

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 hidroxicarbamida.

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

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 hidroxicarbamida 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 hidroxicarbamida (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 ³
Plaquetas	< 80 000/mm ³
Hemoglobina	< 4,5 g/dl
Reticulocitos	< 80.000/mm ³ si la concentración de hemoglobina es < 9 g/dl

Hay datos disponibles a largo plazo sobre el uso continuado de hidroxicarbamida 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 hidroxicarbamida 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 iniciar el tratamiento 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 hidroxicarbamida 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).

Úlcera 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 hidroxicarbamida. En pacientes con trastornos mieloproliferativos tratados con hidroxicarbamida 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 hidroxicarbamida debe suspenderse y/o reducirse su dosis si se desarrollan úlceras vasculíticas cutáneas. En raras ocasiones las úlceras se deben a vasculitis leucocitoclásicas.

Macrocitosis

La hidroxicarbamida causa macrocitosis, que puede enmascarar la aparición fortuita de déficit de ácido fólico y vitamina B₁₂. Se recomienda la administración preventiva de ácido fólico.

Carcinogenicidad

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

paciente. También se ha notificado cáncer de piel en pacientes tratados con hidroxicarbamida 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 hidroxicarbamida.

En pacientes infectados por el VIH y tratados con hidroxicarbamida 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 hidroxicarbamida combinada con didanosina, estavudina e indinavir mostraron una reducción media de los linfocitos CD4 de aproximadamente 100/mm³.

El uso simultáneo de hidroxicarbamida 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 hidroxicarbamida.

El uso concomitante de hidroxicarbamida 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 hidroxicarbamida. La administración de una vacuna con virus vivos a un paciente en tratamiento con hidroxicarbamida 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 hidroxicarbamida 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 hidroxicarbamida 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 hidroxicarbamida 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 hidroxicarbamida 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 hidroxicarbamida deben ser conscientes de los riesgos para el feto.

Los datos son limitados relativos al uso de hidroxicarbamida 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 hidroxicarbamida 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 hidroxicarbamida 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 hidroxicarbamida. 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 hidroxicarbamida. 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 hidroxicarbamida 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>	
Desconocidos:	Leucemia y, en pacientes ancianos, cáncer de piel
<i>Trastornos de la sangre y del sistema linfático:</i>	
Muy frecuentes:	Depresión medular ¹ , incluida neutropenia (< 1.5 x 10 ⁹ /l), reticulocitopenia (< 80 x 10 ⁹ /l), macrocitosis ²
Frecuentes:	Trombocitopenia (< 80 x 10 ⁹ /l), anemia (hemoglobina < 4,5 g/dl) ³
<i>Trastornos del sistema nervioso:</i>	
Frecuentes:	Dolor de cabeza
Poco frecuentes:	Mareos
<i>Trastornos vasculares</i>	
Desconocidos:	Hemorragia
<i>Trastornos gastrointestinales:</i>	
Poco frecuentes:	Náuseas
Desconocidos:	Trastornos gastrointestinales, vómitos, úlcera gastrointestinal, hipomagnesemia grave
<i>Trastornos hepatobiliares</i>	
Raros:	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.
Raros:	Úlceras en las piernas
Frecuencia muy rara:	Lupus eritematoso sistémico y cutáneo
Desconocidos:	Sequedad cutánea
<i>Trastornos del aparato reproductor y de la mama:</i>	
Muy frecuentes :	Oligospermia, azoospermia ⁴
Desconocidos:	Amenorrea
<i>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</i>	
Desconocidos:	Fiebre
<i>Exploraciones complementarias:</i>	
Desconocidos:	Aumento de peso ⁵

¹ La recuperación hematológica suele producirse en las dos semanas siguientes a la retirada de la hidroxicarbamida.

² La macrocitosis causada por la hidroxicarbamida no tiene relación con el déficit de vitamina B₁₂ o de ácido fólico.

³ Debido principalmente a infección por Parvovirus, secuestro esplénico o hepático, insuficiencia renal.

⁴ 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.

