

**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 hidroxycarbamida.

### Siklos 1 000 mg comprimido revestido por película

Cada comprimido revestido por película contém 1 000 mg de hidroxycarbamida.

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 síndrome 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 hidroxycarbamida 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 excepcionais, 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 hidroxycarbamida (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 caracterizado pela obtenção dos seguintes resultados nas análises ao sangue:

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

Existem dados a longo prazo sobre a utilização continuada de hidroxycarbamida 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 hidroxycarbamida 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  $\leq 60$  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 contra-indicado 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 hidroxycarbamida 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 síndrome das células falciformes, tendo, no entanto, também sido referidos casos em doentes tratados com hidroxycarbamida. Ocorreram toxicidades vasculíticas cutâneas, incluindo ulcerações vasculíticas e gangrena, em doentes com perturbações mieloproliferativas durante a terapêutica com hidroxycarbamida. 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 hidroxycarbamida 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.

#### **Deficiência límbica de células estaminais**

Foram referidos casos de deficiência límbica de células estaminais durante o tratamento com hidroxycarbamida. Em alguns casos, a deficiência límbica de células estaminais melhorou após a interrupção do tratamento. Os doentes que apresentem sinais e sintomas relevantes (visão reduzida/alterada, fotofobia, vermelhidão e dor) devem ser encaminhados para um oftalmologista. Se

se confirmar a deficiência límbica de células estaminais, deve considerar-se a hipótese de interrupção do tratamento.

#### Macrocitose

A hidroxycarbamida provoca macrocitose, que pode mascarar o desenvolvimento secundário de deficiências de ácido fólico e vitamina B<sub>12</sub>. Recomenda-se a administração de ácido fólico como medida profilática.

#### Carcinogenicidade

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

#### 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 hidroxycarbamida.

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

A utilização concomitante de hidroxycarbamida 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 hidroxycarbamida.

A utilização concomitante de hidroxycarbamida 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 hidroxycarbamida. A vacinação com uma vacina viva num doente tratado com hidroxycarbamida 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 hidroxycarbamida 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 hidroxycarbamida 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 contraceptivos eficazes.

As doentes (homens e mulheres) a tomar hidroxycarbamida 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 hidroxycarbamida 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 hidroxycarbamida deverão ser informadas dos riscos para o feto.

A quantidade de dados sobre a utilização de hidroxycarbamida 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 hidroxycarbamida é excretada no leite materno. Devido ao potencial para provocar reações adversas graves nos lactentes, 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—ouzoospermia 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 hidroxycarbamida 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 hidroxycarbamida. 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 hidroxycarbamida. Uma titulação gradual da dose pode ajudar a reduzir estes efeitos (ver secção 4.2).

Os dados clínicos obtidos em doentes com síndrome de células falciformes não mostraram indícios de reações adversas da hidroxycarbamida 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:

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

<sup>1</sup> A recuperação hematológica ocorre geralmente no prazo de duas semanas após a suspensão do tratamento com hidroxycarbamida.

<sup>2</sup> A macrocitose provocada pela hidroxycarbamida não depende da vitamina B<sub>12</sub> ou do ácido fólico.

<sup>3</sup> Principalmente devido a infeção com Parvovírus, sequestro esplénico ou hepático, insuficiência renal.

<sup>4</sup> 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.

<sup>5</sup> 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, alopecia, dor de cabeça e anemia. Doentes entre 10 e 18 anos de idade apresentaram menor risco de pele seca, úlcera cutânea, alopecia, 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 hidroxycarbamida 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 síndrome de células falciformes, foi referida a ocorrência de depressão da medula óssea em casos raros de sobredosagem com hidroxycarbamida 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 ação da hidroxycarbamida 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 vasocclusão e da hemólise. Em todos os estudos clínicos registou-se um aumento significativo na HbF a partir da linha basal após utilização de hidroxycarbamida. 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 hidroxycarbamida 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 hidroxycarbamida que podem contribuir para os seus efeitos benéficos no síndrome 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 hidroxycarbamida 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 hidroxycarbamida, 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 síndrome de células falciformes, a hidroxycarbamida 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 síndrome agudo do tórax também registou redução entre 25% e 68% com a hidroxycarbamida em vários estudos. A síndrome aguda do tórax

constitui uma complicação frequente do síndrome de células falciformes que põe em risco a vida e caracteriza-se por dores no tórax ou febre ou dispnéia com recente infiltrado no raio-X ao tórax. Foi demonstrada uma vantagem clínica sustentada em doentes que fizeram uma terapêutica de hidroxycarbamida 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 hidroxycarbamida 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 hidroxycarbamida em adultos e em crianças observado no ESCORT-HU foi consistente com os dados anteriormente publicados não apresentando nenhum risco novo (Montalembert 2021).

