Debido a las posibles reacciones adversas graves en los lactantes, el periodo de lactancia se suspenderá durante el tratamiento con Siklos.

#### Fertilidad

La fertilidad en hombres puede verse afectada por el tratamiento. Se han observado en el hombre casos de oligospermia o azoospermia reversibles muy frecuentes, aunque estos trastornos también se asocian a la enfermedad subyacente. En ratas macho se observó alteración de la fertilidad (ver sección 5.3).

### **4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**

La influencia de Siklos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es pequeña. Se aconsejará a los pacientes que no conduzcan ni manejen máquinas si se marean durante el tratamiento con Siklos.

### **4.8. Reacciones adversas**

#### Resumen del perfil de seguridad

El perfil de seguridad de la hidroxycarbamida en la anemia drepanocítica se estableció a partir de ensayos clínicos y se confirmó con estudios de cohorte a largo plazo que incluyeron hasta 1 903 adultos y niños de más de 2 años de edad.

La reacción adversa notificada con más frecuencia es la mielosupresión, siendo la neutropenia su manifestación más frecuente. La depresión medular es el efecto tóxico limitante de la dosis de hidroxycarbamida. Cuando no se alcanza la dosis máxima tolerada, suele producirse mielotoxicidad transitoria en menos del 10 % de los pacientes, pero si se alcanza dicha dosis, más del 50 % de los pacientes pueden experimentar supresión medular reversible. Estas reacciones adversas son previsibles debido a la farmacología de la hidroxycarbamida. El aumento gradual de la dosis puede ayudar a disminuir estos efectos (ver sección 4.2).

Los datos clínicos obtenidos en pacientes con anemia drepanocítica no han aportado pruebas que la hidroxycarbamida produzca reacciones adversas para las funciones hepática y renal.

#### Tabla de reacciones adversas

A continuación, se enumeran las reacciones adversas ordenadas según su clasificación por órganos y sistemas y por frecuencias absolutas. Las frecuencias se definen así: muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ); frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); poco frecuentes ( $\geq 1/1\ 000$  a  $< 1/100$ ); raras ( $\geq 1/10\ 000$  a  $< 1/1\ 000$ ); muy raras ( $< 1/10\ 000$ ), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia:

<i>Neoplasias benignas, malignas y no especificadas:</i>	
No conocida:	Leucemia y, en pacientes ancianos, cáncer de piel
<i>Trastornos de la sangre y del sistema linfático:</i>	
Muy frecuentes:	Depresión medular <sup>1</sup> , incluida neutropenia (< 1.5 x 10 <sup>9</sup> /l), reticulocitopenia (< 80 x 10 <sup>9</sup> /l), macrocitosis <sup>2</sup>
Frecuentes:	Trombocitopenia (< 80 x 10 <sup>9</sup> /l), anemia (hemoglobina < 4,5 g/dl) <sup>3</sup>
<i>Trastornos oculares:</i>	
No conocida:	Déficit limbal de células madre
<i>Trastornos del sistema nervioso:</i>	
Frecuentes:	Dolor de cabeza
Poco frecuentes:	Mareos
<i>Trastornos vasculares</i>	
No conocida:	Hemorragia
<i>Trastornos gastrointestinales:</i>	
Poco frecuentes:	Náuseas
No conocida:	Trastornos gastrointestinales, vómitos, úlcera gastrointestinal, hipomagnesemia grave
<i>Trastornos hepatobiliares</i>	
Raras:	Elevación de las enzimas hepáticas
<i>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:</i>	
Frecuentes	Reacciones cutáneas (por ejemplo, pigmentación oral, ungueal y cutánea) y mucositis oral.
Poco frecuentes:	Exantema, melanoniquia, alopecia.
Raras:	Úlceras en las piernas
Frecuencia muy rara:	Lupus eritematoso sistémico y cutáneo
No conocida:	Sequedad cutánea
<i>Trastornos del aparato reproductor y de la mama:</i>	
Muy frecuentes :	Oligospermia, azoospermia <sup>4</sup>
No conocida:	Amenorrea
<i>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</i>	
No conocida:	Fiebre
<i>Exploraciones complementarias:</i>	
No conocida:	Aumento de peso <sup>5</sup>

<sup>1</sup> La recuperación hematológica suele producirse en las dos semanas siguientes a la retirada de la hidroxycarbamida.

