ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Siklos 100 mg comprimido revestido por película.
Siklos 1 000 mg comprimido revestido por película.

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Siklos 100 mg comprimido revestido por película
Cada comprimido revestido por película contém 100 mg de hidroxicarbamida.

Siklos 1 000 mg comprimido revestido por película
Cada comprimido revestido por película contém 1 000 mg de hidroxicarbamida.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido revestido por película (comprimido).

Siklos 100 mg comprimido revestido por película
Comprimido revestido por película oblongo, branco sujo, com gravação em ambos os lados. O comprimido pode ser partido em duas partes iguais. Cada metade do comprimido contém num dos lados gravada a letra “H”.

Siklos 1 000 mg comprimido revestido por película
Comprimido revestido por película, branco-sujo, em forma de cápsula com três riscos de cada lado. O comprimido pode ser dividido em quatro partes iguais. Cada quarto de comprimido tem gravado um "T" de um dos lados.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Siklos está indicado na prevenção de crises dolorosas vaso-oclusivas recorrentes incluindo a síndrome aguda do tórax em adultos, adolescentes e crianças com mais de 2 anos de idade que sofrem de anemia das células falciformes sintomática (ver secção 5.1).

4.2 Posologia e modo de administração

O tratamento com Siklos deve ser iniciado por um médico experiente no tratamento de doentes com do síndroma da células falciformes.

Posologia

Em adultos, adolescentes e crianças com mais de 2 anos de idade
A posologia deve basear-se no peso corporal do doente (p.c.).
A dose inicial de hidroxicarbamida é de 15 mg/kg de peso corporal e a dose habitual situa-se entre os 15 e os 30 mg/kg de peso corporal/dia.
Desde que o doente responda à terapêutica, seja clinicamente, seja em termos hematológicos (por exemplo, aumento da hemoglobina F (HbF), Volume Corpuscular Médio (VCM), redução na contagem de neutrófilos), a dose de Siklos deve ser mantida.

No caso de ausência de resposta (recorrência de crises ou ausência de redução da frequência das crises), a dose diária pode ser aumentada em incrementos de 2,5 a 5 mg/kg de peso corporal/dia utilizando a dose mais adequada.
Em circunstâncias excecionais, pode justificar-se uma dose máxima de 35 mg/kg de peso corporal/dia sob rigorosa monitorização hematológica (ver secção 4.4).
Se o doente não reagir à dose máxima de hidroxicarbamida (35 mg/kg de peso corporal/dia) administrada ao longo de um período de três a seis meses, deve considerar-se a hipótese de interrupção permanente da terapêutica com Siklos.

Se as contagens sanguíneas se situam dentro dos limites tóxicos, a terapêutica com Siklos deve ser temporariamente suspensa até as contagens sanguíneas terem recuperado. A recuperação hematológica ocorre geralmente no prazo de duas semanas. O tratamento poderá então ser retomado com uma dose reduzida. A dose de Siklos poderá, em seguida, voltar a ser aumentada sob condições de monitorização hematológica rigorosa. Uma dose que produza toxicidade hematológica não deve ser tentada mais do que duas vezes.

O limite tóxico pode ser caraterizado pela obtenção dos seguintes resultados nas análises ao sangue:

Neutrófilos	< 1 500/mm^3
Plaquetas	< 80 000/mm^3
Hemoglobina	< 4,5 g/dl
Reticulócitos	< 80 000/mm^3 se a concentração de hemoglobina < 9 g/dl

Existem dados a longo prazo sobre a utilização continuada de hidroxicarbamida em doentes com anemia das células falciformes em crianças e em adolescentes, com um acompanhamento de 12 anos em crianças e adolescentes e mais de 13 anos em adultos. Atualmente não se sabe qual deve ser a duração máxima do tratamento de Siklos em doentes. A duração do tratamento é da responsabilidade do médico assistente e deve basear-se no estado clínico e hematológico de cada doente.

Populações Especiais

Crianças com menos de 2 anos de idade
A segurança e eficácia de hidroxicarbamida em crianças desde o nascimento até aos 2 anos de idade não foram ainda estabelecidas. Há uma quantidade de dados limitada que sugere que 20 mg/kg/d reduziram os episódios dolorosos e foram seguros em crianças com menos de 2 anos de idade, mas a segurança do tratamento a longo prazo ainda não foi estabelecida. Portanto, não pode ser feita qualquer recomendação posológica.
Compromisso renal
Uma vez que a excreção renal constitui uma das principais vias de eliminação, deve considerar-se uma redução da dosagem de Siklos em doentes com compromisso renal. Em doentes cuja depuração da creatinina é ≤ 60 ml/min, a dose inicial de Siklos deve ser reduzida em 50%. Recomenda-se uma monitorização rigorosa dos parâmetros sanguíneos nestes doentes. Siklos não deve ser administrado em doentes com compromisso renal grave (depuração da creatinina < 30 ml/min) (ver secções 4.3, 4.4 e 5.2).

Afeção hepática
Não existem dados que justifiquem os ajustes específicos da posologia em doentes com afeção hepática. Recomenda-se uma monitorização rigorosa dos parâmetros sanguíneos nestes doentes. Devido a considerações de segurança, Siklos é contraindicado em doentes com afeção hepática grave (ver secções 4.3 e 4.4).

Modo de administração

Consoante a posologia individual prescrita, o comprimido, a metade ou quarto de comprimido deve ser tomado uma vez ao dia, de preferência de manhã antes do pequeno-almoço e, quando necessário, juntamente com um copo de água ou uma porção muito pequena de comida.

Para os doentes que não podem deglutir os comprimidos, estes podem ser desintegrados imediatamente antes de usar. Assim que o comprimido esteja desfeito, engula o conteúdo da colher de chá. Pode adicionar uma gota de xarope ou misturar o conteúdo com alimentos para disfarçar um possível sabor amargo.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes.

Afeção hepática grave (Child-Pugh classificação C).

Compromisso renal grave (depuração da creatinina < 30 ml/min).

Limites tóxicos de mielossupressão, conforme se descreve na secção 4.2.

Amamentação (ver secção 4.6).