### População pediátrica

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 hidroxycarbamida (n=104) ou placebo (n=104). O tratamento foi administrado uma vez ao dia numa dosagem de  $20 \pm 2,5$  mg/kg, durante 12 meses. Os resultados clínicos compostos associados a síndrome de células falciformes (crise dolorosa vaso-oclusiva, dactilite, síndrome aguda do tórax, crise de retenção esplénica ou transfusão de sangue) foram menos frequentes com o tratamento com hidroxycarbamida (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 hidroxycarbamida 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 hidroxycarbamida numa dosagem padronizada fixa (média [ $\pm$ DS],  $20 \pm 5$  mg por quilograma ao dia) ou numa dosagem de hidroxycarbamida aumentada até ao máximo tolerado. Foram randomizadas 187 crianças: 94 ( $4,6 \pm 1,0$  anos) no grupo de dosagem fixa ( $19,2 \pm 1,8$  mg/kg/dia) e 93 ( $4,8 \pm 0,9$  anos) no grupo de aumento de dosagem ( $29,5 \pm 3,6$  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 síndrome de células falciformes (245 vs 105) e acontecimentos específicos: crise dolorosa vaso-oclusiva (200 vs 86) e síndrome 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), síndrome aguda do tórax (8 vs 27) e hospitalizações (-28%, 232 vs 324) nos doentes tratados com hidroxycarbamida (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 hidroxycarbamida, 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 síndrome 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 hidroxycarbamida é quase completa noutras indicações que não o síndrome de células falciformes.

### Distribuição

A hidroxycarbamida 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 hidroxycarbamida 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 síndrome de células falciformes (atingindo aproximadamente 72 e 90 l em crianças e adultos, respetivamente). O grau de ligação às proteínas da hidroxycarbamida é desconhecido.

### Biotransformação

As vias de biotransformação bem como os metabolitos não se encontram totalmente caracterizados. A ureia é um dos metabolitos da hidroxycarbamida.

A hidroxycarbamida a 30, 100 e 300 µM não é metabolizada *in vitro* pelo citocromo P450s dos microsomas do fígado humano. Em concentrações entre 10 e 300 µM, a hidroxycarbamida não estimula a actividade *in vitro* da ATPase da glicoproteína P humana recombinante (PGP), indicando que a hidroxycarbamida 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 síndrome de células falciformes, aproximadamente 60% da dose de hidroxycarbamida 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 síndrome de células falciformes, a excreção urinária cumulativa média de hidroxycarbamida foi de 62% da dose administrada às 8 horas, sendo assim superior à dos doentes de cancro (35 – 40%). Nos doentes com síndrome de células falciformes, a hidroxycarbamida foi eliminada com uma semivida de aproximadamente seis a sete horas, o que é mais tempo do que o que referido noutras indicações.

### Geriatrics, 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 síndrome de células falciformes, a exposição sistémica à hidroxycarbamida 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 síndrome de células falciformes (Yan JH et al, 2005), foi avaliada a influência da função

renal sobre a farmacocinética da hidroxycarbamida. 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 hidroxycarbamida 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 hidroxycarbamida foi aproximadamente 64% superior à dos doentes com uma função renal normal. Conforme avaliado noutra 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  $CrCl \geq 60$  ml/min, o que sugere que uma redução na dose de hidroxycarbamida de 50% pode ser apropriada em doentes com uma  $CrCl \leq 60$  ml/min. A hemodiálise reduziu a exposição à hidroxycarbamida 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 linfóide 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 espermatoxénese reduzida, ao passo que nos cães, registou-se uma paragem espermatogénica reversível.

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

A hidroxycarbamida 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, *sternbrae* 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 hidroxycarbamida administrada a ratos machos 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 hidroxycarbamida. 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](mailto: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**

13/04/2026

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