<sup>2</sup> La macrocitosis causada por la hidroxycarbamida no tiene relación con el déficit de vitamina B<sub>12</sub> o de ácido fólico.

<sup>3</sup> Debido principalmente a infección por Parvovirus, secuestro esplénico o hepático, insuficiencia renal.

<sup>4</sup> La oligospermia y la azoospermia suelen ser reversibles, pero hay que tenerlas en cuenta si se desea tener hijos (ver sección 5.3). Estos trastornos también se asocian a la enfermedad subyacente.

<sup>5</sup> El aumento de peso puede ser un efecto de mejora de las condiciones generales.

#### Población pediátrica

La frecuencia, el tipo y la severidad de las reacciones adversas en niños es similar a la de los adultos. Datos posteriores a la comercialización de un estudio observacional con Siklos® (Escort HU) en un nutrido grupo de pacientes (n=1 906) con anemia drepanocítica mostró que los pacientes de edades entre 2 y 10 años tenían mayor riesgo de padecer neutropenia y menor riesgo de piel seca, alopecia, dolor de cabeza y anemia. Los pacientes con edades entre 10 y 18 años tenían menor riesgo de piel seca, úlcera cutánea, alopecia, incremento de peso y anemia en comparación con los adultos.

#### Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los

profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación incluido en el Anexo V.

#### **4.9. Sobredosis**

Se han notificado casos de toxicidad mucocutánea aguda en pacientes tratados con hidroxycarbamida en dosis varias veces superiores a la terapéutica. Se ha observado hipersensibilidad, eritema violeta, edema en palmas y plantas seguido por descamación de manos y pies, hiperpigmentación generalizada grave de la piel y estomatitis.

En pacientes con anemia drepanocítica se han notificado casos severos de depresión de la médula ósea en casos aislados de sobredosis de hidroxycarbamida entre 2 y 10 veces de la dosis prescrita (hasta 8,57 veces la dosis máxima recomendada de 35 mg/kg p.c./día).

Se recomienda controlar el hemograma durante varias semanas después de una sobredosis, porque la recuperación puede tardar.

El tratamiento de la sobredosis consiste en lavado gástrico seguido de tratamiento sintomático y control de la función de la médula ósea.

### **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

#### **5.1. Propiedades farmacodinámicas**

Grupo farmacoterapéutico: Agentes antineoplásicos, otros antineoplásicos, código ATC: L01XX05.

##### Mecanismo de acción

No se conocen completamente todos los mecanismos de acción de la hidroxycarbamida. Uno de los mecanismos es el aumento de las concentraciones de hemoglobina fetal (HbF) en los pacientes con anemia drepanocítica. La HbF interfiere en la polimerización de la hemoglobina S (HbS), lo que impide la deformación de los glóbulos rojos y a su vez disminuye la vasoclusión y la hemólisis. En todos los ensayos clínicos se ha observado un aumento significativo de la HbF con respecto al valor basal después del tratamiento con hidroxycarbamida. Una HbF aumentada también incrementa la supervivencia de los glóbulos rojos y el nivel total de hemoglobina, con lo que reduce la anemia en estos pacientes.

Se ha demostrado que la hidroxycarbamida se asocia a la generación de óxido nítrico, que estimula la producción de monofosfato de guanosina cíclico (GMPc), lo que a su vez activa una proteína cinasa y aumenta la producción de HbF. Otros efectos farmacológicos conocidos de hidroxycarbamida que pueden contribuir a sus efectos beneficiosos en la anemia drepanocítica son la reducción del número de neutrófilos, el aumento del contenido de agua de los eritrocitos, el aumento de la deformabilidad de las células drepanocíticas y la alteración de la adhesión de los eritrocitos al endotelio.

