

ANEXA I
REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Siklos 100 mg comprimat filmat.
Siklos 1 000 mg comprimat filmat.

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Siklos 100 mg comprimat filmat

Fiecare comprimat filmat conține hidroxycarbamidă 100 mg.

Siklos 1 000 mg comprimat filmat

Fiecare comprimat filmat conține hidroxycarbamidă 1 000 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat (comprimat).

Siklos 100 mg comprimat filmat

Comprimat filmat oval-alungit, de culoare aproape albă, cu linie mediană pe ambele fețe. Comprimatul poate fi divizat în două părți egale. Fiecare jumătate de comprimat are un „H” în relief pe o față.

Siklos 1 000 mg comprimat filmat

Comprimat filmat cu formă de capsulă, de culoare aproape albă, cu marcaj triplu pe ambele părți. Comprimatul poate fi divizat în patru părți egale. Fiecare sfert de tabletă are un „T” în relief pe o parte.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Siklos este indicat pentru prevenirea crizelor vaso-ocluzive dureroase recurente, incluzând sindromul toracic acut la pacienți adulți, adolescenți și copii cu vârsta peste 2 ani, care suferă de o formă simptomatică a drepanocitozei. (vezi pct. 5.1).

4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul cu Siklos trebuie inițiat de un medic cu experiență în tratarea pacienților cu drepanocitoză.

Doze

Adulți, adolescenți și copii cu vârsta mai mare de 2 ani

Doza se bazează pe greutatea corporală a pacientului (g.c.).

Doza inițială de hidroxycarbamidă este de 15 mg/kg, iar doza uzuală este cuprinsă între 15 și 30 mg/kg și zi.

Doza de Siklos trebuie menținută atâta timp cât pacientul răspunde la tratament, fie sub aspectul clinic fie sub cel hematologic (de exemplu, creșterea hemoglobinei F (HbF), volumul corpuscular mediu (VCM), scăderea numărului de neutrofile).

În cazul lipsei de răspuns (reapariția crizelor sau lipsa scăderii frecvenței acestora), doza zilnică poate fi crescută în trepte de câte 2,5 până la 5 mg/kg și zi, utilizând concentrația cea mai adecvată.

În situații excepționale, poate fi justificată administrarea unei doze maxime de 35 mg/kg și zi, în condițiile unei monitorizări hematologice atente (vezi pct. 4.4).

Dacă pacientul nu răspunde la doza maximă de hidroxycarbamidă (35 mg/kg și zi) administrată timp de trei până la șase luni, poate fi avută în vedere întreruperea permanentă a tratamentului cu Siklos.

Dacă numărul elementelor figurate sanguine se află la valori toxice, administrarea Siklos trebuie întreruptă temporar, permițând refacerea numărului de elemente figurate sanguine. De obicei, această refacere hematologică apare în decurs de două săptămâni. Apoi, tratamentul poate fi reluat cu o doză scăzută. După aceea, doza de Siklos poate fi crescută din nou, sub o atentă monitorizare hematologică. O doză care determină toxicitate hematologică nu trebuie administrată mai mult de două ori.

Intervalul de toxicitate poate fi caracterizat prin următoarele rezultate ale testelor de sânge:

Neutrofile	< 1500/mm ³
Trombocite	< 80000/mm ³
Hemoglobină	< 4,5 g/dl
Reticulocite	< 80000/mm ³ în cazul în care concentrația hemoglobinei < 9 g/dl

Datele pe termen lung cu privire la utilizarea continuă a hidroxycarbamidei la pacienții cu drepanocitoză sunt disponibile pentru copii și adolescenți, cu o perioadă de urmărire de 12 ani la copii și adolescenți și de peste 13 ani la adulți. În prezent, nu se cunoaște care trebuie să fie durata tratamentului cu Siklos. Durata tratamentului este responsabilitatea medicului care îl prescrie și trebuie să se bazeze pe starea clinică și statusul hematologic al fiecărui pacient.

Grupe speciale de pacienți

Copii cu vârsta mai mică de 2 ani

Siguranța și eficacitatea hidroxycarbamidei la copii, de la naștere până la 2 ani, nu au fost încă stabilite. Datele limitate sugerează că 20 mg/kg /zi au redus episoadele dureroase și au fost sigure la copiii cu vârsta sub 2 ani, dar siguranța tratamentului pe termen lung rămâne de stabilit. Prin urmare, nu se poate face nicio recomandare privind dozele.