⁵ 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 hidroxicarbamida 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 hidroxicarbamida 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 hidroxicarbamida. 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 hidroxicarbamida. 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 hidroxicarbamida 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 hidroxicarbamida 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 hidroxicarbamida 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 hidroxicarbamida, 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 hidroxicarbamida 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

hidroxicarbamida 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 hidroxicarbamida 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 hidroxicarbamida 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 hidroxicarbamida (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-occlusivas dolorosas, dactilitis, síndrome torácico agudo, secuestro esplénico, o transfusión sanguínea) fue menos frecuente con hidroxiurea (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 hidroxiurea 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 hidroxicarbamida a una dosis estándar fija (media [\pm DE], 20 ± 5 mg por kilogramo por día) o para incrementar hidroxicarbamida 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). Despues 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-occlusivas 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 hidroxicarbamida (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-occlusivas 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 hidroxicarbamida 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 hidroxicarbamida es casi completa a juzgar por lo observado en otras indicaciones distintas de la anemia drepanocítica.

Distribución

La hidroxicarbamida 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 hidroxicarbamida 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 hidroxicarbamida a las proteínas.

Biotransformación

No se conocen bien las vías de biotransformación ni los metabolitos. La urea es uno de ellos. La hidroxicarbamida en concentraciones de 30, 100 y 300 μ M no es metabolizada *in vitro* por el sistema del citocromo P450 de los microsomas hepáticos humanos. En concentraciones de 10 a 300 μ M, la hidroxicarbamida no estimula *in vitro* la actividad ATPasa de la glucoproteína P (GPP) recombinante humana, lo que indica que la hidroxicarbamida 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 hidroxicarbamida 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 l/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 hidroxicarbamida 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 hidroxicarbamida 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 hidroxicarbamida 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 hidroxicarbamida. 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 hidroxicarbamida 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 hidroxicarbamida fue aproximadamente un 64 % superior que en pacientes con función renal normal.

Según se observó en otro estudio, en pacientes con $\text{CrCl} < 60 \text{ ml/min}$, el área bajo la curva fue aproximadamente un 51 % mayor que en pacientes con $\text{CrCl} \geq 60 \text{ ml/min}$, lo que indica que en pacientes con $\text{CrCl} \leq 60 \text{ ml/min}$ puede convenir reducir la dosis de hidroxicarbamida en un 50 %. La hemodiálisis redujo la exposición a la hidroxicarbamida 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 linfoide 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 hidroxicarbamida es inequívocamente genotóxica en gran variedad de pruebas. No se han realizado estudios convencionales a largo plazo sobre el poder carcinógeno de hidroxicarbamida. No obstante, se supone que es carcinógena para varias especies.

La hidroxicarbamida 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, esternebras bífidas, 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 hidroxicarbamida 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 hidroxicarbamida. 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

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

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

ANEXO II

- A. FABRICANTE(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**
- C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**
- D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

A. FABRICANTE(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

Nombre y dirección de los fabricantes responsables de la liberación de los lotes

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

B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO

Medicamento sujeto a prescripción médica restringida (Ver Anexo I: Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto, sección 4.2).

C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

- Informes periódicos de seguridad (IPSs)**

Los requerimientos para la presentación de los IPSs para este medicamento se establecen en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD) prevista en el artículo 107quater, apartado 7, de la Directiva 2001/83/CE y cualquier actualización posterior publicada en el portal web europeo sobre medicamentos

D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO

- Plan de gestión de riesgos (PGR)**

El titular de la autorización de comercialización (TAC) realizará las actividades e intervenciones de farmacovigilancia necesarias según lo acordado en la versión del PGR incluido en el Módulo 1.8.2 de la autorización de comercialización y en cualquier actualización del PGR que se acuerde posteriormente.

Se debe presentar un PGR actualizado:

- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos.
- Cuando se modifique el sistema de gestión de riesgos, especialmente como resultado de nueva información disponible que pueda conllevar cambios relevantes en el perfil beneficio/riesgo, o como resultado de la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos).

Si coincide la presentación de un IPS con la actualización del PGR, ambos documentos se pueden presentar conjuntamente.

