



RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Siklos 100 mg compresse rivestite con film.
Siklos 1000 mg compresse rivestite con film.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Siklos 100 mg compresse rivestite con film

Ciascuna compressa contiene 100 mg di idrossicarbamide.

Siklos 1000 mg compresse rivestite con film

Ciascuna compressa contiene 1000 mg di idrossicarbamide.
Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film (compressa).

Siklos 100 mg compresse rivestite 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 1000 mg compresse rivestite 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 della compressa, è impressa la lettera "T" su ciascun quarto.

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 dell'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. mentre 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 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).

Nel caso che un paziente non risponda nemmeno alla dose massima di idrossicarbamide (35 mg/kg p.c./die) somministrato per un arco temporale da 3 a 6 mesi, si deve considerare la 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 ridotta. La dose di Siklos potrà 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	< 2.000 /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 curante e dev'essere determinata in base allo status clinico ed ematologico del singolo paziente.

Popolazioni speciali

Bambini di età inferiore a 2 anni

A causa della rarità di dati a lungo termine sul trattamento con idrossicarbamide in bambini di età inferiore a 2 anni, i regimi di dose non sono stati stabiliti, e pertanto per questa classe di pazienti il trattamento con idrossicarbamide non è raccomandato.

Insufficienza 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 insufficienza 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 insufficienza renale grave (clearance della creatinina < 30 ml/min) (vedere paragrafi 4.3, 4.4 e 5.2).

Insufficienza epatica

Non esistono dati a sostegno di particolari aggiustamenti della dose nei pazienti con insufficienza 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 grave insufficienza epatica (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

Modo di somministrazione

In base alla dose individuale, la compressa o la metà o il quarto della compressa devono essere assunti una volta al giorno, preferibilmente la mattina prima di colazione e 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 da tè. 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.

Insufficienza epatica severa (classificazione Child-Pugh C).

Insufficienza renale severa (clearance della creatinina < 30ml/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

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 ogni 2 settimane 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 una 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 leggermente più bassa (vedere paragrafo 4.2).

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

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

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.

Si raccomanda un controllo continuo della crescita dei bambini e adolescenti trattati con il medicinale.

L'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.

L'idrossicarbamide è inequivocabilmente genotossico in un'ampia gamma di test. Si presume che l'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 dall'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. 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, 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.

L'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/Contracezione 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

Nella specie umana, in un'analisi retrospettiva su un gruppo di 123 pazienti adulti trattati con idrossicarbamide, sono state segnalate 23 gravidanze in 15 donne trattate con idrossicarbamide e nelle partner di 3 uomini trattati con questo medicinale. La maggior parte di queste (61%) ha avuto un esito normale per quanto riguarda il termine della gravidanza ed il parto. Negli altri casi di cui si conosce l'evoluzione, la gravidanza era stata interrotta per volontà della paziente o dietro consiglio del medico. Quindi i dati su un numero limitato di gravidanze esposte indicano assenza di eventi avversi del medicinale sulla gravidanza o sulla salute del feto/neonato.

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

A causa della scarsità di dati disponibili, in caso di gravidanza esposta ad idrossicarbamide di pazienti donne in gravidanza o partner in gravidanza di pazienti uomini trattati con idrossicarbamide, dev'essere preso in considerazione un attento follow-up attraverso adeguati esami clinici, biologici ed ultrasonografici.

Allattamento

L'idrossicarbamide viene eliminato 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 azoospermia negli esseri umani, sebbene tali disturbi siano anche associati alla malattia di base. Fertilità compromessa è stata osservata in ratti maschi (vedere paragrafi 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 Siklos.

4.8 Effetti indesiderati

Sintesi del profilo di sicurezza

La sicurezza dell'idrossicarbamide è stata esaminata retrospettivamente in 123 pazienti adulti oltre i 13 anni ed in 352 bambini di oltre 2 anni e adolescenti fino a 12 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 l'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 dell'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 dell'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 ($\geq 1/1000, < 1/100$); Rare ($\geq 1/10.000, < 1/1000$); 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>Infezioni ed infestazioni</i>	
Non nota:	Infezione da Parvovirus B19
<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 ($< 2,0 \times 10^9/L$), reticolocitopenia ($< 80 \times 10^9/L$), macrocitosi ²
Comuni:	Trombocitopenia ($< 80 \times 10^9/L$), anemia (emoglobina $< 4,5 \text{ g/dl}$) ³
<i>Patologie del sistema nervoso:</i>	
Comuni:	Cefalea
Non comuni:	Capogiri
<i>Patologie vascolari</i>	
Non nota:	Sanguinamenti
<i>Patologie gastrointestinali:</i>	
Non comuni:	Nausea
Non nota:	Disturbi gastrointestinali, vomito, ulcera gastrointestinale, ipomagnesemia di grado severo
<i>Patologie epatobiliari</i>	
Rari:	Aumentati enzimi epatici
<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
Frequenza molto rara :	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 dell'idrossicarbamide.