Insuficiență renală

Întrucât excreția renală reprezintă principala cale de eliminare, la pacienții cu insuficiență renală trebuie să se ia în considerare reducerea dozei de Siklos. La pacienții cu un clearance al creatininei ≤ 60 ml/min, doza inițială de Siklos trebuie scăzută cu 50%. La acești pacienți se recomandă monitorizarea atentă a parametrilor sanguini. Siklos nu trebuie administrat pacienților cu insuficiență renală severă (clearance-ul creatininei < 30 ml/min) (vezi pct. 4.3, 4.4 și 5.2).

Insuficiență hepatică

Nu există date care să susțină specific ajustarea dozelor la pacienții cu insuficiență hepatică. La acești pacienți se recomandă monitorizarea atentă a parametrilor sanguini. Din motive de siguranță, Siklos este contraindicat la pacienții cu insuficiență hepatică severă (vezi pct. 4.3 și 4.4).

Mod de administrare

Pentru dozele prescrise individuale, comprimatul sau jumătatea sau sfertul de comprimat trebuie luat o dată pe zi, de preferință dimineața înainte micului dejun, când este necesar, cu un pahar cu apă sau cu o cantitate foarte mică de alimente.

Pentru pacienții care nu pot înghiți comprimatele, acestea pot fi dezintegrate cu o cantitate mică de apă într-o linguriță, **imediat înaintea administrării**. Adăugarea unei picături de sirop sau amestecul cu alimente pot masca gustul amar posibil.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți.
Insuficiență hepatică severă (clasa C pe scala Child-Pugh).

Insuficiență renală severă (clearance-ul creatininei < 30 ml/min).

Atingerea unor valori toxice de supresie medulară, conform descrierii de la pct. 4.2.

Alăptarea (vezi pct. 4.6).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Supresia măduvei osoase

Tratamentul cu Siklos necesită o supraveghere clinică atentă. Statusul hematologic, precum și funcțiile renală și hepatică, trebuie evaluate înainte de începerea tratamentului, precum și pe durata acestuia, în mod repetat. În timpul tratamentului cu Siklos, numărul elementelor figurate sanguine trebuie monitorizat o dată pe lună în perioada de inițiere a tratamentului (mai exact, în primele două luni), precum și în cazul în care doza zilnică de hidroxycarbamidă este de până la 35 mg/kg. Pacienții care sunt stabili la doze mai mici trebuie monitorizați la fiecare 2 luni.

În cazul în care se constată o deprimare marcată a funcției măduvei osoase, tratamentul cu Siklos trebuie întrerupt. În general, neutropenia reprezintă prima și cea mai frecventă manifestare a supresiei hematologice. Trombocitopenia și anemia apar mai puțin frecvent și rareori se manifestă fără să fie precedate de neutropenie. De obicei, refacerea din starea de deprimare medulară este rapidă după întreruperea tratamentului. Tratamentul cu Siklos poate fi reluat apoi cu o doză ușor scăzută (vezi pct. 4.2).

Insuficiență renală și hepatică

Siklos trebuie utilizat cu prudență la pacienții cu insuficiență renală ușoară până la moderată (vezi pct. 4.2).

Deoarece nu există date suficiente la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară până la moderată, Siklos trebuie utilizat cu prudență (vezi pct. 4.2).

Ulcer ale membrelor inferioare și toxicități vasculitice cutanate

Siklos trebuie utilizat cu prudență la pacienții cu ulcer al membrului inferior. Ulcerele membrelor inferioare reprezintă o complicație frecventă a drepanocitozei, dar au fost raportate și la pacienții tratați cu hidroxycarbamidă. La pacienții cu tulburări mieloproliferative, pe durata tratamentului cu hidroxycarbamidă, au apărut toxicități vasculitice cutanate, inclusiv ulceratii vasculitice și gangrenă. Aceste toxicități vasculitice au fost raportate cel mai adesea la pacienți care au efectuat sau efectuează în prezent tratament cu interferon. Datorită potențialelor efecte clinice severe ale ulcerelor cutanate de origine vasculitică, raportate la pacienții cu boală mieloproliferativă, în cazul apariției de ulceratii cutanate de origine vasculitică se recomandă întreruperea tratamentului cu hidroxycarbamidă și/sau scăderea dozei. Rareori, ulcerele sunt determinate de vasculita leucocitoclastică.

Macrocitoză

Hidroxycarbamida determină macrocitoză, care poate masca dezvoltarea accidentală a unui deficit de acid folic sau de vitamină B₁₂. Se recomandă administrarea profilactică de acid folic.