- Medidas adicionales de minimización de riesgos**

El titular de la autorización de comercialización (TAC) deberá cerciorarse de que todos los médicos que vayan a prescribir Siklos dispongan de un paquete de información al médico que contenga lo siguiente:

- Guía de tratamiento para el médico
- Guía de tratamiento para el paciente

- Hoja de dosificación (en países donde ambas dosis estén disponibles)

La guía de tratamiento para el médico debe contener los siguientes elementos clave:

- Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto
- Necesidad de adoptar medidas anticonceptivas
- Riesgo de infertilidad masculina y femenina; riesgo potencial para el feto y el lactante
- Gestión de las reacciones adversas al medicamento
- Riesgo de error de medicación debido a la disponibilidad de dos dosis distintas (donde ambas dosis estén disponibles).

La guía de tratamiento para el paciente debe contener los siguientes elementos claves:

- Prospecto
- Forma de manipular los comprimidos rotos
- Necesidad de adoptar medidas anticonceptivas
- Riesgo de infertilidad masculina y femenina; riesgo potencial para el feto y el lactante
- Riesgo de error de medicación debido a la disponibilidad de dos dosis distintas (donde ambas dosis estén disponibles)

En caso necesario, los farmacéuticos deben recibir una comunicación específica sobre el riesgo de error de medicación debido a la confusión entre las dos dosis donde ambas estén disponibles.

El titular de la autorización de comercialización debe implantar este plan de formación a escala nacional, antes de la comercialización, tal y como se haya acordado con las autoridades competentes de los Estados miembros.

ANEXO III
ETIQUETADO Y PROSPECTO

A. ETIQUETADO

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR**CAJA DE CARTÓN****1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Siklos 100 mg comprimido recubierto con película hidroxicarbamida

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido contiene 100 mg de hidroxicarbamida.

3. LISTA DE EXCIPIENTES**4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

60 comprimidos

90 comprimidos

120 comprimidos

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

Vía oral.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

Citotóxico: Manejar los comprimidos con precaución.

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD:

Periodo de validez en uso de los comprimidos partidos: 3 meses.

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar por debajo de 30 °C.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/07/397/002 60 comprimidos

EU/1/07/397/003 90 comprimidos

EU/1/07/397/004 120 comprimidos

13. NÚMERO DE LOTE

Lote:

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

siklos 100 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC:

SN:

NN:

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**

FRASCO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN

Siklos 100 mg comprimido
hidroxicarbamida
Vía oral

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD:

4. NÚMERO DE LOTE

Lote:

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

60 comprimidos
90 comprimidos
120 comprimidos

6. OTROS

Citotóxico

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR**CAJA DE CARTÓN****1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Siklos 1 000 mg comprimido recubierto con película hidroxicarbamida

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido contiene 1 000 mg de hidroxicarbamida.

3. LISTA DE EXCIPIENTES**4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

30 comprimidos

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

Vía oral.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

Citotóxico: Manejar los comprimidos con precaución.

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD:

Periodo de validez en uso de los comprimidos partidos: 3 meses.

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar por debajo de 30 °C.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/07/397/001

13. NÚMERO DE LOTE

Lote:

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

siklos 1 000 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC:

SN:

NN:

**INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO
FRASCO**

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Siklos 1 000 mg comprimido
hidroxicarbamida

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido contiene 1 000 mg de hidroxicarbamida.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

30 comprimidos

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía oral

**6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE
FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

Citotóxico: Manejar los comprimidos con precaución.

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD:

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar por debajo de 30 °C.

**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO
UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO
CORRESPONDA)**

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

THERAVIA

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/07/397/001

13. NÚMERO DE LOTE

Lote:

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

B. PROSPECTO

Prospecto: información para el usuario

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

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar el medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico, o farmacéutico o enfermero.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, o farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto:

1. Qué es Siklos y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Siklos
3. Cómo tomar Siklos
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Siklos
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es Siklos y para qué se utiliza

Siklos se utiliza para prevenir las crisis de dolor, incluido el dolor torácico repentino, producidas por la anemia drepanocítica, en adultos, adolescentes y niños de más de 2 años de edad.

