

ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Siklos 100 mg comprimidos recubiertos con película

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido contiene 100 mg de hidroxycarbamida.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película (comprimido).

Comprimidos recubiertos con película, redondos, de color blanquecino y grabado 100 en una cara.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Siklos está indicado en la prevención de las crisis de oclusión de vasos dolorosas y recurrentes, como el síndrome torácico agudo en adultos, adolescentes y niños mayores de 2 años que padecen anemia drepanocítica sintomática (ver sección 5.1).

4.2. Posología y forma de administración

El tratamiento con Siklos debe ser iniciado por un médico que tenga experiencia en el tratamiento de la anemia drepanocítica.

Posología

En adultos, adolescentes y niños mayores de 2 años de edad:

La posología debe basarse en el peso corporal del paciente (pc).

La dosis inicial de hidroxycarbamida es de 15 mg/kg de peso corporal, y la dosis habitual es de 15 a 30 mg/kg de peso corporal/día.

Mientras el paciente responda al tratamiento, ya sea desde el punto de vista clínico o hematológico (p. ej., elevación de la hemoglobina F (HbF), volumen corpuscular medio (VCM), recuento de neutrófilos), se mantendrá la dosis de Siklos.

Si no hay respuesta (reaparición de las crisis o mantenimiento de la frecuencia de éstas) se puede aumentar la dosis en incrementos de 2,5 a 5 mg/kg de peso corporal/día utilizando la concentración más apropiada. En circunstancias excepcionales se puede justificar una dosis máxima de 35 mg/kg/ de peso corporal/día bajo control hematológico estricto (ver sección 4.4).

Si un paciente sigue sin responder a pesar de recibir la dosis máxima de hidroxycarbamida (35 mg/kg p.c./día) durante tres a seis meses, se considerará la posibilidad de suspender definitivamente la administración de Siklos.

Si las cifras de los hemogramas se encuentran dentro de los límites de toxicidad, se suspenderá temporalmente la administración de Siklos hasta que dichas cifras vuelvan a la normalidad. La recuperación hematológica suele ocurrir en el plazo de dos semanas. Cuando esto se produzca, se puede reanudar el tratamiento con dosis reducidas. Posteriormente se puede volver a aumentar bajo estricto control hematológico. Si una dosis produce toxicidad hematológica, no debe probarse más de dos veces.

El intervalo tóxico se caracteriza por los siguientes resultados de los análisis de sangre:

Neutrófilos	< 2.000/mm ³
Plaquetas	< 80.000/mm ³
Hemoglobina	< 4,5 g/dl
Reticulocitos	< 80.000/mm ³ si la concentración de hemoglobina es < 9 g/dl

Hay datos a largo plazo sobre el uso continuado de hidroxycarbamida en niños y adolescentes con anemia drepanocítica, con un seguimiento de 12 años en niños y adolescentes y de más de 13 años en adultos. En la actualidad se ignora cuánto debe durar el tratamiento con Siklos. La duración del tratamiento es responsabilidad del médico, y dependerá de la situación clínica y hematológica de cada paciente.

Población pediátrica

Niños menores de 2 años

Los datos existentes sobre el tratamiento con hidroxycarbamida en niños menores de 2 años de edad son tan escasos que no se han establecido pautas de administración y, por tanto, no se recomienda el tratamiento con hidroxycarbamida de esta población.

Niños y adolescentes (2 a 18 años)

En niños y adolescentes con anemia drepanocítica, la exposición sistémica a la hidroxycarbamida es similar a la que se observa en pacientes adultos. Por consiguiente, no es necesario ajustar la dosis en pacientes jóvenes.

Insuficiencia renal

En pacientes con insuficiencia renal hay que considerar la posibilidad de reducir la dosis de Siklos, puesto que ésta es una vía de eliminación importante. Si el aclaramiento de creatinina es ≤ 60 ml/min, la dosis inicial de Siklos debe reducirse en un 50 %. En estos pacientes se aconseja vigilar estrechamente los parámetros sanguíneos. Siklos no debe administrarse a pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina < 30 ml/min) (ver secciones 4.3, 4.4 y 5.2).