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Depressão da medula óssea
O tratamento com Siklos requer uma monitorização clínica rigorosa. Antes de iniciar o tratamento e repetidamente no decurso do mesmo, deve determinar-se o estado hematológico do doente, bem como as suas funções renais e hepáticas. Durante o tratamento com Siklos, as contagens sanguíneas têm de ser monitorizadas uma vez por mês no início do tratamento (isto é, nos primeiros dois meses) e também no caso de a dose diária de hidroxicarbamida se situar em 35 mg/kg p.c. Os doentes que estiverem estáveis com doses mais baixas devem ser monitorizados de 2 em 2 meses.O tratamento com Siklos deve ser interrompido se a função da medula óssea estiver nitidamente reduzida. A neutropenia é geralmente a primeira manifestação e a mais comum de um estado de supressão hematológica. A trombocitopenia e a anemia ocorrem com menos frequência, e raramente se observam sem a presença anterior de neutropenia. A recuperação da mielossupressão é geralmente rápida quando se interrompe a terapêutica. Em seguida, a terapêutica com Siklos pode ser reiniciada a uma dose inferior (ver a secção 4.2).

Compromisso (ou disfunção) renal ou hepática
Siklos deve ser utilizado com precaução em doentes com compromisso renal ligeiro a moderado (ver secção 4.2).
Uma vez que os dados disponíveis relativamente aos doentes com afeção hepática ligeira a moderada são limitados, o Siklos deve ser utilizado com precaução (ver secção 4.2).

Úlceras nas pernas e toxicidades vasculíticas cutâneas
Nos doentes com úlceras nas pernas, deve utilizar-se Siklos com precaução. As úlceras nas pernas constituem uma complicação habitual do síndroma das células falciformes, tendo, no entanto, também sido referidos casos em doentes tratados com hidroxicarbamida. Ocorreram toxicidades vasculíticas cutâneas, incluindo ulcerações vasculíticas e gangrena, em doentes com perturbações mieloproliferativas durante a terapêutica com hidroxicarbamida. Estas toxicidades vasculíticas foram referidas com maior frequência em doentes com passado clínico de terapêutica com interferões ou que se encontram atualmente a ser tratados com os mesmos. Devido a resultados clínicos potencialmente graves para as úlceras vasculíticas cutâneas referidas em doentes com doença mieloproliferativa, a hidroxicarbamida deve ser interrompida e/ou a sua dose reduzida no caso de se desenvolverem este tipo de ulcerações. Em casos raros, as úlceras são causadas por vasculite leucocitoclástica.

Macrocitose
A hidroxicarbamida provoca macrocitose, que pode mascarar o desenvolvimento secundário de deficiências de ácido fólico e vitamina B_{12}. Recomenda-se a administração de ácido fólico como medida profilática.

Carcinogenicidade

A hidroxicarbamida é inequivocamente genotóxica numa grande variedade de testes. Presume-se que a hidroxicarbamida seja um carcinogénico em diversas espécies. Nos doentes que recebem hidroxicarbamida a longo prazo devido a perturbações mieloproliferativas, foi referido o desenvolvimento de leucemia secundária. Não se sabe se este efeito leucogénico é secundário à hidroxicarbamida ou se está associado à doença subjacente. Também foram referidos casos de desenvolvimento de cancro da pele em doentes tratados durante muito tempo com hidroxicarbamida.

Administração segura e monitorização
Os doentes e/ou pais ou pessoa legalmente responsável devem ser capazes de seguir as instruções relativamente à administração deste medicamento, sua monitorização e cuidados.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Não foram efetuados estudos de interação específicos com a hidroxicarbamida.

Foram referidos casos de pancreatite e hepatotoxicidade potencialmente fatais bem como neuropatia periférica grave em doentes infetados com o VIH que receberam hidroxicarbamida em combinação com medicamentos antirretrovirais de primeira geração, particularmente didanosina e stavudina. Os doentes tratados com hidroxicarbamida em combinação com didanosina, estavudina e indinavir apresentaram uma diminuição média de células CD4 de aproximadamente 100/mm^3.

A utilização concomitante de hidroxicarbamida e outros medicamentos mielossupressivos ou a terapêutica de radiação pode aumentar a perda de medula óssea, as perturbações gastrintestinais ou as mucosites. Um eritema provocado pela terapêutica de radiação pode ser agravado pela hidroxicarbamida.

A utilização concomitante de hidroxicarbamida com uma vacina de vírus vivo pode potenciar a replicação do vírus da vacina e/ou pode aumentar a reação adversa do vírus da vacina, devido ao facto dos mecanismos normais de defesa poderem ser suprimidos pela terapêutica com hidroxicarbamida. A vacinação com uma vacina viva num doente tratado com hidroxicarbamida pode resultar em reações graves. De um modo geral, a resposta dos anticorpos do doente às vacinas pode estar diminuída. O tratamento com Siklos e a imunização concomitante com vacinas de vírus vivos só deve ocorrer se os benefícios forem claramente superiores aos potenciais riscos.

Interferência com sistemas de Monitorização Contínua da Glicose
A hidroxicarbamida pode elevar erroneamente os resultados do sensor de glicose de certos sistemas de Monitorização Contínua da Glicose (MCG) e pode levar à hipoglicemia se os resultados do sensor de glicose forem usados para dosear a insulina.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Mulheres com potencial para engravidar/Contraceção em homens e mulheres
Mulheres com idade para engravidar a tomar hidroxicarbamida deverão ser devidamente avisadas para evitar ficarem grávidas, e que caso fiquem, deverão informar imediatamente o médico assistente. É altamente recomendável que as mulheres com potencial para engravidar utilizem métodos contracetivos eficazes.
As doentes (homens e mulheres) a tomar hidroxicarbamida e que estão a planear engravidar devem parar o tratamento se possível 3 a 6 meses antes da gravidez. A avaliação da relação risco/benefício deve ser feita caso a caso, tomando em consideração o risco da terapêutica com hidroxicarbamida contra a mudança para um programa de transfusão de sangue.

Gravidez
Os estudos em animais revelaram toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3). As doentes a tomar hidroxicarbamida deverão ser informadas dos riscos para o feto.

A quantidade de dados sobre a utilização de hidroxicarbamida em mulheres grávidas é limitada. Siklos não é recomendado durante a gravidez..

A doente deve ser aconselhada a consultar imediatamente um médico caso suspeite estar grávida.

Amamentação
A hidroxicarbamida é excretada no leite materno. Devido ao potencial para provocar reações adversas graves nos latentes, quando se toma Siklos deve interromper-se a amamentação.

Fertilidade
A fertilidade nos homens pode ser afetada pelo tratamento. Foram observados casos muito frequentes de oligo—ouazoospermia reversível no homem, embora estes distúrbios também estejam associados à doença subjacente. Foram observados problemas de fertilidade em ratos machos. (ver secção 5.3).