Además, la hidroxycarbamida produce una inhibición inmediata de la síntesis de ADN actuando como inhibidor de la ribonucleótido reductasa, sin interferir en la síntesis del ácido ribonucleico ni de las proteínas.

##### Efectos farmacodinámicos

Además de la correlación inconstante entre la reducción de la tasa de crisis y el aumento de la HbF, el efecto citorreductor de hidroxycarbamida, particularmente el descenso del número de neutrófilos, fue el factor más estrechamente relacionado con la reducción de la tasa de crisis.

##### Eficacia clínica y seguridad

En casi todos los ensayos clínicos realizados sobre anemia drepanocítica, la hidroxycarbamida redujo la frecuencia de episodios de oclusión vascular en niños y en adultos entre un 40% y un 80%. En los grupos tratados se observó la misma reducción en el número de ingresos hospitalarios y en el número de días de hospitalización. En varios estudios también disminuyó la frecuencia anual del síndrome torácico agudo entre un 25% y un 68%. Ésta es una complicación frecuente de la anemia drepanocítica

que pone en peligro la vida del paciente, y se caracteriza por dolor torácico o fiebre o disnea con infiltrado reciente en la radiografía.

Se demostró un beneficio sostenido para los pacientes que continuaron el tratamiento con hidroxycarbamida durante más de 8 años.

Se observó un aumento significativo en el nivel de Hb (+1,4 g/dl y 1,5 g/dl) y en el porcentaje de HbF (+14,65% y 15%) en los 1 906 pacientes que fueron incluidos en el estudio de cohortes ESCORT HU, tras doce y veinticuatro meses de tratamiento con hidroxycarbamida y en comparación con el valor basal. Al mismo tiempo, tras un año de tratamiento hubo una disminución significativa en el número de crisis dolorosas de duración > 48 h (-40% en niños y -50% en adultos), episodios de STA (-68% en niños y -57% en adultos), y hospitalizaciones (-44% en niños y -45% en adultos) y el porcentaje de pacientes que requieren una transfusión sanguínea disminuyó un 50%. El perfil de seguridad de hidroxycarbamida en adultos y en niños observado en ESCORT-HU fue coherente con los datos publicados anteriormente sin ningún riesgo nuevo (Montalembert 2021).

### Población pediátrica

En el ensayo NOHARM (Opoka 2017), niños con una edad media de 2,2 años (entre 1 y 3,99 años) fueron aleatorizados en el grupo hidroxycarbamida (n=104) o en el grupo placebo (n=104). El tratamiento fue administrado una vez al día a  $20 \pm 2,5$  mg/kg durante 12 meses. Una variable clínica compuesta relacionada con la anemia drepanocítica (crisis vaso-oclusivas dolorosas, dactilitis, síndrome torácico agudo, secuestro esplénico, o transfusión sanguínea) fue menos frecuente con hidroxycarbamida (45%) que con placebo (69%,  $p=0,001$ ). Con respecto al riesgo de un aumento de infección en niños con neutropenia inducida por fármacos, fue raro en NOHARM y no difirió entre el tratamiento con hidroxycarbamida frente al placebo.

Al final del ensayo NOHARM, se incluyeron niños en el ensayo de extensión NOHARM (John 2020), y fueron asignados de manera aleatoria con una relación 1:1 para recibir hidroxycarbamida a una dosis estándar fija (media [ $\pm$ DE],  $20 \pm 5$  mg por kilogramo por día) o para incrementar hidroxycarbamida hasta la dosis máxima tolerada. 187 niños fueron aleatorizados: 94 (edad  $4,6 \pm 1,0$ ) en el grupo a dosis fija ( $19,2 \pm 1,8$  mg/kg/d) y 93 (edad  $4,8 \pm 0,9$ ) en el grupo escalado de dosis ( $29,5 \pm 3,6$  mg/kg/d). Después de 18 meses, se observó un aumento en el nivel de Hb ( $+0,3$  g/dl) y % HbF (+8%) en el grupo escalado.