Insuficiencia hepática

No hay datos concretos que respalden ajustes de la dosis en pacientes con insuficiencia hepática. En estos pacientes se aconseja vigilar estrechamente los parámetros sanguíneos. Por razones de seguridad, Siklos está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática grave (ver secciones 4.3 y 4.4).

Método de administración

Dependiendo de la dosis individual, el comprimido deberá tomarse una vez al día, preferiblemente por la mañana antes del desayuno y, cuando sea necesario, con un vaso de agua o una cantidad muy pequeña de alimentos.

Si el paciente no puede tragar los comprimidos, podrán disolverse **inmediatamente antes de su uso** en una pequeña cantidad de agua utilizando una cucharilla. Para ocultar su sabor amargo se puede añadir una gota de sirope o mezclar el contenido con comida.

4.3. Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

Insuficiencia hepática (clasificación C de Child-Pugh) o insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina < 30 ml/min).

Los intervalos tóxicos de mielosupresión se recogen en la sección 4.2.

Lactancia (ver sección 4.6).

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

El tratamiento con Siklos requiere un control clínico estricto. Antes de iniciarlo se determinará la situación hematológica del paciente y las funciones renal y hepática; estas determinaciones se repetirán durante el tratamiento. Durante el tratamiento con Siklos se obtendrán recuentos hemáticos cada 2 semanas al inicio del tratamiento (es decir, los dos primeros meses) y si la dosis diaria de hidroxycarbamida es de hasta 35 mg/kg p.c. Los pacientes que se estabilicen con dosis inferiores serán controlados cada 2 meses.

Si se observa una depresión acusada de la función de la médula ósea, se suspenderá el tratamiento con Siklos. Normalmente la primera y más frecuente manifestación de supresión hematológica es la neutropenia. La trombocitopenia y la anemia son menos frecuentes, y es raro que no vayan precedidas por neutropenia. La mielosupresión se suele recuperar pronto si se suspende el tratamiento. El tratamiento con Siklos se puede reanudar con una dosis un poco más baja (ver sección 4.2).

Siklos debe utilizarse con precaución en pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada (ver sección 4.2).

No se dispone de datos en pacientes con insuficiencia hepática entre leve y moderada, por lo que Siklos debe utilizarse con precaución.

También debe utilizarse con precaución en pacientes que presenten úlceras en las piernas. Éstas son una complicación frecuente de la anemia drepanocítica, pero también se han notificado en pacientes tratados con hidroxycarbamida. En pacientes con trastornos mieloproliferativos tratados con hidroxycarbamida se ha observado toxicidad en los vasos cutáneos, como ulceraciones vasculíticas y gangrena. Este tipo de toxicidad se dio casi siempre en pacientes que habían recibido tratamiento con interferón o que lo estaban recibiendo. Como quiera que los trastornos clínicos derivados de las úlceras vasculares cutáneas notificadas en pacientes con enfermedades mieloproliferativas pueden ser graves, en caso de que aparezcan se suspenderá el tratamiento con hidroxycarbamida o se reducirá la dosis. En raras ocasiones las úlceras se deben a vasculitis leucocitoclásticas.

Se recomienda hacer un seguimiento continuado del crecimiento de los niños en tratamiento.

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

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

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

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han realizado estudios de interacciones específicos con hidroxycarbamida.

En pacientes infectados por el VIH y tratados con hidroxycarbamida combinada con medicamentos antirretrovirales, sobre todo didanosina más estavudina, se han notificado pancreatitis potencialmente mortal, toxicidad hepática y neuropatía periférica grave. La mediana de la reducción de los linfocitos CD4 en pacientes tratados con hidroxycarbamida combinada con didanosina, estavudina e indinavir fue de 100/mm³ aproximadamente.

El uso simultáneo de hidroxycarbamida y otros medicamentos mielosupresores o radioterapia puede aumentar la depresión medular, los trastornos digestivos o la mucositis. Un eritema causado por la radiación puede empeorar por la hidroxycarbamida.