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

³ Principalmente dovuta ad un'infezione da Parvovirus o a sequestro splenico.

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.

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, iperpigmentazione generalizzata delle cute di grado severo e stomatite.

In pazienti con anemia falciforme, è stata segnalata neutropenia in casi isolati di dosi eccessive di idrossicarbamide (1,43 e 8,57 volte la dose massima raccomandato 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

Il meccanismo d'azione specifico dell'idrossicarbamide non è del tutto noto. Uno dei meccanismi con cui agisce l'idrossicarbamide 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. In tutti gli studi clinici dopo l'uso di idrossicarbamide è stato osservato un aumento significativo dell'HbF rispetto al valore iniziale.

Recentemente, l'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

dell'idrossicarbamide che possono contribuire ai suoi effetti benefici per l'anemia falciforme comprendono la diminuzione dei neutrofili, l'aumento del contenuto idrico degli eritrociti, 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 il calo dei neutrofili, è stato il fattore maggiormente correlato con la diminuzione del numero delle crisi.

Efficacia e sicurezza clinica

In quasi tutti gli studi clinici condotti sull'anemia falciforme, l'idrossicarbamide ha ridotto la frequenza degli episodi vaso-occlusivi nei bambini e negli adulti in misura dal 66% 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 33% anche la frequenza dei casi di sindrome acuta toracica. La sindrome toracica acuta è una complicazione frequente e pericolosa per la vita dell'anemia falciforme, 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 fino a 8 anni.

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 dell'idrossicarbamide è quasi completa come risulta dalle indicazioni per patologie diverse dall'anemia falciforme.

Distribuzione

L'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 l'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 dell'idrossicarbamide con le proteine non è nota.

Biotrasformazione

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

L'idrossicarbamide alle concentrazioni di 30, 100 e 300 μ M non viene metabolizzato *in vitro* da parte dei citocromi P450 dei microsomi epatici umani. In concentrazioni comprese tra 10 e 300 μ M, l'idrossicarbamide non stimola l'attività ATPasica *in vitro* della P-glicoproteina umana ricombinante (PGP), ad indicazione che l'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 e 4,34 l/h per via renale e non-renale rispettivamente.

Negli adulti con anemia falciforme, l'eliminazione totale media dell'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 l'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.

Bambini

nei pazienti pediatrici ed adulti con anemia falciforme l'esposizione sistemica all'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 bambini 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).

Insufficienza renale

Poiché i reni rappresentano una via d'eliminazione del medicinale, si deve considerare una diminuzione della dose di Siklos in pazienti con insufficienza 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 dell'idrossicarbamide. I pazienti con insufficienza 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 all'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 dall'idrossicarbamide del 33% (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

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

Insufficienza epatica

Non esistono dati a sostegno di una specifica guida per un aggiustamento della dose nei pazienti con insufficienza epatica, ma, per motivi di sicurezza, l'uso di Siklos non è indicato nei pazienti con grave insufficienza epatica (vedere paragrafo 4.3). Nei pazienti con insufficienza 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.

L'idrossicarbamide è inequivocabilmente genotossico in un vasto numero di test.

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

L'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.

L'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 di Siklos 1000 mg 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 dissecante.

Siklos 100 mg compresse rivestite con film

Confezioni da 60, 90 o 120 compresse.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

Siklos 1000 mg compresse rivestite 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 l'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
37 rue de Caumartin
75009 Parigi
Francia
Telefono: +33 1 72 69 01 86
Fax: +33 1 73 72 94 13
E-mail : contact@addmedica.com

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

Siklos 100 mg compresse rivestite con film

EU/1/07/397/002

EU/1/07/397/003

EU/1/07/397/004

Siklos 1000 mg compresse rivestite 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 della Agenzia Europea dei Medicinali: <http://www.ema.europa.eu/>.

Informazioni annesse al Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto Siklos

(articolo 122 comma 4 decreto legislativo 219 del 2006)

Siklos 100 mg compressa rivestita con film – uso orale – flacone HDPE- 60 compresse rivestite con film, AIC n. 045338023/E: prezzo al pubblico (IVA inclusa) € 113,88

Classe di rimborsabilità: C

Siklos 1000 mg compressa rivestita con film – uso orale – flacone HDPE- 30 compresse rivestite con film AIC n. 045338011/E: prezzo al pubblico (IVA inclusa) € 759,00

Classe di rimborsabilità: C

La classificazione ai fini della fornitura del medicinale è la seguente:
medicinale soggetto a prescrizione limitativa da rinnovare volta per volta, vendibile al pubblico su prescrizione dei centri ospedalieri o di specialisti – ematologo, internista, pediatra (RNRL)