Cancerigenitate

Hidroxycarbamida este, fără îndoială, genotoxică în cadrul unei game largi de sisteme de testare. Se presupune că hidroxycarbamida este carcinogenă pentru mai multe specii. La pacienții care au primit tratament cu hidroxycarbamidă pe termen lung pentru boli mieloproliferative, au fost raportate cazuri de leucemie secundară. Nu se cunoaște dacă acest efect leucemogen se datorează hidroxycarbamidei sau este asociat afecțiunii preexistente a pacientului. De asemenea, la pacienții care au primit tratament cu hidroxycarbamidă pe termen lung, s-a raportat apariția cancerului cutanat.

Administrare în condiții de siguranță și monitorizare

Pacienții și/sau părinții sau tutorele legal trebuie să fie capabili să urmeze indicațiile cu privire la administrarea acestui medicament, precum și la activitățile de monitorizare și îngrijire.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Nu s-au efectuat studii specifice de interacțiune cu hidroxycarbamida.

La pacienții infectați cu HIV, care au primit hidroxycarbamidă în asociere cu medicamente antiretrovirale de primă generație, în special didanozină plus stavudină, s-au raportat pancreatită potențial letală și hepatotoxicitate, precum și neuropatie periferică severă. Pacienții tratați cu hidroxycarbamidă în asociere cu didanozină, stavudină și indinavir au prezentat o scădere mediană a numărului celulelor CD4 de aproximativ 100/mm³.

Utilizarea concomitentă a hidroxycarbamidei cu alte medicamente imunosupresoare sau cu radioterapie poate accentua supresia medulară, tulburările gastro-intestinale sau mucozita. Un eritem determinat de radioterapie poate fi agravat de hidroxycarbamidă.

Utilizarea concomitentă a hidroxycarbamidei cu un vaccin cu virus viu poate potența replicarea virusului vaccinal și/sau poate crește reacțiile adverse determinate de acesta, deoarece mecanismele normale de apărare pot fi suprimate de către hidroxycarbamidă. Vaccinarea cu vaccin cu virus viu a unui pacient care ia hidroxycarbamidă poate determina infecții grave. În general, răspunsul anticorpilor al pacienților la vaccin poate fi scăzut. Tratamentul cu Siklos și imunizarea concomitentă cu un vaccin cu virus viu, trebuie efectuate numai în cazul în care beneficiile depășesc în mod evident potențiale riscuri.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Femei aflate la vârsta fertilă/Metode de contracepție la bărbați și femei

Femeile aflate la vârsta fertilă și cărora li se administrează hidroxycarbamidă trebuie sfătuite să evite să rămână gravide și să informeze imediat medicul dacă acest lucru se întâmplă.

La femeile aflate la vârsta fertilă se recomandă cu insistență utilizarea unei metode eficiente de contracepție.

În cazul în care este posibil, pacientele (bărbați și femei) care urmează tratament cu hidroxycarbamidă și care doresc să conceapă un copil trebuie să oprească tratamentul cu 3-6 luni înainte de sarcină.

Evaluarea raportului risc-beneficiu trebuie efectuată individual, luând în considerare riscul tratamentului cu hidroxycarbamidă vizavi de trecerea la un program de transfuzii sanguine.

Sarcina

Studiile la animale au evidențiat efecte toxice asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3). Pacientele care urmează tratament cu hidroxycarbamidă trebuie atenționate asupra riscurilor pentru făt.

Datele provenite din utilizarea hidroxycarbamidei la femeile gravide sunt limitate. Siklos nu este recomandat în timpul sarcinii.

Pacienta trebuie instruită să contacteze imediat un medic în caz de suspiciune de sarcină.

Alăptarea

Hidroxycarbamida se excretă în laptele uman. Datorită potențialului de reacții adverse severe la copii, alăptarea trebuie întreruptă înainte de a lua Siklos.

Fertilitatea

Fertilitatea la bărbați poate fi afectată de tratament. Au fost observate la bărbați cazuri foarte frecvente de oligospermie sau azoospermie reversibile, deși aceste tulburări sunt, de asemenea, asociate bolii preexistente. S-a observat afectarea fertilității la șobolani masculini (vezi pct. 5.3).

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Siklos are influență mică asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Pacienții trebuie atenționați să nu conducă vehicule și să nu folosească utilaje dacă prezintă amețeală în timpul tratamentului cu Siklos.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Profilul de siguranță al hidroxycarbamidei în drepanocitoză a fost stabilit în urma studiilor clinice și confirmat cu studii de cohortă pe termen lung care au inclus până la 1 903 pacienți adulți și copii cu vârsta peste 2 ani.