El uso simultáneo de hidroxycarbamida con una vacuna con virus vivos puede potenciar la replicación del virus de la vacuna y/o aumentar la reacción adversa al virus de la vacuna, porque puede que los mecanismos de defensa normales estén suprimidos por la hidroxycarbamida. La administración de una vacuna con virus vivos a un paciente en tratamiento con hidroxycarbamida puede desencadenar una infección grave. En general, puede disminuir la respuesta de los anticuerpos del paciente a la vacuna. Sólo se administrará Siklos a la vez que vacunas con virus vivos si las ventajas superan claramente a los riesgos potenciales.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil / Anticoncepción en hombres y mujeres

Se debe aconsejar a las mujeres en edad fértil que durante el tratamiento con hidroxycarbamida no se queden embarazadas y que informen a su médico de inmediato en caso de embarazo. Es muy importante que las mujeres en edad fértil utilicen anticonceptivos eficaces.

Los pacientes en tratamiento con hidroxycarbamida quienes deseen concebir un hijo, deben interrumpir el tratamiento entre 3 y 6 meses antes del embarazo, si es posible. La evaluación de la relación riesgo/beneficio debe hacerse caso por caso, sopesando el riesgo del tratamiento con hidroxycarbamida frente al cambio a un programa de transfusiones de sangre.

Embarazo

En un análisis retrospectivo de un estudio de cohorte de 123 pacientes adultos tratados con hidroxycarbamida se notificaron veintitrés embarazos en 15 mujeres tratadas con hidroxycarbamida y en las parejas de tres varones tratados con hidroxycarbamida. En la mayor parte de los casos (61 %) el resultado fue normal en cuanto a la fecha del parto y al transcurso del mismo. En los demás casos con evolución conocida fue necesario interrumpir el embarazo, por voluntad de la paciente o por consejo médico. Por eso los datos de unos pocos embarazos con exposición al fármaco indican que no tiene efectos adversos sobre el embarazo ni sobre la salud del feto/ recién nacido.

Los estudios en animales han mostrado toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3). Los pacientes en tratamiento con hidroxycarbamida deben ser avisados de los riesgos teóricos en el feto. Teniendo en cuenta la escasa información disponible, en caso de exposición a la hidroxycarbamida de pacientes embarazadas o parejas embarazadas de pacientes tratados con hidroxycarbamida, es preciso considerar el seguimiento meticuloso, con exámenes clínicos, biológicos y ecográficos suficientes.

Lactancia

La hidroxycarbamida se excreta en la leche materna. Debido a las posibles reacciones adversas graves en los lactantes, el periodo de lactancia se suspenderá durante el tratamiento con Siklos.

Fertilidad

La fertilidad en hombres puede verse afectada por el tratamiento. Casos oligospermia o azoospermia reversibles muy frecuentes se han observado en los seres humanos, aunque estos trastornos también se asocian a la enfermedad subyacente. En ratas macho se ha observado alteración de la fertilidad (ver sección 5.3).

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han realizado estudios de los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. No obstante, se informará a los pacientes de que en la bibliografía aparecen casos de mareos, aunque no son frecuentes. Se aconsejará a los pacientes que no conduzcan ni manejen máquinas si se marean durante el tratamiento con Siklos.

4.8. Reacciones adversas

Se ha realizado un análisis retrospectivo específico de la seguridad de la hidroxycarbamida en un estudio de cohortes de 123 adultos durante 13 años y 352 niños mayores de 2 años y adolescentes hasta 12 años de edad durante 12 años.

La reacción adversa notificada con más frecuencia es la mielosupresión, siendo la neutropenia su manifestación más frecuente. La depresión medular es el efecto tóxico limitante de la dosis de hidroxycarbamida. Cuando no se alcanza la dosis máxima tolerada suele producirse mielotoxicidad transitoria en menos del 10 % de los pacientes, pero si se alcanza dicha dosis, más del 50 % de los pacientes pueden experimentar supresión medular reversible. Estas reacciones adversas son previsibles debido a la farmacología de la hidroxycarbamida. Si se aumenta la dosis de forma gradual, estos efectos pueden ser menos intensos (ver sección 4.2).