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos de Siklos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são reduzidos. Os doentes devem ser avisados de que não devem conduzir nem utilizar máquinas se sentirem tonturas durante o tratamento com Siklos.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança
O perfil de segurança da hidroxicarbamida na síndrome das células falciformes foi estabelecido a partir de ensaios clínicos e confirmado com estudos de coortes a longo prazo, que incluíram até 1 903 adultos e crianças com idade superior a 2 anos.
A reação adversa referida com mais frequência é a mielossupressão com neutropenia como a manifestação mais frequente. A depressão da medula óssea é o efeito tóxico limitador da dose da hidroxicarbamida. Quando não se atinge a dose máxima tolerada, geralmente ocorre uma mielotoxicidade passageira em menos de 10% dos doentes, sendo que abaixo da dose máxima tolerada mais de 50% pode sofrer uma depressão reversível da medula óssea. Estas reações adversas são de esperar com base na farmacologia da hidroxicarbamida. Uma titulação gradual da dose pode ajudar a reduzir estes efeitos (ver secção 4.2).

Os dados clínicos obtidos em doentes com síndroma de células falciformes não mostraram indícios de reações adversas da hidroxicarbamida sobre as funções hepática e renal.

Lista das reações adversas
As reações adversas são apresentadas a seguir, classificadas por classe de sistema de órgãos e frequência absoluta. As frequências são definidas como muito frequentes (> 1/10); frequentes (> 1/100, < 1/10); pouco frequentes (> 1/1 000, < 1/100); raras (> 1/10 000, < 1/1 000); muito raras (< 1/10 000), desconhecidas (não pode se calculado a partir dos dados disponíveis). As reações adversas são apresentadas por ordem decrescente de gravidade dentro de cada classe de frequência:

Neoplasias benignas, malignas e não especificadas	
Desconhecidas:	Leucemia e, nos doentes idosos, cancros da pele
Distúrbios do sistema sanguíneo e linfático:	
Muito frequentes:	Depressão da medula óssea[1] incluindo neutropenia (< 1,5 x 10^9/l), reticulocitopenia (< 80 x 10^9/l), macrocitose[2]
Frequentes:	Trombocitopenia (< 80 x 10^9/l), anemia (hemoglobina < 4,5 g/dl)[3]
Doenças do sistema nervoso:	
Frequentes:	Cefaleia
Pouco frequentes:	Tonturas
Vasculopatias:	
Desconhecidas	Hemorragia
Doenças gastrointestinais:	
Pouco frequentes:	Náuseas
Desconhecidas:	Distúrbios gastrointestinais, vómitos, úlcera gastrointestinal, hipomagnesemia grave
Afeções hepatobiliares:	
Raras:	Aumento das enzimas hepáticas
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos:	
Frequentes	Reações cutâneas (por exemplo pigmentação oral, ungueal e cutânea) e mucosite oral.
Pouco frequentes:	Erupção cutânea, melanoníquia, alopécia
Raras:	Úlceras nas pernas
Muito raro:	Lúpus eritematoso sistémico e cutâneo
Desconhecidas:	Secura cutânea
Doenças dos órgãos genitais e da mama:	
Muito frequentes :	Oligospermia, azoospermia[4]
Desconhecidas:	Amenorreia
Perturbações gerais e alterações no local de administração:	
Desconhecidas:	Febre
Exames complementares de diagnóstico:	
Desconhecidas	Aumento de peso[5]

[1] A recuperação hematológica ocorre geralmente no prazo de duas semanas após a suspensão do tratamento com hidroxicarbamida.
[2] A macrocitose provocada pela hidroxicarbamida não depende da vitamina B_{12} ou do ácido fólico.
[3] Principalmente devido a infeção com Parvovírus, sequestro esplénico ou hepático, insuficiência renal.
[4] A oligospermia e a azoospermia são, de um modo geral, reversíveis, mas devem ser tidas em conta quando se pretende ser pai (ver secção 5.3). Estes distúrbios também estão associados à doença subjacente.
[5] O aumento de peso pode ser um efeito da melhoria geral do estado.

População pediátrica
A frequência, tipo e gravidade das reações adversas em crianças são geralmente semelhantes às dos adultos. Os dados após comercialização de um estudo observacional com Siklos® (Escort HU) num grande grupo de doentes (n = 1 906) com doença falciforme mostraram que doentes entre 2 e 10 anos de idade apresentavam um maior risco de neutropenia e um menor risco de pele seca, alopécia, dor de cabeça e anemia. Doentes entre 10 e 18 anos de idade apresentaram menor risco de pele seca, úlcera cutânea, alopécia, aumento de peso e anemia em comparação com adultos.

Notificação de suspeitas de reações adversas
A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no Anexo V.

4.9 Sobredosagem

Foram referidos casos de toxicidade mucocutânea aguda em doentes tratados com hidroxicarbamida com doses várias vezes superiores à dose terapêutica. Foram observados casos de sensação dolorosa, eritema violeta, edema nas palmas das mãos e nas plantas dos pés seguido de descamação das mãos e dos pés, hiperpigmentação generalizada grave da pele e estomatite.

Nos doentes com síndroma de células falciformes, foi referida a ocorrência de depressão da medula óssea em casos raros de sobredosagem com hidroxicarbamida entre 2 a 10 vezes a dose prescrita (até 8,57 vezes a dose máxima recomendada de 35 mg/kg p.c./dia). Recomenda-se a monitorização de contagens sanguíneas durante várias semanas após a sobredosagem uma vez que a recuperação poderá tardar.

O tratamento da sobredosagem consiste na realização de uma lavagem gástrica, seguida de tratamento sintomático e controlo da função da medula óssea.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: agentes antineoplásicos, outros agentes antineoplásicos, código ATC: L01XX05.

Mecanismo de ação
Todos os mecanismos de acção da hidroxicarbamida não são totalmente compreendidos. Um dos mecanismos constitui o aumento das concentrações da hemoglobina fetal (HbF) em doentes com células falciformes. A HbF interfere com a polimerização de HbS, impedindo a falciformação dos glóbulos vermelhos, o que provoca a diminuição da vasoclusão e da hemólise. Em todos os estudos clínicos registou-se um aumento significativo na HbF a partir da linha basal após utilização de hidroxicarbamida. O aumento da HbF também aumenta a vida útil dos glóbulos vermelhos e o nível de hemoglobina total reduzindo, assim, a anemia nesses doentes.

Foi demonstrado que a hidroxicarbamida está associada à geração de óxido nítrico, o que sugere que o óxido nítrico estimula a produção da guanosina monofosfatase cíclica (cGMP), que em seguida activa uma proteína quinase e aumenta a produção de HbF. Outros efeitos farmacológicos conhecidos da hidroxicarbamida que podem contribuir para os seus efeitos benéficos no síndroma de células falciformes incluem a redução de neutrófilos, o aumento do teor de água dos glóbulos vermelhos, o aumento da deformabilidade das células falciformes e a adesão alterada dos glóbulos vermelhos ao endotélio.