Las reacciones adversas clínicas de cualquier grado fueron más frecuentes en el grupo a dosis fija, incluyendo todas las reacciones relacionadas con la anemia drepanocítica (245 vs 105) y las reacciones específicas: crisis vaso-oclusivas dolorosas (200 vs 86) y síndrome torácico agudo o neumonía (30 vs 8). El número de intervenciones médicas claves también fue menor en el grupo escalado de dosis que en el grupo a dosis fija, tanto para las transfusiones (34 vs 116) como para las hospitalizaciones (19 vs 90).

En lactantes con SS/Sb0 entre 9–23 meses de edad, se señaló una disminución de los episodios dolorosos (-52%, 177 reacciones vs 375), dactilitis (-80%, 24 vs 123), síndrome torácico agudo (8 vs 27) y hospitalizaciones (-28%, 232 vs 324) con hidroxycarbamida (n=96) comparada con placebo (n=97) respectivamente en el ensayo aleatorizado controlado Baby Hug. En 25 pacientes tratados durante 1 año en el estudio no controlado ESCORT HU en comparación a 1 año antes del reclutamiento (n=25), la reducción de crisis vaso-oclusivas fue de: -42% y hospitalizaciones: -55%. La relación beneficio riesgo y la seguridad a largo plazo aún no han sido establecidas en esta población.

En el ensayo de cohortes no controlado ESCORT HU, un subgrupo de 27 pacientes pediátricos con anemia crónica grave tratados con Siklos durante 12 meses tenían niveles de hemoglobina basales inferiores a 7 g/dl. De estos, solo 6 (22 %) pacientes presentaron niveles por debajo de 7 g/dl en el Mes 12. Si bien la mayoría de los pacientes (56 %) presentaron cambios con respecto al nivel de inicio igual a 1 g/dl o superior, debido a la gran cantidad de datos no disponibles, la potencial regresión a la media y que no se pueda excluir un efecto de las transfusiones, no se pueden establecer conclusiones sólidas sobre la eficacia en base a este estudio no controlado.

## **5.2. Propiedades farmacocinéticas**

### Absorción

Tras la administración oral de 20 mg/kg de hidroxycarbamida se observa una absorción rápida: la concentración plasmática máxima, de 30 mg/l aproximadamente, se alcanza al cabo de 0,75 horas y 1,2 horas en niños y adultos con anemia drepanocítica respectivamente.

La exposición total en las 24 horas siguientes a la administración es de 124 mg.h/l en niños y adolescentes y de 135 mg.h/l en pacientes adultos. La biodisponibilidad oral de la hidroxycarbamida es casi completa a juzgar por lo observado en otras indicaciones distintas de la anemia drepanocítica.

### Distribución

La hidroxycarbamida se distribuye rápidamente en el cuerpo humano, entra en el líquido cefalorraquídeo, aparece en el líquido peritoneal y en el ascítico, y se concentra en leucocitos y eritrocitos. El volumen de distribución estimado de hidroxycarbamida es aproximadamente igual que el de agua total del organismo. El volumen de distribución en estado de equilibrio ajustado en función de la biodisponibilidad es de 0,57 l/kg en pacientes con anemia drepanocítica (lo que supone aproximadamente 72 l en niños y 90 l en adultos). Se desconoce el grado de unión de la hidroxycarbamida a las proteínas.

### Biotransformación

No se conocen bien las vías de biotransformación ni los metabolitos. La urea es uno de ellos.