La anemia drepanocítica es un trastorno de la sangre hereditario que afecta a los glóbulos rojos de la sangre con forma de disco.

Este trastorno provoca que algunas células se deformen, se vuelvan rígidas y adopten una forma falciforme o de luna creciente que da lugar a la anemia.

Además, las células falciformes se adhieren a los vasos sanguíneos y obstruyen el flujo sanguíneo, lo que puede provocar crisis de dolor agudas y lesiones en los órganos.

La mayoría de pacientes necesitan ser hospitalizados cuando sufren crisis de gravedad. Siklos reducirá el número de crisis de dolor y la necesidad de ser ingresado a consecuencia de la enfermedad.

El principio activo de Siklos, la hidroxicarbamida, es una sustancia que inhibe el crecimiento y la proliferación de algunas células, como las de la sangre; estos efectos conducen a una reducción de los glóbulos rojos y blancos y de las plaquetas de la sangre (efecto mielosupresor). En la anemia drepanocítica, la hidroxicarbamida ayuda también a impedir que los glóbulos rojos se deformen.

2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Siklos

No tome SIKLOS:

- si es alérgico a la hidroxicarbamida o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6),
- si padece algún trastorno grave del hígado,
- si padece algún trastorno grave del riñón,

- si se encuentra en mielosupresión (es decir, si presenta una reducción de los glóbulos rojos o blancos o de las plaquetas), como se describe en la sección 3 "Cómo tomar Siklos, seguimiento del tratamiento",
- si está amamantando (ver sección "Embarazo, lactancia y fertilidad").

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico o farmacéutico o enfermero antes de empezar a tomar Siklos

- si padece alguna enfermedad del hígado,
- si padece alguna enfermedad del riñón,
- si tiene úlceras en las piernas,
- si está tomando otros medicamentos mielosupresores (que reducen la producción de glóbulos rojos o blancos o de plaquetas) o si recibe radioterapia,
- si tiene carencia conocida de vitamina B₁₂ o de folato.

Si experimenta (o ha experimentado) alguno de estos trastornos, por favor dígaselo a su médico. Si tiene alguna pregunta, por favor consulte a su médico o farmacéutico o enfermera.

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

Otros medicamentos y Siklos

Informe a su médico o farmacéutico si está utilizando, ha utilizado recientemente o pudiera tener que utilizar cualquier otro medicamento.

El intercambio de información es especialmente importante en los siguientes casos

- algunos antirretrovirales (medicamentos que inhiben o destruyen los retrovirus, como el VIH), p. ej., didanosina, estavudina e indinavir (puede producirse una disminución en su recuento de glóbulos blancos),
- mielosupresores (medicamentos que reducen la producción de glóbulos rojos o blancos o de plaquetas) y radioterapia,
- algunas vacunas,
- monitor continuo de glucosa (CGM) utilizado para medir su nivel de glucosa en sangre (la hidroxicarbamida puede elevar falsamente los resultados de glucosa del sensor de ciertos sistemas CGM y puede provocar hipoglucemia si se confía en los resultados de glucosa del sensor para dosificar la insulina).

Embarazo, lactancia y fertilidad

Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico antes de utilizar este medicamento.

No se recomienda tomar Siklos durante el embarazo. Por favor contacte con su médico inmediatamente si cree que puede estar embarazada. Se recomienda firmemente el uso de métodos anticonceptivos eficaces.

Si se queda embarazada o planea quedarse embarazada mientras toma Siklos, su médico hablará con usted de los posibles beneficios y riesgos de continuar usando Siklos.

Para los pacientes varones que toman Siklos, si su pareja se queda embarazada o planea quedarse embarazada, su médico hablará con usted de los posibles beneficios y riesgos de continuar usando Siklos.

El principio activo de Siklos se elimina por la leche materna. No debe amamantar al niño mientras usa Siklos.

La hidroxicarbamida puede reducir la producción de esperma en pacientes varones durante el tratamiento.