Além disso, a hidroxicarbamida provoca uma inibição imediata da síntese de ADN ao agir como um inibidor da reductase ribonucleica, sem interferir com a síntese de proteínas ou de ácido ribonucleico.

Efeitos farmacodinâmicos
Para além da correlação inconstante entre a redução da frequência de crises e o aumento da HbF, o efeito citorredutivo da hidroxicarbamida, particularmente a diminuição de neutrófilos, foi o fator com a maior correlação com uma menor frequência das crises.

Eficácia e segurança clínicas
Em quase todos os estudos clínicos realizados em síndroma de células falciformes, a hidroxicarbamida reduziu a frequência dos episódios vaso-oclusivos entre 40% e 80% em crianças e em adultos. Verificou-se uma diminuição igual no número de internamentos hospitalares e no número de dias de hospitalização nos grupos tratados. A frequência anual de síndroma agudo do tórax também registou redução entre 25% e 68% com a hidroxicarbamida em vários estudos. A síndroma aguda do tórax

constitui uma complicação frequente do síndroma de células falciformes que põe em risco a vida e caracteriza-se por dores no tórax ou febre ou dispneia com recente infiltrado no raio-X ao tórax.
Foi demonstrada uma vantagem clínica sustentada em doentes que fizeram uma terapêutica de hidroxicarbamida durante mais de 8 anos.

Em 1 906 doentes incluídos na coorte do estudo ESCORT HU, após doze e vinte e quatro meses de tratamento com hidroxicarbamida e em comparação com o início do estudo, observou-se um aumento significativo no nível de Hb (+1,4 g/dL e 1,5 g/dL e na percentagem de HbF (++14,65% e 15%). Em paralelo, após um ano de tratamento houve uma redução significativa do número de crises dolorosas com duração >48 h (-40% em crianças e -50% em adultos), episódios de SAT (-68% em crianças e -57% em adultos) e hospitalizações (-44% em crianças e -45% em adultos) e a percentagem de doentes com necessidade de transfusão de sangue diminuiu em 50%. O perfil de segurança da hidroxicarbamida em adultos e em crianças observado no ESCORT-HU foi consistente com os dados anteriormente publicados não apresentando nenhum risco novo (Montalembert 2021).

<u>População pediátrica</u>
No ensaio NOHARM (Opoka 2017) as crianças com uma idade média de 2,2 anos (entre 1 e 3,99 anos) foram randomizadas para tratamento com hidroxicarbamida (n=104) ou placebo (n=104). O tratamento foi administrado uma vez ao dia numa dosagem de 20 ± 2,5 mg/kg, durante 12 meses. Os resultados clínicos compostos associados a síndroma de células falciformes (crise dolorosa vaso-oclusiva, dactilite, síndroma aguda do tórax, crise de retenção esplénica ou transfusão de sangue) foram menos frequentes com o tratamento com hidroxiureia (45%) do que com placebo (69%, p=0,001). Em relação ao risco acrescido de infeção em crianças com neutropenia induzida por medicamentos, foi raro no NOHARM e não diferiu entre o tratamento com hidroxiureia e o tratamento com placebo.

No final do ensaio NOHARM, as crianças foram incluídas no ensaio de extensão NOHARM (John 2020) e foi-lhes atribuído aleatoriamente, num rácio de 1:1, receber tratamento com hidroxicarbamida numa dosagem padronizada fixa (média [±DS], 20 ± 5 mg por quilograma ao dia) ou numa dosagem de hidroxicarbamida aumentada até ao máximo tolerado. Foram randomizadas 187 crianças: 94 (4,6 ± 1,0 anos) no grupo de dosagem fixa (19,2 ± 1,8 mg /kg/dia) e 93 (4,8 ± 0,9 anos) no grupo de aumento de dosagem (29,5 ± 3,6 mg/kg/dia). Após 18 meses, verificou-se um aumento do nível de Hb (+0,3 g/dL) e % HbF (+8%) no grupo de aumento de dosagem.
Acontecimentos adversos clínicos de qualquer grau foram mais frequentes no grupo de dose fixa, incluindo todos os acontecimentos associados a síndroma de células falciformes (245 vs 105) e acontecimentos específicos: crise dolorosa vaso-oclusiva (200 vs 86) e síndroma aguda do tórax ou pneumonia (30 vs 8). O número de intervenções médicas essenciais também foi menor no grupo de aumento de dosagem do que no grupo de dose fixa, tanto relativamente a transfusões (34 vs. 116) como a hospitalizações (19 vs. 90).

No ensaio randomizado controlado Baby Hug, em crianças com SS/Sb0 com idades entre 9 e 23 meses, foi reportada uma diminuição dos episódios de dor (-52%, 177 acontecimentos vs 375), dactilite (-80%, 24 vs 123), síndroma aguda do tórax (8 vs 27) e hospitalizações (-28%, 232 vs 324) nos doentes tratados com hidroxicarbamida (n=96) em comparação com os doentes tratados com placebo (n=97). Em 25 doentes tratados durante 1 ano no ESCORT HU não controlado durante mais de 1 ano em comparação a 1 ano antes da entrada no estudo (n=25), observou-se a redução das crises vaso-oclusivas -42% e das hospitalizações: -55%.
O rácio de risco e benefício nesta população e a segurança a longo prazo ainda estão por estabelecer.

Na coorte de ESCORT HU não controlado, um subgrupo de 27 doentes pediátricos com anemia crónica grave tratados com Siklos durante 12 meses apresentou níveis de hemoglobina inferiores a 7 g/dl no início do estudo. Destes, apenas 6 (22%) doentes tinham níveis inferiores a 7 g/dl no mês 12. Embora a maioria dos doentes (56%) tenham tido uma alteração da linha de base igual ou superior a 1 g/dl, devido à grande proporção de dados em falta, potencial de regressão ao meio e um efeito das transfusões não possa ser excluído, nenhuma conclusão de eficácia robusta pode ser feita a partir deste estudo não controlado.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção
Após administração oral de 20 mg/kg de hidroxicarbamida, observa-se uma absorção rápida com a ocorrência de picos plasmáticos de cerca de 30 mg/l após 0,75 e 1,2 h em crianças e em doentes adultos com síndroma de células falciformes, respetivamente.
A exposição total até 24 h após a dose é de 124 mg.h/l em Crianças e adolescentes e 135 mg.h/l em doentes adultos. A biodisponibilidade oral da hidroxicarbamida é quase completa noutras indicações que não o síndroma de células falciformes.