Reacția adversă cea mai frecvent raportată este supresia medulară, având neutropenia cea mai frecventă manifestare. Deprimarea măduvei osoase reprezintă efectul toxic care limitează creșterea dozei de hidroxycarbamidă. Atunci când doza maximă tolerată nu este atinsă, apar episoade tranzitorii de mielotoxicitate, de obicei la mai puțin de 10% dintre pacienți, în timp ce în condițiile administrării dozei maxime tolerate, mai mult de 50% dintre pacienți pot prezenta episoade reversibile de supresie medulară. Aceste reacții adverse pot fi anticipate pe baza caracteristicilor farmacologice ale hidroxycarbamidei. Creșterea treptată a dozei poate ajuta la diminuarea acestor efecte (vezi pct. 4.2).

Datele clinice obținute de la pacienții cu drepanocitoză nu au indicat semne ale unor reacții adverse ale hidroxycarbamidei asupra funcțiilor hepatice și renale.

Rezumat tabelar al reacțiilor adverse

Reacțiile adverse considerate ca fiind cel puțin posibil legate de tratament sunt prezentate mai jos, pe aparate, sisteme și organe, precum și în funcție de frecvența absolută de apariție. Frecvențele sunt definite ca foarte frecvente ($\geq 1/10$); frecvente ($> 1/100$, $< 1/10$); mai puțin frecvente ($> 1/1\ 000$, $< 1/100$); rare ($> 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$); foarte rare ($< 1/10\ 000$), cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile). În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității :

<i>Tumori benigne, maligne și nespecificate</i>	
Cu frecvență necunoscută:	Leucemie și, la pacienții vârstnici, cancere cutanate
<i>Tulburări hematologice și limfatic:</i>	
Foarte frecvente:	Deprimarea măduvei osoase ¹ incluzând neutropenie (< 1,5 x 10 ⁹ /l), reticulocitopenie (< 80 x 10 ⁹ /l), macrocitoză ²
Frecvente:	Trombocitopenie (< 80 x 10 ⁹ /l), anemie (hemoglobina < 4,5 g/dl) ³
<i>Tulburări ale sistemului nervos:</i>	
Frecvente:	Cefalee
Mai puțin frecvente:	Amețeală
<i>Tulburări vasculare:</i>	
Cu frecvență necunoscută:	Hemoragie
<i>Tulburări gastro-intestinale:</i>	
Mai puțin frecvente:	Greață
Cu frecvență necunoscută:	Tulburări gastro-intestinale, vărsături, ulcer gastro-intestinal, hipomagneziemie severă
<i>Tulburări hepatobiliare:</i>	
Rare:	Valori crescute ale enzimelor hepatice
<i>Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat:</i>	
Frecvente	Reacții cutanate (de exemplu, pigmentare orală, unghială și cutanată) și mucozită orală.
Mai puțin frecvente:	Erupții cutanate tranzitorii, melanonichie, alopecie
Rare:	Ulcere de membru inferior
Frecvență foarte rară :	Lupus eritematos sistemic și cutanat
Cu frecvență necunoscută:	Xeroză
<i>Tulburări ale aparatului genital și sâmului:</i>	
Foarte frecvente :	Oligospermie, azoospermie ⁴
Cu frecvență necunoscută:	Amenoree
<i>Tulburări generale și la nivelul locului de administrare:</i>	
Cu frecvență necunoscută:	Febră
<i>Investigații diagnostice:</i>	
Cu frecvență necunoscută:	Creștere în greutate ⁵

¹ Refacerea hematologică apare, de obicei, în decurs de două săptămâni de la întreruperea tratamentului cu hidroxycarbamidă.

² Macrocitoza determinată de hidroxycarbamidă nu depinde de vitamina B₁₂ sau de acidul folic.

³ În principal, datorită infecției cu Parvovirus sau sechestrării splenice sau hepatice, insuficienței renale.

⁴ Oligospermia și azoospermia sunt, în general, reversibile, dar trebuie luate în considerare în cazul în care se dorește paternitate (vezi pct. 5.3). Aceste tulburări sunt, de asemenea, asociate afecțiunii preexistente.

⁵ Poate fi un efect al îmbunătățirii stării generale.

Copii și adolescenți

Frecvența, tipul și severitatea reacțiilor adverse la copii sunt, în general, asemănătoare celor observate la adulți. Datele obținute ulterior punerii pe piață dintr-un studiu observațional realizat cu Siklos (Escort HU) la un grup mare de pacienți (n=1 906) cu siclemie au demonstrat că pacienții cu vârsta cuprinsă între 2 și 10 ani au prezentat un risc mai mare de neutropenie și un risc mai mic de xerodermie, alopecie, cefalee și anemie. Pacienții cu vârsta cuprinsă între 10 și 18 ani au prezentat un risc mai mic de xerodermie, ulcerații cutanate, alopecie, creștere în greutate și anemie, comparativ cu pacienții adulți.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului național de raportare**, așa cum este menționat în **Anexa V**.