La hidroxycarbamida en concentraciones de 30, 100 y 300  $\mu$ M no es metabolizada *in vitro* por el sistema del citocromo P450 de los microsomas hepáticos humanos. En concentraciones de 10 a 300  $\mu$ M, la hidroxycarbamida no estimula *in vitro* la actividad ATPasa de la glucoproteína P (GPP) recombinante humana, lo que indica que la hidroxycarbamida no es sustrato de la GPP. Por consiguiente, no es de esperar que se produzcan interacciones si se administra junto con sustratos de los citocromos P450 o de la GPP.

### Eliminación

En un estudio sobre la administración de dosis reiteradas a pacientes adultos con anemia drepanocítica, se detectó aproximadamente el 60 % de la dosis de hidroxycarbamida en orina en estado de equilibrio. En adultos, el aclaramiento total ajustado en función de la biodisponibilidad fue de 9,89 l/h (0,16 l/h/kg); 5,64 l/h correspondieron al aclaramiento renal y 4,25 /h al no renal. Los valores respectivos del aclaramiento total en niños fueron de 7,25 l/h (0,20 l/h/kg), 2,91 por vía renal y 4,34 l/h por otras vías.

En adultos con anemia drepanocítica, la excreción acumulada media de hidroxycarbamida por orina fue del 62% de la dosis administrada a las 8 horas, y por lo tanto superior a la observada en pacientes con cáncer (35 % – 40 %). En pacientes con anemia drepanocítica, la hidroxycarbamida fue eliminada con una semivida de seis a siete horas, superior a lo notificado en otras indicaciones.

### Edad, raza, sexo

No se dispone de información sobre diferencias farmacocinéticas debidas a la edad (excepto en niños), al sexo o a la raza.

### Niños

En pacientes pediátricos y adultos con anemia drepanocítica, la exposición sistémica a la hidroxycarbamida en estado de equilibrio fue similar en lo que respecta al área bajo la curva. Las concentraciones plasmáticas máximas y el volumen aparente de distribución con respecto al peso corporal fueron muy parecidos en todos los grupos de edad. El tiempo necesario para alcanzar la concentración plasmática máxima y el porcentaje de dosis eliminado por la orina fueron superiores en niños que en adultos. En niños, la semivida y el aclaramiento total en función del peso corporal fueron ligeramente superiores que en pacientes adultos (ver sección 4.2).

### Insuficiencia renal

Como la excreción renal es una de las vías de eliminación, hay que considerar la posibilidad de reducir la dosis de Siklos en pacientes con insuficiencia renal. En un estudio abierto sobre la administración de una sola dosis a pacientes adultos con anemia drepanocítica (*Yan JH y cols., 2005*), se evaluó la influencia de la función renal en la farmacocinética de la hidroxycarbamida. Pacientes con función renal normal (aclaramiento de creatinina CrCl > 80 ml/min), y con insuficiencia renal leve (CrCl 60 - 80 ml/min), moderada (CrCl 30 - 60 ml/min) o grave (< 30 ml/min) recibieron una sola dosis de

15 mg/kg p.c. de hidroxycarbamida en cápsulas de 200 mg, 300 mg o 400 mg. En pacientes con CrCl inferior a 60 ml/min o en pacientes con nefropatía terminal, la exposición a la hidroxycarbamida fue aproximadamente un 64 % superior que en pacientes con función renal normal.

Según se observó en otro estudio, en pacientes con CrCl < 60 ml/min, el área bajo la curva fue aproximadamente un 51 % mayor que en pacientes con CrCl ≥ 60 ml/min, lo que indica que en pacientes con CrCl ≤ 60 ml/min puede convenir reducir la dosis de hidroxycarbamida en un 50 %. La hemodiálisis redujo la exposición a la hidroxycarbamida en un 33 % (ver secciones 4.2 y 4.4).

En estos pacientes se aconseja vigilar estrechamente los parámetros sanguíneos.