A continuación se enumeran las reacciones adversas ordenadas según su clasificación por órganos y sistemas y por frecuencias absolutas. Las frecuencia se definen así: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); muy raras ($< 1/10.000$), desconocidos (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

<i>Infecciones e infestaciones:</i>	
Desconocidos:	Infección por parvovirus B19
<i>Neoplasias benignas, malignas y no especificadas:</i>	
Desconocidos:	Leucemia y, en pacientes ancianos, cáncer de piel
<i>Trastornos de la sangre y del sistema linfático:</i>	
Muy frecuentes:	Depresión medular ¹ , incluida neutropenia ($< 2,0 \times 10^9/l$), reticulocitopenia ($< 80 \times 10^9/l$), macrocitosis ²
Frecuentes:	Trombocitopenia ($< 80 \times 10^9/l$), anemia (hemoglobina $< 4,5 \text{ g/dl}$) ³
<i>Trastornos del sistema nervioso:</i>	
Frecuentes:	Dolor de cabeza
Poco frecuentes:	Mareos
<i>Trastornos vasculares</i>	
Desconocidos:	Hemorragia
<i>Trastornos gastrointestinales:</i>	
Poco frecuentes:	Náuseas
Desconocidos:	Trastornos gastrointestinales, vómitos, úlcera gastrointestinal, hipomagnesemia grave
<i>Trastornos hepato biliares</i>	
Raros:	Elevación de las enzimas hepáticas
<i>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:</i>	
Frecuentes	Reacciones cutáneas (por ejemplo, pigmentación oral, ungueal y cutánea) y mucositis oral.
Poco frecuentes:	Exantema, melanoniquia, alopecia.
Raros:	Úlceras en las piernas
Desconocidos:	Sequedad cutánea
<i>Trastornos del aparato reproductor y de la mama:</i>	
Muy frecuentes :	oligospermia, azoospermia ⁴
Desconocidos:	Amenorrea
<i>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</i>	
Desconocidos:	Fiebre
<i>Exploraciones complementarias:</i>	
Desconocidos:	Aumento de peso ⁵

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

- ² La macrocitosis causada por la hidroxycarbamida no tiene relación con el déficit de vitamina B₁₂ o de ácido fólico.
- ³ Debido principalmente a infección por parvovirus o a secuestro esplénico.
- ⁴ La oligospermia y la azoospermia suelen ser reversibles, pero hay que tenerlas en cuenta si se desea tener hijos (ver sección 5.3). Estos trastornos también se asocian a la enfermedad subyacente.
- ⁵ Que puede ser un efecto de la mejora del estado general.

Los datos clínicos obtenidos en pacientes con anemia drepanocítica no han aportado pruebas de que la hidroxycarbamida produzca reacciones adversas para las funciones hepática y renal.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación incluido en el Anexo V.

4.9. Sobredosis

Se han notificado casos de toxicidad mucocutánea aguda en pacientes tratados con hidroxycarbamida en dosis varias veces superiores a la terapéutica. Se ha observado hipersensibilidad, eritema violeta, edema en palmas y plantas seguido por descamación de manos y pies, hiperpigmentación generalizada grave de la piel y estomatitis.

En pacientes con anemia drepanocítica se ha notificado neutropenia en casos aislados de sobredosis de hidroxycarbamida (1,43 y 8,57 veces la dosis máxima recomendada de 35 mg/kg p.c./día). Se recomienda controlar el hemograma durante varias semanas después de una sobredosis, porque la recuperación puede tardar.

El tratamiento de la sobredosis consiste en lavado gástrico seguido de tratamiento sintomático y control de la función de la médula ósea.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Agentes antineoplásicos, otros antineoplásicos, código ATC: L01XX05.

En casi todos los ensayos clínicos realizados sobre anemia drepanocítica, la hidroxycarbamida redujo la frecuencia de episodios de oclusión vascular en niños y en adultos entre un 66% y un 80%. En los grupos tratados se observó la misma reducción en el número de ingresos hospitalarios y en el número de días de hospitalización. En varios estudios también disminuyó la frecuencia anual del síndrome torácico agudo entre un 25% y un 33%. Ésta es una complicación frecuente de la anemia drepanocítica que pone en peligro la vida del paciente, y se caracteriza por dolor torácico o fiebre o disnea con infiltrado reciente en la radiografía.

Se demostró un beneficio sostenido para los pacientes que continuaron el tratamiento con hidroxycarbamida durante 8 años.