4.9 Supradozaj

Toxicitatea cutaneo-mucoasă acută a fost raportată la pacienții care au primit hidroxycarbamidă în doze de câteva ori mai mari decât cele terapeutice. Au fost observate dureri, eritem violaceu, edem al palmelor și plantelor urmat de descumarea mâinilor și picioarelor, hiperpigmentare cutanată generalizată severă și stomatită.

La pacienții cu drepanocitoză, depresia severă a măduvei osoase a fost raportată în cazuri izolate de supradozaj cu hidroxycarbamidă între 2 și 10 ori mai mare decât doza prescrisă (până la de 8,57 de ori mai mult decât doza maximă recomandată de 35 mg/kg și zi). Se recomandă monitorizarea numărului de elemente figurate sanguine timp de câteva săptămâni după supradozaj, întrucât refacerea ar putea fi întârziată.

Tratamentul supradozajului constă în lavaj gastric, urmat de tratament simptomatic și monitorizarea funcției măduvei osoase.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Medicamente antineoplazice, alte medicamente antineoplazice, cod ATC: L01XX05.

Mecanism de acțiune

Toate mecanismele de acțiune ale hidroxycarbamidei nu sunt pe deplin cunoscute. Unul dintre mecanismele de acțiune este creșterea concentrațiilor hemoglobinei fetale (HbF) la pacienții cu drepanocitoză. HbF interferează cu polimerizarea HbS, întârziind astfel instalarea aspectului falciform al eritrocitului și, la rândul său, scade ocluzia vasculară și hemoliza. În toate studiile clinice, după utilizarea de hidroxycarbamidă a existat o creștere semnificativă a valorii HbF față de valorile inițiale. Creșterea HbF determină și o creștere a supraviețuirii eritrocitelor și a valorii totale a hemoglobinei, reducând astfel anemia la acești pacienți.

Hidroxycarbamida s-a dovedit a fi asociată cu generarea de oxid nitric, ceea ce sugerează faptul că oxidul nitric stimulează sinteza guanozin-monofosfatazei ciclice (cGMP), care apoi activează o proteinkinază și crește sinteza de HbF. Alte efecte farmacologice cunoscute ale hidroxycarbamidei, care pot contribui la efectele sale benefice asupra drepanocitozei, includ scăderea numărului de neutrofile, creșterea conținutului de apă al celulelor roșii sangvine, creșterea deformabilității eritrocitelor „în seceră” și modificarea adeziunii eritrocitelor la endoteliu.

În plus, hidroxycarbamida determină o inhibare imediată a sintezei de ADN, acționând ca inhibitor de ribonucleotid-reductază, fără a influența sinteza de acid ribonucleic sau de proteine.

Efecte farmacodinamice

În afară de o corelare inconstantă între reducerea frecvenței crizelor și creșterea HbF, efectul citoreductiv al hidroxycarbamidei, în special scăderea neutrofilelor, a fost factorul care a prezentat cea mai puternică corelare cu reducerea frecvenței crizelor.

Eficacitate și siguranță clinică

În aproape toate studiile clinice efectuate la pacienți cu drepanocitoză, hidroxycarbamida a redus frecvența episoadelor vaso-ocluzive cu 40% până la 80%, la copii și adulți. Aceeași scădere a fost observată la numărul de internări în spital și de zile de spitalizare la grupurile tratate. În câteva studii, frecvența anuală a manifestărilor sindromului toracic acut a fost, de asemenea, redusă cu 25 până la 68% în timpul administrării de hidroxycarbamidă. Sindromul toracic acut reprezintă o complicație frecventă, cu risc letal, a drepanocitozei, fiind caracterizat prin dureri toracice sau febră sau dispnee, cu infiltrat toracic recent, evidențiat pe radiografia pulmonară.

S-a demonstrat un beneficiu clinic susținut la pacienții care continuă tratamentul cu hidroxycarbamidă timp de peste 8 ani.

La 1 906 pacienți incluși în studiul de cohortă ESCORT HU, după douăsprezece și după douăzeci și patru de luni de tratament cu hidroxycarbamidă și comparativ cu valorile inițiale, s-a observat o creștere semnificativă a valorii Hb (+1,4 g/dl și 1,5 g/dl) și a procentului de HbF (+14,65% și 15%). În paralel, după un an de tratament s-a înregistrat o reducere semnificativă a numărului de crize dureroase cu durată >48 ore (-40% la copii și -50% la adulți), de episoade de STA (-68% la copii și -57% la adulți), și a spitalizărilor (-44% la copii și -45% la adulți), iar procentul de pacienți care necesită transfuzie de sânge a scăzut cu 50%. Profilul de siguranță al hidroxycarbamidei la adulți și la copii observat în cadrul ESCORT-HU a fost în concordanță cu datele publicate anterior, fără riscuri noi (Montalembert 2021).