#### Insuficiencia hepática

No hay datos que permitan proponer instrucciones concretas para ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática pero, por seguridad, Siklos está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática grave (ver sección 4.3). En estos pacientes se aconseja vigilar estrechamente los parámetros sanguíneos.

### **5.3. Datos preclínicos sobre seguridad**

En los estudios no clínicos sobre toxicidad los efectos más frecuentes fueron depresión medular, atrofia linfóide y cambios degenerativos en el epitelio de los intestinos delgado y grueso. En algunas especies se observaron efectos cardiovasculares y alteraciones hematológicas. En ratas también se produjo atrofia testicular con reducción de la espermatogénesis, mientras que en perros se observó una detención reversible de la espermatogénesis.

La hidroxycarbamida es inequívocamente genotóxica en gran variedad de pruebas. No se han realizado estudios convencionales a largo plazo sobre el poder carcinógeno de hidroxycarbamida. No obstante, se supone que es carcinógena para varias especies.

La hidroxycarbamida atraviesa la barrera placentaria y se ha demostrado en una gran variedad de modelos con animales, que es un potente agente teratógeno y embriotóxico a la dosis terapéutica en humanos o en dosis inferiores. La teratogenicidad se caracterizó por osificación parcial de los huesos del cráneo, ausencia de las cuencas oculares, hidrocefalia, esternones bífidos, ausencia de vértebras lumbares. La embriotoxicidad se caracterizó por reducción de la viabilidad fetal, reducción del tamaño de las camadas vivas y retrasos del desarrollo.

La administración de 60 mg/kg p.c./día de hidroxycarbamida a ratas macho (aproximadamente el doble de la dosis máxima recomendada en seres humanos) les produjo atrofia testicular, reducción de la espermatogénesis y reducción acusada de la capacidad de preñar a las hembras.

## **6. DATOS FARMACÉUTICOS**

### **6.1. Lista de excipientes**

Estearil fumarato de sodio  
Celulosa microcristalina silicificada  
Copolímero de metacrilato butilado básico

### **6.2. Incompatibilidades**

No procede.

### **6.3. Periodo de validez**

3 años.

#### Durante el tratamiento

Las fracciones de comprimidos no utilizadas deben ser guardadas en el frasco y utilizadas dentro de un periodo de tres meses.

#### **6.4. Precauciones especiales de conservación**

Conservar por debajo de 30 °C.

#### **6.5. Naturaleza y contenido del envase**

Frasco de polietileno de alta densidad (HDPE) con cierre de seguridad de polipropileno a prueba de niños con una unidad desecante.

##### Siklos 100 mg comprimido recubierto con película

Tamaños de envase de 60,90 o 120 comprimidos.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envase.

##### Siklos 1000 mg comprimido recubierto con película

Tamaño del envase de 30 comprimidos.

#### **6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones**

Siklos es un medicamento que debe manipularse con cuidado. Las personas que no toman Siklos (sobre todo las mujeres embarazadas) deben evitar el contacto con la hidroxycarbamida. Lávese las manos antes y después de tocar los comprimidos.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

Si para lograr la dosis necesaria se debe fraccionar el comprimido en dos o cuatro partes, se debe efectuar lejos de alimentos. El polvo que pudiera caer al romper el comprimido debe ser limpiado con una toallita húmeda, la cual debe ser desechada.

### **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

THERAVIA

16 Rue Montrosier

92200 Neuilly-sur-Seine

Francia

Tel.: +33 1 72 69 01 86

Fax: +33 1 73 72 94 13

Correo electrónico: [question@theravia.com](mailto:question@theravia.com)

### **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Siklos 100 mg comprimido recubierto con película

EU/1/07/397/002

EU/1/07/397/003

EU/1/07/397/004

Siklos 1000 mg comprimido recubierto con película

EU/1/07/397/001

### **9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN**

Fecha de la primera autorización: 29/06/2007

Fecha de la última renovación: 24/04/2017

#### **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

13/04/2026

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea del Medicamento: <http://www.ema.europa.eu>.