Distribuição
A hidroxicarbamida distribui-se rapidamente pelo corpo humano, entra no líquido cerebrospinal, aparece no líquido peritoneal e ascites e concentra-se nos leucócitos e eritrócitos. O volume estimado de distribuição da hidroxicarbamida aproxima-se do total de água no organismo. O volume de distribuição em estado de equilíbrio ajustado em relação à biodisponibilidade é de 0,57 l/kg em doentes com síndroma de células falciformes (atingindo aproximadamente 72 e 90 l em crianças e adultos, respetivamente). O grau de ligação às proteínas da hidroxicarbaminda é desconhecido.

Biotransformação
As vias de biotransformação bem como os metabolitos não se encontram totalmente caracterizados. A ureia é um dos metabolitos da hidroxicarbamida.
A hidroxicarbamida a 30, 100 e 300 µM não é metabolizada *in vitro* pelo citocromo P450s dos microssomas do fígado humano. Em concentrações entre 10 e 300 µM, a hidroxicarbamida não estimula a actividade *in vitro* da ATPase da glicoproteína P humana recombinante (PGP), indicando que a hidroxicarbamida não constitui um substrato da PGP. Deste modo, não é de prever qualquer interação no caso de administração concomitante com substâncias que constituem substratos dos citocromos P450 ou da glicoproteína P.

Eliminação
Num estudo de dose repetida em doentes adultos com síndroma de células falciformes, aproximadamente 60% da dose de hidroxicarbamida foi detetado na urina em estado de equilíbrio. Nos adultos, a clearance total ajustada quanto à biodisponibilidade foi de 9,89 l/h (0,16 l/h/kg) dos quais 5,64 e 4,25 l/h por clearance renal e não-renal, respetivamente. Nas crianças, o valor respetivo da clearance total foi de 7,25 l/h (0,20 l/h/kg) com 2,91 e 4,34 l/h pelas vias renal e não-renal.
Nos adultos com síndroma de células falciformes, a excreção urinária cumulativa média de hidroxicarbamida foi de 62% da dose administrada às 8 horas, sendo assim superior à dos doentes de cancro (35 – 40%). Nos doentes com síndroma de células falciformes, a hidroxicarbamida foi eliminada com uma semivida de aproximadamente seis a sete horas, o que é mais tempo do que o que referido noutras indicações.

Geriatria, Género, Raça
Não se encontram disponíveis informações relativamente às diferenças farmacocinéticas devido à idade (exceto em doentes pediátricos), ao género ou à raça.

População pediátrica
Nos doentes pediátricos e adultos com síndroma de células falciformes, a exposição sistémica à hidroxicarbamida em estado estacionário foi semelhante através da área sob a curva. Os níveis plasmáticos máximos e o volume aparente de distribuição relativo ao peso corporal podiam ser facilmente comparados entre as duas faixas etárias. O tempo até atingir a concentração plasmática máxima e a percentagem da dose excretada na urina foram maiores nas crianças relativamente aos adultos. Nos doentes pediátricos, a semivida foi ligeiramente superior e a clearance total relativa ao peso corporal ligeiramente superior à dos doentes adultos (ver secção 4.2).

Compromisso renal
Uma vez que a excreção renal constitui uma das vias de eliminação, deve considerar-se a redução da dosagem de Siklos em doentes com disfunção renal. Num estudo aberto de dose única em doentes adultos com síndroma de células falciformes (*Yan JH et al, 2005*), foi avaliada a influência da função

renal sobre a farmacocinética da hidroxicarbamida. Os doentes com função renal normal (clearance da creatinina CrCl > 80 ml/min), disfunção renal ligeira (CrCl 60 – 80 ml/min), moderada (CrCl 30 – 60 ml/min) ou grave (< 30 ml/min) receberam hidroxicarbamida como dose única de 15 mg/kg p.c. utilizando cápsulas de 200 mg, 300 mg ou 400 mg.
Em doentes, cuja CrCl se situava abaixo de 60 ml/min ou em doentes com doença renal em fase terminal, a exposição média à hidroxicarbamida foi aproximadamente 64% superior à dos doentes com uma função renal normal. Conforme avaliado noutro estudo, em doentes com uma CrCl <60 ml/min, a área sob a curva foi de cerca de 51% superior do que em doentes com uma CrCl ≥60 ml/min, o que sugere que uma redução na dose de hidroxicarbamida de 50% pode ser apropriada em doentes com uma CrCl ≤ 60 ml/min. A hemodiálise reduziu a exposição à hidroxicarbamida em 33% (ver secções 4.2 e 4.4)
Recomenda-se uma monitorização rigorosa dos parâmetros sanguíneos nestes doentes.

Compromisso hepático
Não existem dados que justifiquem uma orientação específica do ajuste da dosagem em doentes com insuficiência hepática, mas, devido a considerações de segurança, Siklos está contraindicado em doentes com insuficiência hepática grave (ver secção 4.3). Recomenda-se uma monitorização atenta dos parâmetros hematológicos nos doentes com insuficiência hepática.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Em estudos de toxicidade pré-clínica, os efeitos notados mais frequentes incluem depressão da medula óssea, atrofia linfoide e alterações degenerativas do epitélio do intestino grosso e delgado. Foram observados efeitos cardiovasculares e alterações hematológicas nalgumas espécies. Além disso, ocorreu nos ratos, atrofia testicular com espematogénese reduzida, ao passo que nos cães, registou-se uma paragem espermatogénica reversível.

A hidroxicarbamida é inequivocamente genotóxica numa grande variedade de sistemas de teste.
Não foram realizados estudos convencionais de longa duração para determinar o potencial carcinogénico da hidroxicarbamida. No entanto, presume-se que a hidroxicarbamida seja um carcinogénio transespécie.

A hidroxicarbamida atravessa a barreira placentária, tendo sido demonstrado que constitui um potente teratogénio e que é embriotóxico numa grande variedade de modelos animais em doses iguais ou inferiores à dose terapêutica humana. A teratogenicidade foi caracterizada por ossificação parcial dos ossos cranianos, ausência de cavidades oculares, hidrocefalia, *sternebrae* bipartido, ausência de vértebras lombares. A embriotoxicidade foi caracterizada por uma redução da viabilidade fetal, tamanho de ninhadas vivas reduzido e atrasos no desenvolvimento
A hidroxicarbamida administrada a ratazanas macho a 60 mg/kg p.c./dia (cerca do dobro da dose máxima habitual recomendada para seres humanos) produziu atrofia testicular, redução da espermatogénese e reduziu significativamente a sua capacidade para emprenhar as fêmeas.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista de excipientes

Fumarato sódico de estearilo
Celulose microcristalina siliciada
Copolímero básico de metacrilato de butilo

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

3 anos.