Copii și adolescenți

În studiul NOHARM (Opoka 2017), copiii cu vârsta medie de 2,2 ani (între 1 și 3,99 ani) au fost randomizați fie la hidroxycarbamidă (n=104), fie la placebo (n=104). Tratamentul a fost administrat o dată pe zi, în doză de 20±2,5 mg/kg, timp de 12 luni. Un rezultat clinic complex legat de drepanocitoză (criză vaso-ocluzivă dureroasă, dactilită, sindrom toracic acut, sechestrare splenică sau transfuzie de sânge) a fost mai puțin frecvent la pacienții tratați cu hidroxiuree (45%), decât la cei la care s-a administrat placebo (69%, p=0,001). În ceea ce privește riscul crescut de infecție la copiii cu neutropenie indusă de medicamente, acesta a fost rar în studiul NOHARM și nu a fost diferit în grupul de tratament cu hidroxiuree, față de grupul cu administrare de placebo.

La sfârșitul studiului NOHARM, copiii au fost înscriși în studiul de extensie NOHARM (John 2020) și au fost repartizați aleatoriu, într-un raport de 1:1, fie pentru a li se administra hidroxycarbamidă la o doză standard fixă (medie [±DS], 20±5 mg per kilogram pe zi), fie pentru a li se crește doza de hidroxycarbamidă până la doza maximă tolerată. Au fost randomizați 187 de copii: 94 (vârsta 4,6±1,0) în grupul cu doză fixă (19,2±1,8 mg /kg/zi) și 93 (vârsta 4,8± 0,9) în grupul cu doză crescută (29,5±3,6 mg/kg/zi). După 18 luni, s-a constatat o creștere a valorii Hb (+0,3 g/dl) și a procentului de HbF (+8%) în grupul cu doză crescută.

Evenimentele adverse clinice de orice grad au fost mai frecvente în grupul cu doză fixă, incluzând toate evenimentele legate de drepanocitoză (245 versus 105) și evenimentele specifice: criză vaso-ocluzivă dureroasă (200 versus 86) și sindromul toracic acut sau pneumonia (30 vs. 8). Numărul intervențiilor medicale cheie a fost, de asemenea, mai mic în grupul cu doză crescută, decât în grupul cu doză fixă, atât pentru transfuzii (34 versus 116) cât și pentru spitalizări (19 versus 90).

În studiul randomizat controlat Baby Hug, efectuat la sugarii cu SS/Sb0 în vârstă de 9-23 luni tratați cu hidroxycarbamidă (N=96), a fost raportată o scădere a episoadelor de durere (-52%, 177 evenimente versus 375), dactilită (-80%, 24 versus 123), sindrom toracic acut (8 versus 27) și de spitalizări (-28%, 232 versus 324) comparativ cu cei la care s-a administrat placebo (n=97). La 25 de pacienți tratați timp de 1 an în studiul necontrolat ESCORT HU, pe parcursul unui an, comparativ cu 1 an înainte de înscriere (n=25), a fost observată reducerea crizelor vaso-ocluzive cu -42% și a spitalizărilor cu -55%. Raportul beneficiu risc la această populație și siguranța pe termen lung rămân să fie stabilite.

În cohorta necontrolată ESCORT HU, un subgrup de 27 de pacienți copii și adolescenți cu anemie cronică severă, tratați cu Siklos timp de 12 luni, au avut valori inițiale ale hemoglobinei mai mici de 7 g/dl. Dintre aceștia, doar 6 pacienți (22%) au prezentat valori mai mici de 7 g/dl în Luna 12. Deși a existat o majoritate de pacienți (56%) care au prezentat o modificare a valorilor inițiale mai mare sau egală cu 1 g/dl, din cauza faptului că o parte importantă din date lipsește, nu a putut fi exclus potențialul de regresie către medie și cel al unui efect al transfuziei, iar din acest studiu necontrolat nu se pot formula concluzii ferme privind eficacitatea.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

După administrarea orală a 20 mg hidroxycarbamidă/kg, s-a observat o absorbție rapidă, cu o concentrație plasmatică maximă de aproximativ 30 mg/l, care apare după 0,75 și 1,2 ore la pacienții cu drepanocitoză, copii, respectiv adulți.