No se conoce completamente el mecanismo de acción concreto de la hidroxycarbamida. Uno de los mecanismos por los que actúa es la elevación de las concentraciones de hemoglobina fetal (HbF) en los pacientes con anemia drepanocítica. La HbF interfiere en la polimerización de la hemoglobina S (HbS), lo que impide la deformación de los glóbulos rojos. En todos los ensayos clínicos se ha observado un aumento significativo de la HbF con respecto al valor basal después del tratamiento con hidroxycarbamida.

Recientemente se ha demostrado que la hidroxycarbamida se asocia a la generación de óxido nítrico, que estimula la producción de monofosfato de guanosina cíclico (GMPc), lo que a su vez activa una proteína cinasa y aumenta la producción de HbF. Otros efectos farmacológicos conocidos de

hidroxicarbamida que pueden contribuir a sus efectos beneficiosos en la anemia drepanocítica son la reducción del número de neutrófilos, el aumento del contenido de agua de los eritrocitos, el aumento de la deformabilidad de las células drepanocíticas y la alteración de la adhesión de los eritrocitos al endotelio.

Además la hidroxicarbamida produce una inhibición inmediata de la síntesis de ADN actuando como inhibidor de la ribonucleótido reductasa, sin interferir en la síntesis del ácido ribonucleico ni de las proteínas.

Además de la correlación inconstante entre la reducción de la tasa de crisis y el aumento de la HbF, el efecto citorreductor de hidroxicarbamida, sobre todo el descenso del número de neutrófilos, fue el factor más estrechamente relacionado con la reducción de la tasa de crisis.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Tras la administración oral de 20 mg/kg de hidroxicarbamida se observa una absorción rápida: la concentración plasmática máxima, de 30 mg/l aproximadamente, se alcanza al cabo de 0,75 horas en niños y de 1,2 horas en adultos con anemia drepanocítica. La exposición total en las 24 horas siguientes a la administración es de 124 mg*h/l en niños y adolescentes y de 135 mg*h/l en pacientes adultos. La biodisponibilidad oral de la hidroxicarbamida es casi completa a juzgar por lo observado en otras indicaciones distintas de la anemia drepanocítica.

Distribución

La hidroxicarbamida se distribuye rápidamente en el cuerpo humano, entra en el líquido cefalorraquídeo, aparece en el líquido peritoneal y en el ascítico, y se concentra en leucocitos y eritrocitos. El volumen de distribución estimado de hidroxicarbamida es aproximadamente igual que el de agua total del organismo. El volumen de distribución en estado de equilibrio ajustado en función de la biodisponibilidad es de 0,57 l/kg en pacientes con anemia drepanocítica (lo que supone aproximadamente 72 l en niños y 90 l en adultos). Se desconoce el grado de unión de la hidroxicarbamida a las proteínas.

Biotransformación:

No se conocen bien las vías de biotransformación ni los metabolitos. La urea es uno de ellos. La hidroxicarbamida en concentraciones de 30, 100 y 300 μ M no es metabolizada *in vitro* por el sistema del citocromo P450 de los microsomas hepáticos humanos. En concentraciones de 10 a 300 μ M, la hidroxicarbamida no estimula *in vitro* la actividad ATPasa de la glucoproteína P (GPP) recombinante humana, lo que indica que la hidroxicarbamida no es sustrato de la GPP. Por consiguiente, no es de esperar que se produzcan interacciones si se administra junto con sustratos de los citocromos P450 o de la GPP.

Eliminación

En un estudio sobre la administración de dosis reiteradas a pacientes adultos con anemia drepanocítica, se detectó aproximadamente el 60 % de la dosis de hidroxicarbamida en orina en estado de equilibrio. En adultos, el aclaramiento total ajustado en función de la biodisponibilidad fue de 9,89 l/h (0,16 l/h/kg); 5,64 l/h correspondieron al aclaramiento renal y 4,25 l/h al no renal. Los valores respectivos del aclaramiento total en niños fueron de 7,25 l/h (0,20 l/h/kg), 2,91 por vía renal y 4,34 l/h por otras vías.

En adultos con anemia drepanocítica, la excreción acumulada media de hidroxicarbamida por orina fue del 62 % de la dosis administrada a las 8 horas, y por lo tanto superior a la observada en pacientes con cáncer (35 % – 40 %). En pacientes con anemia drepanocítica, la hidroxicarbamida fue eliminada con una semivida de seis a siete horas, superior a lo notificado en otras indicaciones.