Em utilização
Comprimidos partidos não utilizados devem ser colocados novamente no frasco e devem ser utilizados dentro de 3 meses.

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar a temperatura inferior a 30 °C.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Frasco de polietileno de alta densidade (PEAD) com tampa de rosca em polipropileno fecho resistente à abertura por crianças e com uma unidade dessecante.

Siklos 100 mg comprimido revestido por película
Embalagens de 60, 90 ou 120 comprimidos.
É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

Siklos 1 000 mg comprimido revestido por película
Embalagem de 30 comprimidos.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Siklos é um medicamento que tem de ser manuseado com cuidado. As pessoas que não estão a tomar Siklos e, em particular, as mulheres grávidas, devem evitar o contacto com a hidroxicarbamida. Qualquer pessoa que manuseie Siklos deve lavar as mãos antes e depois de entrar em contacto com os comprimidos.
Os produtos não utilizados ou os resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

No caso de a dosagem prescrita implicar que o comprimido seja partido ao meio ou em quartos, tal deverá ser feito fora do alcance dos alimentos. O pó que possa cair do comprimido partido deve ser apanhado com um papel húmido, que deve em seguida ser eliminado.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

THERAVIA
16 Rue Montrosier
92200 Neuilly-sur-Seine
França
Telefone: +33 1 72 69 01 86
Fax: +33 1 73 72 94 13
E-mail: question@theravia.com

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Siklos 100 mg comprimido revestido por película
EU/1/07/397/002
EU /1/07/397/003
EU/1 /07/397/004

Siklos 1 000 mg comprimido revestido por película
EU/1/07/397/001

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 29/06/2007
Data da última renovação: 24/04/2017

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Informação pormenorizada sobre este medicamento está disponível no *site* da Agência Europeia de Medicamentos: http:/www.ema.europa.eu.

ANEXO II

A. FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

A. FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço do(s) fabricante(s) responsável(veis) pela libertação do lote

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

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

Medicamento de receita médica restrita, de utilização reservada a certos meios especializados (ver anexo I: Resumo das Características do Medicamento, secção 4.2).

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

- **Relatórios periódicos de segurança (RPS)**

Os requisitos para a apresentação de RPS para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

- **Plano de gestão do risco (PGR)**

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da autorização de introdução no mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

Se a apresentação de um relatório periódico de segurança (RPS) coincidir com a atualização de um PGR, ambos podem ser apresentados ao mesmo tempo.

- **Medidas adicionais de minimização do risco**

O titular da autorização de introdução no mercado (TAIM) deverá assegurar-se de que todos os médicos que irão, em princípio, receitar Siklos, receberão um pacote informativo para o médico, contendo o seguinte:

- Guia de tratamento para os médicos
- Guia de tratamento para o doente

- Folha de dosagem (em países onde ambas estão disponíveis)

O guia de tratamento para os médicos deverá conter os seguintes elementos essenciais:

- O resumo das características do medicamento
- Indicação da necessidade de contraceção
- Indicação de risco para a fertilidade masculina e feminina, risco potencial para o feto e em caso de aleitamento
- Tratamento das reações adversas ao fármaco
- Risco de erro de medicação devido à existência de duas dosagens diferentes (onde ambas estão disponíveis)

O guia de tratamento para o doente deverá conter os seguintes elementos essenciais:

- Folheto informativo
- Forma de lidar com os comprimidos partidos
- Indicação da necessidade de contraceção
- Indicação de risco para a fertilidade masculina e feminina, risco potencial para o feto e em caso de aleitamento
- Risco de erro de medicação devido à existência de duas dosagens diferentes (onde ambas estão disponíveis)

Caso seja necessário, os farmacêuticos devem receber informação direcionada sobre o risco dos erros na medicação devido à confusão entre as duas dosagens onde ambas estão disponíveis.

O TAIM tem que implementar este plano educacional nacionalmente e conforme acordado com as autoridades competentes nos Estados-Membros.

ANEXO III

ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

CARTONAGEM

1. NOME DO MEDICAMENTO

Siklos 100 mg comprimido revestido por película
hidroxicarbamida

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido contém 100 mg de hidroxicarbamida.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

60 comprimidos
90 comprimidos
120 comprimidos

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via oral.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

Citotóxica: Manusear os comprimidos com cuidado.

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP:
Prazo de uso dos comprimidos partidos: 3 meses.

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar a temperatura inferior a 30 °C.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/07/397/002 60 comprimidos
EU /1/07/397/003 90 comprimidos
EU/1 /07/397/004 120 comprimidos

13. NÚMERO DO LOTE

Lot:

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

siklos 100 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC:
SN:
NN:

INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO

FRASCO

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIAS DE ADMINISTRAÇÃO

Siklos 100 mg comprimido
hidroxicarbamida
Via oral

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP:

4. NÚMERO DE LOTE

Lot:

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

60 comprimidos
90 comprimidos
120 comprimidos

6. OUTROS

Citotóxica

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

CARTONAGEM

1. NOME DO MEDICAMENTO

Siklos 1 000 mg comprimido revestido por película
hidroxicarbamida

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido contém 1 000 mg de hidroxicarbamida.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

30 comprimidos

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via oral.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

Citotóxica: Manusear os comprimidos com cuidado.

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP:
Prazo de uso dos comprimidos partidos: 3 meses.

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar a temperatura inferior a 30 °C.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/07/397/001

13. NÚMERO DO LOTE

Lot:

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

siklos 1 000 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC:
SN:
NN:

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO

FRASCO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Siklos 1 000 mg comprimido
hidroxicarbamida

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido contém 1 000 mg de hidroxicarbamida.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

30 comprimidos

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via oral

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

Citotóxica: Manusear os comprimidos com cuidado.

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP:

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar a temperatura inferior a 30 °C.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

THERAVIA

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/07/397/001

13. NÚMERO DO LOTE

Lot:

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO Á DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o utilizador

Siklos 100 mg comprimido revestido por película
Siklos 1 000 mg comprimido revestido por película
hidroxicarbamida

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a tomar este medicamento, pois contém informação importante para si.
- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico, ou farmacêutico ou enfermeiro.
- Este medicamento foi receitado para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico, ou farmacêutico ou enfermeiro. Ver secção 4.

O que contém este folheto

1. O que é Siklos e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de tomar Siklos
3. Como tomar Siklos
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5 Como conservar Siklos
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é siklos e para que é utilizado

Siklos é utilizado para evitar crises de dor, incluindo dor repentina no tórax, causada pela doença de células falciformes, em adultos, adolescentes e crianças com idade superior a 2 anos.