Expunerea totală pe o perioadă de până la 24 ore după administrarea dozei este de 124 mg.ora/l la copii și adolescenți și de 135 mg.ora/l la adulți.

Conform evaluărilor făcute în alte indicații decât drepanocitoza, biodisponibilitatea după administrarea orală a hidroxycarbamidei este aproape completă.

Distribuție

Hidroxycarbamida se distribuie rapid în întregul organism, trece în lichidul cefalorahidian, se regăsește în lichidul peritoneal și în lichidul de ascită și se concentrează în leucocite și eritrocite. Volumul de distribuție estimat al hidroxycarbamidei este aproximativ egal cu cantitatea totală de apă din organism. Volumul de distribuție la starea de echilibru, ajustat în funcție de biodisponibilitate, este de 0,57 l/kg la pacienții cu drepanocitoză (ajungând la valori de aproximativ 72 și 90 l la copii, respectiv la adulți). Gradul de legare de proteine al hidroxycarbamidei nu este cunoscut.

Metabolizare

Căile de metabolizare, precum și metaboliții, nu sunt pe deplin definite. Urea este un metabolit al hidroxycarbamidei.

Hidroxycarbamida la 30, 100 și 300 μM nu este metabolizată *in vitro* de către citocromul P450 al microzomilor hepatici umani. La concentrații situate între 10 și 300 μM , hidroxycarbamida nu stimulează activitatea *in vitro* de tip ATP-ază a glicoproteinei P umane recombinantă (GPP), ceea ce indică faptul că hidroxycarbamida nu este un substrat al GPP. Prin urmare, nu este de așteptat nici o interacțiune în cazul administrării concomitente a substanțelor care reprezintă substraturi ale citocromului P450 sau ale glicoproteinei P.

Eliminare

În cadrul unui studiu după doze repetate, la pacienți adulți cu drepanocitoză, aproximativ 60% din doza de hidroxycarbamidă a fost detectată în urină, la starea de echilibru. La adulți, valoarea totală a clearance-ului, ajustată în funcție de biodisponibilitate, a fost de 9,89 l/oră (0,16 l/oră și kg), din care 5,64 și 4,25 l/oră prin clearance renal, respectiv non-renal. Valoarea respectivă pentru clearance-ul total la copii a fost de 7,25 l/oră (0,20 l/oră și kg), din care 2,91 și 4,34 l/oră pe cale renală, respectiv non-renală.

La pacienții adulți cu drepanocitoză, excreția urinară medie cumulată a hidroxycarbamidei a fost de 62% din doza administrată după 8 ore, atingând astfel valori mai mari decât în cazul pacienților cu cancer (35 – 40%). La pacienții cu drepanocitoză, eliminarea hidroxycarbamidei s-a făcut cu un timp de înjumătățire plasmatică de aproximativ șase până la șapte ore, ceea ce reprezintă o perioadă mai lungă decât cea raportată în alte indicații.

Vârșnici, sex, rasă

Nu sunt disponibile date cu privire la diferențele farmacocinetice determinate de vârstă (cu excepția pacienților pediatrici), sex sau rasă.

Copii și adolescenți

La copii, adolescenți și adulți cu drepanocitoză, expunerea sistemică la hidroxycarbamidă la starea de echilibru a fost similară, conform valorii medii a ariei de sub curba concentrațiilor plasmatică în funcție de timp. Concentrațiile plasmatică maxime și volumul aparent de distribuție legat de greutatea corporală au fost comparabile între grupele de vârstă. Timpul până la atingerea concentrației plasmatică maxime și procentul dozei excretate în urină au fost mai mari la copii comparativ cu adulții. La copii și adolescenți, timpul de înjumătățire plasmatică a fost puțin mai mare, iar valoarea clearance-ului total legat de greutatea corporală, ușor mai mare decât la pacienții adulți (vezi pct. 4.2).

Insuficiență renală

Întrucât excreția renală reprezintă o cale de eliminare, trebuie avută în vedere scăderea dozei de Siklos la pacienții cu insuficiență renală. Influența funcției renale asupra parametrilor farmacocinetici ai hidroxycarbamidei a fost evaluată în cadrul unui studiu deschis, cu doză unică, la pacienți adulți cu drepanocitoză (Yan JH et al, 2005). Pacienții cu funcție renală normală (clearance-ul creatininei ClCr

> 80 ml/min), insuficiență renală ușoară (ClCr 60 – 80 ml/min), moderată (ClCr 30 - <60 ml/min) sau severă (<30 ml/min) au primit hidroxycarbamidă sub forma unei doze unice de 15 mg/kg, utilizând capsule de 200 mg, 300 mg sau 400 mg. La pacienții cu ClCr mai mic de 60 ml/min sau la pacienții cu insuficiență renală în stadiu terminal, expunerea medie la hidroxycarbamidă a fost cu aproximativ 64% mai mare decât la pacienții cu funcție renală normală.