Edad, raza, sexo

No se dispone de información sobre diferencias farmacocinéticas debidas a la edad (excepto en niños), al sexo o a la raza.

Niños

En pacientes pediátricos y adultos con anemia drepanocítica, la exposición sistémica a la hidroxycarbamida en estado de equilibrio fue similar en lo que respecta al área bajo la curva. Las concentraciones plasmáticas máximas y el volumen aparente de distribución con respecto al peso corporal fueron muy parecidos en todos los grupos de edad. El tiempo necesario para alcanzar la concentración plasmática máxima y el porcentaje de dosis eliminado por la orina fueron superiores en niños que en adultos. En niños, la semivida y el aclaramiento total en función del peso corporal fueron ligeramente superiores que en pacientes adultos (ver sección 4.2).

Insuficiencia renal

Como la excreción renal es una de las vías de eliminación, hay que considerar la posibilidad de reducir la dosis de Siklos en pacientes con insuficiencia renal. En un estudio abierto sobre la administración de una sola dosis a pacientes adultos con anemia drepanocítica (*Yan JH y cols., 2005*), se evaluó la influencia de la función renal en la farmacocinética de la hidroxycarbamida. Pacientes con función renal normal (aclaramiento de creatinina CrCl > 80 ml/min), y con insuficiencia renal leve (CrCl 60 - 80 ml/min), moderada (CrCl 30 - < 60 ml/min) o grave (< 30 ml/min) recibieron una sola dosis de 15 mg/kg p.c. de hidroxycarbamida en cápsulas de 200 mg, 300 mg o 400 mg. En pacientes con CrCl inferior a 60 ml/min o en pacientes con nefropatía terminal, la exposición a la hidroxycarbamida fue aproximadamente un 64 % superior que en pacientes con función renal normal. Según se observó en otro estudio, en pacientes con CrCl < 60 ml/min, el área bajo la curva fue aproximadamente un 51 % mayor que en pacientes con CrCl ≥ 60 ml/min, lo que indica que en pacientes con CrCl ≤ 60 ml/min puede convenir reducir la dosis de hidroxycarbamida en un 50 %. La hemodiálisis redujo la exposición a la hidroxycarbamida en un 33 % (ver secciones 4.2 y 4.4).

En estos pacientes se aconseja vigilar estrechamente los parámetros sanguíneos.

Insuficiencia hepática

No hay datos que permitan proponer instrucciones concretas para ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática pero, por seguridad, Siklos está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática grave (ver sección 4.3). En estos pacientes se aconseja vigilar estrechamente los parámetros sanguíneos.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

En los estudios no clínicos sobre toxicidad los efectos más frecuentes fueron depresión medular, atrofia linfoides y cambios degenerativos en el epitelio de los intestinos delgado y grueso. En algunas especies se observaron efectos cardiovasculares y alteraciones hematológicas. En ratas también se produjo atrofia testicular con reducción de la espermatogénesis, mientras que en perros se observó una detención reversible de la espermatogénesis.

La hidroxycarbamida es inequívocamente genotóxica en gran variedad de pruebas. No se han realizado estudios convencionales a largo plazo sobre el poder carcinógeno de hidroxycarbamida. No obstante, se supone que es carcinógena para varias especies.

La hidroxycarbamida atraviesa la barrera placentaria y se ha demostrado que, en la dosis terapéutica para seres humanos o en otras inferiores, tiene efectos teratógenos y embriotóxicos potentes en gran variedad de modelos con animales. El poder teratógeno se caracterizó por osificación parcial de los huesos del cráneo, ausencia de las cuencas oculares, hidrocefalia, esternones bífidos, ausencia de vértebras lumbares. La embriotoxicidad se caracterizó por reducción de la viabilidad fetal, reducción del tamaño de las camadas vivas y retrasos del desarrollo.

La administración de 60 mg/kg p.c./día de hidroxycarbamida a ratas macho (aproximadamente el doble de la dosis máxima recomendada en seres humanos) les produjo atrofia testicular, reducción de la espermatogénesis y reducción acusada de la capacidad de preñar a las hembras.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Estearil fumarato de sodio
Celulosa microcristalina con sílice
Copolímero de metacrilato butilado básico

6.2. Incompatibilidades

No procede.