Conducción y uso de máquinas

Algunas personas pueden sufrir mareos mientras están tomando Siklos. No conduzca ni maneje herramientas o máquinas si se marea durante el tratamiento con Siklos.

3. Cómo tomar Siklos

Siga exactamente las instrucciones de administración de Siklos indicadas por su médico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico o farmacéutico.

Dosis

Su médico le indicará la dosis diaria de Siklos y si debe tomar los comprimidos enteros o divididos en mitades o en cuartos.

La dosis prescrita de Siklos debe tomarse una vez al día, preferiblemente por la mañana antes de desayunar.

Puede tomarlo con un vaso de agua o con una cantidad de comida muy pequeña.

Si no puede tragar los comprimidos, puede disolverlos en agua **inmediatamente antes de su uso**:

- Coloque en una cucharilla la dosis indicada (preferiblemente ya en pedazos si toma Siklos 1 000 mg) y añada agua.
- Tome el contenido de la cucharilla tan pronto como se disuelva el comprimido. Puede añadir una gota de sirope o mezclar el contenido con comida para ocultar su posible sabor amargo.
- Seguidamente, beba un vaso entero de agua o de cualquier otra bebida.

Manipulación

Siklos es un medicamento citotóxico que debe manipularse con cuidado.

Si se rompe un comprimido, toda persona que no esté tomando Siklos (en especial las mujeres embarazadas) debe evitar entrar en contacto con los fragmentos. Lávese las manos antes y después de tocar los comprimidos.

Si para lograr la dosis necesaria tiene que partir el comprimido en dos o cuatro partes, debe hacerlo lejos de donde haya alimentos. Limpie con una toallita húmeda desechable el polvo que haya caído al romper el comprimido y deséchela. Para guardar los comprimidos rotos sin usar, vea sección 5 “Conservación de Siklos”.

Seguimiento del tratamiento

Su médico le indicará durante cuánto tiempo tiene que tomar Siklos.

Mientras tome Siklos se le harán análisis de sangre periódicos, y controles hepáticos y renales. Dependiendo de la dosis que tome, estas pruebas se harán mensualmente o cada dos meses.

Dependiendo de los resultados, su médico le ajustará la dosis de Siklos.

Si toma más Siklos del que debiera

Si toma más Siklos del que debiera o si lo toma un niño, póngase inmediatamente en contacto con su médico o con el hospital más cercano, porque puede necesitar tratamiento médico urgente. Los síntomas más frecuentes de la sobredosis de Siklos son:

- Enrojecimiento de la piel,

- Dolor (tacto doloroso) e hinchazón de las palmas de las manos y de las plantas de los pies, seguida por descamación de manos y pies,
- Pigmentación (localmente cambios de color) intensa de la piel,
- Dolor o hinchazón en la boca.

Si olvidó tomar Siklos

No tome una dosis doble para compensar la dosis olvidada. Tome el siguiente comprimido a la hora habitual, tal como le haya prescrito su médico.

Si interrumpe el tratamiento con Siklos

No interrumpa el tratamiento a menos que se lo indique su médico.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este producto, pregunte a su médico o farmacéutico.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, Siklos puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Si experimenta cualquiera de los siguientes efectos adversos graves, avise inmediatamente a su médico:

- Infección grave,
- Cansancio o palidez,
- Hematomas (acumulación de sangre bajo la piel) o hemorragias sin causa,
- Dolor de cabeza poco frecuente,
- Dificultad para respirar.

Si observa alguna de las siguientes reacciones adversas informe a su médico cuanto antes:

- Fiebre o escalofríos,
- Sensación de malestar o malestar general,
- Exantema (erupción roja en la piel, que pica),
- Úlceras o heridas en las piernas,
- Llagas (infección visible en la piel) en la piel,
- Desorientación (confusión) y mareo.

DETALLES DE LOS EFECTOS ADVERSOS

Reacciones adversas muy frecuentes (puede afectar a más de 1 de cada 10 personas):

Reducción del número de células de la sangre (mielosupresión), aumento del tamaño de los glóbulos rojos.