Conform evaluării efectuate într-un studiu ulterior, la pacienții cu ClCr < 60 ml/min aria de sub curba concentrației plasmatică în funcție de timp a fost cu aproximativ 51% mai mare decât la pacienții cu ClCr ≥ 60 ml/min, ceea ce sugerează faptul că o reducere cu 50% a dozei de hidroxycarbamidă ar putea fi o măsură adecvată, în cazul pacienților cu ClCr ≤ 60 ml/min. Hemodializa a redus expunerea la hidroxycarbamidă cu 33% (vezi pct. 4.2 și 4.4).

La acești pacienți se recomandă monitorizarea atentă a parametrilor sanguini.

Insuficiență hepatică

Nu există date care să susțină specific ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică, dar, din considerente de siguranță, Siklos este contraindicat la pacienții cu insuficiență hepatică severă (vezi pct. 4.3). La pacienții cu insuficiență hepatică se recomandă monitorizarea atentă a parametrilor sanguini.

5.3 Date preclinice de siguranță

În studiile non-clinice de toxicitate, efectele cele mai frecvent observate au inclus deprimarea măduvei osoase, atrofia limfoidă și modificările degenerative ale epitelului intestinului subțire și gros. La unele specii, s-au observat efecte cardiovasculare și modificări hematologice. De asemenea, la șobolani s-a observat atrofie testiculară cu scăderea spermatogenezei, în timp ce la câini s-a observat oprirea reversibilă a spermatogenezei.

Hidroxycarbamida este, fără îndoială, genotoxică în cadrul unei game largi de sisteme de testare. Nu au fost efectuate studii convenționale pe termen lung pentru a evalua potențialul carcinogen al hidroxycarbamidei. Cu toate acestea, se presupune că hidroxycarbamida este carcinogenă pentru mai multe specii.

Hidroxycarbamida traversează bariera fetoplacentară și s-a demonstrat că are un puternic efect teratogen și embriotoxic pe o gamă largă de modele animale, la doza terapeutică pentru om sau la valori mai mici decât această doză. Efectul teratogen s-a caracterizat prin osificarea parțială a oaselor craniului, absența foselor oftalmice, hidrocefalie, sternum bifidum, lipsa unor vertebre lombare. Efectul embriotoxic a fost caracterizat prin scăderea viabilității fetale, reducerea dimensiunilor nou-născuților vii și întârzieri în dezvoltare.

Hidroxycarbamida, administrată la șobolani masculi în doza de 60 mg/kg și zi (aproximativ dublul dozei maxime recomandate la om) a determinat atrofie testiculară, scăderea spermatogenezei și reducerea semnificativă a capacității subiecților de a fecunda femelele.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Stearil fumarat de sodiu
Celuloză microcristalină silicată
Copolimer bazic butilat-metacrilat

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani.

În folosință

Comprimatele divizate neutilizate trebuie reintroduse în flacon și trebuie utilizate în decurs de trei luni.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la temperaturi sub 30°C.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Flacon din polietilenă de înaltă densitate (HDPE), cu sistem de închidere din polipropilenă, securizat pentru copii, prevăzut cu unitate de desicare.

Siklos 100 mg comprimat filmat

Mărimile de ambalaj 60, 90 sau 120 comprimate.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

Siklos 1 000 mg comprimat filmat

Mărimile de ambalaj: 30 comprimate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Siklos este un medicament care trebuie manipulat cu grijă. Persoanele care nu iau Siklos, în special femeile gravide, trebuie să evite contactul cu hidroxycarbamida.

Orice persoană care manipulează Siklos trebuie să se spele pe mâini, înainte și după contactul cu comprimatele.

Orice produs neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

În cazul în care doza prescrisă necesită divizarea comprimatului în jumătăți sau sferturi, acest lucru trebuie făcut la distanță de alimente. Eventuala pulbere degajată prin divizarea comprimatului trebuie ștersă cu un prosop de unică folosință, umezit, care trebuie apoi aruncat.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Siklos 100 mg comprimat filmat

EU/1/07/397/002

EU/1/07/397/003

EU/1/07/397/004

Siklos 1 000 mg comprimat filmat

EU/1/07/397/001

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 29/06/2007

Data ultimei reînnoiri a autorizației: 24/04/2017

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Europene a Medicamentului: <http://www.ema.europa.eu>.