A Doença de células falciformes é uma doença do sangue hereditária que afeta os glóbulos vermelhos do sangue em forma de disco.
Algumas células tornam-se anómalas, rígidas e tomam uma forma crescente ou de foice o que leva a anemia.
As células falciformes também ficam presas nos vasos sanguíneos, obstruindo o fluxo do sangue. Isto pode causar crises de dor aguda e danos nos órgãos.

Para crises dolorosas graves, a maioria dos doentes requer hospitalização. Siklos irá diminuir o número de crises dolorosas, bem como a necessidade de hospitalização relacionada com a doença.

O princípio ativo de Siklos, a hidroxicarbamida, é uma substância que inibe o crescimento e a proliferação de algumas células como, por exemplo, as células sanguíneas. Estes efeitos traduzem-se numa redução dos glóbulos vermelhos, leucócitos e células sanguíneas de coagulação em circulação (efeito de mielossupressão). Na Doença de células falciformes, a hidroxicarbamida ajuda a evitar que os glóbulos vermelhos assumam uma forma anómala.

2. O que precisa de saber antes de tomar Siklos

Não utilize Siklos
- se tem alergia à hidroxicarbamida ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6),
- se tiver uma doença de fígado grave,
- se tiver uma doença de rins grave,

- se sofrer de mielossupressão (se estiver a produzir uma quantidade reduzida de glóbulos vermelhos, leucócitos ou células sanguíneas de coagulação) conforme se descreve na secção " Como tomar Siklos, acompanhamento de tratamento",
- se estiver em fase de amamentação (ver a secção 3 "Gravidez, amamentação e fertilidade ").

Advertências e precauções

Fale com o seu médico ou farmacêutico ou enfermeiro antes de tomar Siklos

- se tiver doença do fígado,
- se tiver doença dos rins,
- se tiver úlceras nas pernas,
- se estiver a utilizar outros medicamentos mielossupressivos (reduzem a produção de glóbulos vermelhos, leucócitos e células sanguíneas de coagulação) ou a receber terapêutica de radiação,
- se tiver uma falta conhecida de vitamina B_{12} ou folato.

Se sentir (ou tiver sentido) qualquer uma das situações acima descritas, informe o seu médico. Se tem alguma questão, fale com o seu médico ou farmacêutico ou enfermeiro.

Doentes e/ou pais ou pessoas responsáveis legais devem estar aptos a seguir as indicações relativas à administração deste medicamento, a sua monitorização e cuidados.

Outros medicamentos e Siklos

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos.
Partilha de informações é especialmente exigida quanto a
- alguns medicamentos anti-retrovirais (aqueles que inibem ou destroem um retrovírus como, por exemplo, o HIV), ex. Didanosina, stavudina e indinavir (poderá ocorrer descida na contagem de glóbulos brancos),
- medicamentos mielossupressivos (reduzem a produção de glóbulos vermelhos, leucócitos e células sanguíneas de coagulação) e radioterapia,
- algumas vacinas,
- Monitor Contínuo da Glicose (MCG), usado para testar a glicemia (a hidroxicarbamida pode elevar erroneamente os resultados do sensor de glicose de certos sistemas de MCG e pode levar à hipoglicemia se os resultados do sensor de glicose forem usados para dosear a insulina).

Gravidez, aleitamento e fertilidade

Se está grávida ou a amamentar, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico antes de tomar este medicamento.

Siklos não é recomendado durante a gravidez. Se pensa estar grávida, consulte o seu médico de imediato. Recomenda-se fortemente a utilização de métodos contracetivos eficazes.

Se engravidar ou tencionar engravidar durante o tratamento com Siklos, o seu médico abordará consigo os benefícios e riscos potenciais da continuação da terapêutica com Siklos.

Para doentes do sexo masculino a tomar Siklos, se a sua parceira engravidar ou tencionar engravidar, o seu médico discutirá consigo os benefícios e riscos potenciais da continuação da terapêutica com Siklos.

A substância ativa de Siklos passa para o leite materno. Não deve amamentar enquanto utilizar Siklos.

Hidroxicarbamida pode diminuir a produção de esperma em doentes do sexo masculino durante o tratamento.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Algumas pessoas podem sentir tonturas quando tomam Siklos. Não conduza nem opere quaisquer ferramentas ou máquinas se sentir tonturas durante o tratamento com Siklos.

3. Como tomar Siklos

Tomar Siklos sempre de acordo com as indicações do médico. Verificar com o seu médico ou farmacêutico se não tiver a certeza

Dose

O seu médico informá-lo-á da quantidade exata de Siklos que deverá tomar por dia e definirá a dosagem em termos de comprimido inteiro, metade ou um quarto.

A dose de Siklos receitada deve ser tomada uma vez por dia, de preferência de manhã antes do pequeno-almoço.
Pode ser tomado com um grande copo de água ou com uma pequena quantidade de comida.
Se não conseguir engolir os comprimidos, pode desfazê-los em água **imediatamente antes da utilização**:

- Coloque a dose pretendida (de preferência comprimidos partidos se se usarem os comprimidos Siklos 1 000 mg) numa colher de chá e adicione um pouco de água.
- Assim que o comprimido esteja desfeito, engula o conteúdo da colher de chá. Pode adicionar uma gota de xarope ou misturar o conteúdo com alimentos para disfarçar um possível sabor amargo.
- De seguida, beba um copo de água ou outra bebida.

Manuseamento

Siklos é um medicamento citotóxico que tem de ser manuseado com cuidado. Qualquer pessoa, em particular, as mulheres grávidas, que não estejam a tomar Siklos deve evitar o contacto direto com os pedaços quando parte um comprimido. Lave as mãos antes e depois do contacto com os comprimidos. No caso de a dosagem receitada necessitar que o comprimido seja partido ao meio ou em quartos, tal deverá ser feito fora do alcance dos alimentos. O pó que possa cair do comprimido partido deve ser apanhado com um papel húmido, que deve em seguida ser eliminado. Relativamente à conservação de comprimidos partidos não utilizados, consulte a secção 5 “Como Conservar Siklos”.

Acompanhamento do tratamento

O seu médico irá dizer-lhe durante quanto tempo terá de tomar Siklos.

Enquanto estiver a tomar Siklos, terá de efetuar regularmente análises ao sangue e análises à função do fígado e dos rins. Dependendo da dose que tomar, estas análises poderão ter de ser efetuadas mensalmente ou a cada dois meses.

Consoante estes resultados, o seu médico ajustará a sua dosagem de Siklos.