Ausencia o reducción del número de espermatozoides en el semen (azoospermia u oligospermia). Por tanto, Siklos puede reducir la capacidad de los varones para engendrar.

Reacciones adversas frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas):

Reducción del número de glóbulos rojos (anemia), reducción del número de plaquetas, dolor de cabeza, reacciones de la piel, inflamación o ulceración de la boca (mucositis oral).

Reacciones adversas poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas):

Mareos, náuseas, erupción roja de la piel con picor (exantema), uñas negras (melanoniquia), y pérdida de cabello.

Reacciones adversas raras (pueden afectar hasta 1 de cada 1 000 personas):

Heridas en las piernas (úlceras) y modificación de la función hepática.

Reacciones adversas muy raras (puede afectar hasta 1 de cada 10 000 personas) o de frecuencia desconocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles):

Inflamación de la piel que causa placas rojas y escamosas y que posiblemente se presente junto con dolor en las articulaciones.

Casos aislados de enfermedad maligna de las células de la sangre (leucemia), cáncer de piel en pacientes ancianos, hemorragia, trastornos digestivos, vómitos, sequedad cutánea, fiebre, ausencia de los ciclos menstruales (amenorrea) y aumento de peso.

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del sistema nacional de notificación incluido en el [Apéndice V](#). Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de Siklos

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice Siklos después de la fecha de caducidad que aparece en la caja y el frasco después de CAD.

Conservar por debajo de 30 °C.

Los comprimidos rotos (fraccionados) sin usar deben introducirse de nuevo en la caja y deben ser usados en tres meses.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Siklos

- El principio activo es hidroxicarbamida.
Cada comprimido recubierto con película de Siklos 100 mg contiene 100 mg de hidroxicarbamida.
Cada comprimido recubierto con película de Siklos 1 000 mg contiene 1 000 mg de hidroxicarbamida.
- Los demás componentes son estearil fumarato de sodio, celulosa microcristalina silicificada y copolímero de metacrilato butilado básico.

Aspecto del producto y contenido del envase

Los comprimidos de Siklos 100 mg comprimidos recubiertos con película son oblongos y blanquecinos con una ranura en ambas caras. El comprimido puede ser dividido en dos partes iguales. Cada mitad del comprimido está grabada con "H" en una cara.

Siklos 100 mg se presenta en frascos de plástico que contienen 60, 90 o 120 comprimidos.

Los comprimidos de Siklos 1 000 mg comprimidos recubiertos con película son blanquecinos y con forma de cápsula, y llevan tres ranuras por cada lado. El comprimido puede dividirse en cuatro partes iguales.

Cada cuarto de comprimido está grabado con "T" en una cara.

Siklos 1 000 mg se presenta en frascos de 30 comprimidos.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

Titular de la autorización de comercialización

Theravia
16 Rue Montrosier
92200 Neuilly-sur-Seine
Francia

Fabricante

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

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

België/Belgique/Belgien

Theravia
Tél/Tel: +32(0) 2 808 2973

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

Theravia
Tél/Tel: +352 27 86 23 29

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

Norgine Danmark A/S
Kirsten Walthers Vej 8A - 2500 Valby –
Danmark
Tlf: 80200355

Malta

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

Deutschland

Theravia
Tel: 0800 10 90 001

Nederland

Theravia
Tel: +31 (0) 20 208 2161

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

Specialty Therapeutics IKE

Österreich

Theravia

Τηλ: +30 213 02 33 913

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

España

Abacus Medicine A/S
Tel: +34 910605214

Polska

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

France

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

Portugal

Abacus Medicine A/S
Tel: +34 910605214

Hrvatska

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

România

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

Ireland

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

Slovenija

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

Ísland

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

Slovenská republika

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

Italia

THERAVIA
Tel: 800 959 161

Suomi/Finland

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

Κύπρος

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

Sverige

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

Latvija

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

Fecha de la última revisión de este prospecto en MM/AAAA

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>. También existen enlaces a otras páginas web sobre enfermedades raras y medicamentos huérfanos.