Se tomar mais Siklos do que deveria
Se tomar mais Siklos do que deveria ou se uma criança tiver tomado Siklos, contacte imediatamente o seu médico ou o hospital mais próximo uma vez que poderá precisar urgentemente de tratamento médico. Os sintomas mais frequentes de uma sobredosagem com Siklos são:

- Vermelhidão da pele,
- Sensação de dor (o toque é doloroso) e inchaço das palmas das mãos e das plantas dos pés seguido de descamação das mãos e pés,
- Pigmentação acentuada da pele (alterações localizadas de cor),
- Dor ou inchaço da boca.

Caso se tenha esquecido de tomar Siklos

Não tome uma dose a dobrar para compensar um comprimido que se esqueceu de tomar. Continue como sempre quando for altura de tomar a dose seguinte, conforme receitado pelo seu médico.

Se parar de tomar Siklos

Não deixe de tomar Siklos a menos que o seu médico lho tenha aconselhado.
Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou farmacêutico.

4. Efeitos indesejáveis possíveis

Como todos os medicamentos, Siklos pode causar efeitos indesejáveis, no entanto estes não se manifestam em todas as pessoas.

Informe imediatamente o seu médico se registar alguma das seguintes situações graves:
- Uma infeção grave,
- Cansaço e/ou palidez,
- Hematomas inexplicáveis (acumulação de sangue sob a pele) ou hemorragia,
- Dores de cabeça fora do comum,
- Dificuldade em respirar.

Informe o seu médico o mais depressa possível se notar algum dos seguintes efeitos indesejáveis:
- Febre ou arrepios,
- Sensação de náuseas ou uma sensação de mal-estar geral,
- Erupção cutânea (erupção vermelha da pele com comichão),
- Úlceras ou feridas nas pernas,
- Ferida na pele (infeção aberta na pele),
- Desorientação (confusão) e tonturas.

DETALHES DOS EFEITOS INDESEJÁVEIS

Efeitos indesejáveis muito frequentes (pode afetar mais de 1 em cada 10 pessoas):
Contagens sanguíneas reduzidas (mielossupressão), aumento de glóbulos vermelhos.
Ausência ou escassez de espermatozoides no sémen (azoospermia ou oligospermia). Siklos pode, portanto, diminuir a capacidade dos homens para ter filhos.

Efeitos indesejáveis frequentes (que podem afetar até 1 em cada 10 pessoas):
Número reduzido de glóbulos vermelhos (anemia), contagem baixa de plaquetas, dores de cabeça, reações cutâneas, inflamação ou ulceração da boca (mucosite oral).

Efeitos indesejáveis pouco frequentes (que podem afetar até 1 em cada 100 pessoas):
Tonturas, náuseas, erupção vermelha da pele com comichão (erupção cutânea), unhas pretas (melanoníquia), e perda de cabelo.

Efeitos indesejáveis raros (que podem afetar até 1 em cada 1 000 pessoas):
Feridas nas pernas (úlceras nas pernas), e modificação da função do fígado.

Efeitos indesejáveis muito raros (que podem afetar até 1 em cada 10 000 pessoas) ou de frequência desconhecida (a frequência não pode ser estimada a partir dos dados disponíveis):
Inflamação da pele que causa manchas vermelhas e escamosas e que pode ocorrer em simultâneo com dores nas articulações.

Casos isolados de doença maligna das células sanguíneas (leucemia), cancro da pele em doentes idosos, hemorragia, distúrbios gastrointestinais, vómitos, secura da pele, febre, ausência de ciclos menstruais (amenorreia) e aumento de peso.

Comunicação de efeitos indesejáveis
Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico, ou farmacêutico ou enfermeiro. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V.
Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar Siklos

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize Siklos após o prazo de validade impresso na embalagem e no frasco, após EXP.

Conservar a temperatura inferior a 30 °C.

Comprimidos partidos não utilizados devem ser colocados novamente no frasco e devem ser utilizados dentro de 3 meses.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Siklos

- A substância ativa é a hidroxicarbamida.

Cada comprimido revestido por película de Siklos 100 mg contém 100 mg de hidroxicarbamida.
Cada comprimido revestido por película de Siklos 1 000 mg contém 1 000 mg de hidroxicarbamida.

- Os outros componentes são fumarato estearil sódico, celulose microcristalina silicificada e copolímero básico de metacrilato de butilo.

Qual o aspeto de Siklos e conteúdo da embalagem

Os comprimidos revestidos por película Siklos de 100 mg são comprimidos oblongos de cor branco-sujo com uma linha de fratura em ambos os lados. O comprimido pode ser partido em duas partes iguais.
Cada metade do comprimido contém num dos lados gravada a letra “H”.

Os comprimidos Siklos 100 mg são fornecidos em frascos de plástico contendo 60, 90 ou 120 comprimidos.

Os comprimidos revestidos por película Siklos de 1 000 mg são comprimidos redondos de cor branco-sujo com o formato de cápsula e marcados com três traços em ambos os lados. O comprimido pode ser dividido em quatro partes iguais.
Cada quarto de comprimido tem gravado um “T” de um dos lados.
Os comprimidos Siklos 1 000 mg são fornecidos em frascos que contém 30 comprimidos.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado
THERAVIA
16 Rue Montrosier
92200 Neuilly-sur-Seine
França

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

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

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
Oresund Pharma ApS
Orient Plads 1
2150 Nordhavn
Danmark
Tlf: +45 53 63 39 16

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
Oresund Pharma ApS
Orient Plads 1
2150 Nordhavn
Danmark
Tlf: +45 53 63 39 16

Ελλάδα
DEMO ABEE
Τηλ: +30 210 81 61 802

España
Abacus Medicine A/S
Tel: +34 910605214

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

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

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

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

Italia
THERAVIA
Tel: 800 959 161

Κύπρος
The Star Medicines Importers Co Ltd
Τηλ: +357 25 37 1056

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

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

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

Portugal
Abacus Medicine A/S
Tel: +34 910605214

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

Slovenija
THERAVIA
16 Rue Montrosier
92200 Neuilly-sur-Seine - Francija
Tel: +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

Suomi/Finland
Oresund Pharma ApS
Orient Plads 1
2150 Nordhavn
Tanska
Puh/Tel: +45 53 63 39 16

Sverige
Oresund Pharma ApS
Otient Plads 1
2150 Nordhavn
Danmark
Tel: +45 53 63 39 16

Este folheto foi revisto pela última vez em MM/AA

Informação pormenorizada sobre este medicamento está disponível no *site* da Agência Europeia de Medicamentos (EMEA) http://www.ema.europa.eu. Também existem links para outros *sites* sobre doenças raras e tratamentos.