6.3. Periodo de validez

3 años.

6.4. Precauciones especiales de conservación

Conservar por debajo de 30°C.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Frasco de polietileno de alta densidad (HDPE) con cierre de rosca de polipropileno a prueba de niños con una unidad desecante, conteniendo 60, 90 o 120 comprimidos recubiertos con película.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envase.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Siklos es un medicamento que debe manipularse con cuidado. Las personas que no toman Siklos (sobre todo las mujeres embarazadas) deben evitar el contacto con la hidroxycarbamida. . Lávese las manos antes y después de tocar los comprimidos.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Addmedica
101 rue Saint Lazare
75009 París
Francia
Tel.: +33 1 72 69 01 86
Fax: +33 1 73 72 94 13
Correo electrónico: contact@addmedica.com

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/07/397/002
EU/1/07/397/003
EU/1/07/397/004

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 29/06/2007

Fecha de la última renovación: 28/06/2012

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

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

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Siklos 1000 mg comprimidos recubiertos con película.

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido contiene 1.000 mg de hidroxycarbamida.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido casi blanco, con forma de cápsula y recubierto con película, con tres ranuras a cada lado.

El comprimido se puede dividir en cuatro partes iguales.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Siklos está indicado en la prevención de las crisis de oclusión de vasos dolorosas y recurrentes, como el síndrome torácico agudo en adultos, adolescentes y niños mayores de 2 años que padecen anemia drepanocítica sintomática (ver sección 5.1).

4.2. Posología y forma de administración

El tratamiento con Siklos debe ser iniciado por un médico que tenga experiencia en el tratamiento de la anemia drepanocítica.

Posología

En adultos, adolescentes y niños mayores de 2 años de edad:

La posología debe basarse en el peso corporal del paciente (pc).

La dosis inicial de hidroxycarbamida es de 15 mg/kg de peso corporal, y la dosis habitual es de 15 a 30 mg/kg de peso corporal/día.

Mientras el paciente responda al tratamiento, ya sea desde el punto de vista clínico o hematológico (p. ej., elevación de la hemoglobina F (HbF), volumen corpuscular medio (VCM), recuento de neutrófilos), se mantendrá la dosis de Siklos.

Si no hay respuesta (reaparición de las crisis o mantenimiento de la frecuencia de éstas) se puede aumentar la dosis en incrementos de 2,5 a 5 mg/kg de peso corporal/día utilizando la concentración más apropiada. En circunstancias excepcionales se puede justificar una dosis máxima de 35 mg/kg/ de peso corporal/día bajo control hematológico estricto (ver sección 4.4).

Si un paciente sigue sin responder a pesar de recibir la dosis máxima de hidroxycarbamida (35 mg/kg p.c./día) durante tres a seis meses, se considerará la posibilidad de suspender definitivamente la administración de Siklos.

Si las cifras de los hemogramas se encuentran dentro de los límites de toxicidad, se suspenderá temporalmente la administración de Siklos hasta que dichas cifras vuelvan a la normalidad. La recuperación hematológica suele ocurrir en el plazo de dos semanas. Cuando esto se produzca, se puede reanudar el tratamiento con dosis reducidas. Posteriormente se puede volver a aumentar bajo estricto control hematológico. Si una dosis produce toxicidad hematológica, no debe probarse más de dos veces.

El intervalo tóxico se caracteriza por los siguientes resultados de los análisis de sangre:

Neutrófilos	< 2.000/mm ³
Plaquetas	< 80.000/mm ³
Hemoglobina	< 4,5 g/dl
Reticulocitos	< 80.000/mm ³ si la concentración de hemoglobina es < 9 g/dl

Hay datos a largo plazo sobre el uso continuado de hidroxycarbamida en niños y adolescentes con anemia drepanocítica, con un seguimiento de 12 años en niños y adolescentes y de más de 13 años en adultos. En la actualidad se ignora cuánto debe durar el tratamiento con Siklos. La duración del tratamiento es responsabilidad del médico, y dependerá de la situación clínica y hematológica de cada paciente.

Población pediátrica

Niños menores de 2 años

Los datos existentes sobre el tratamiento con hidroxycarbamida en niños menores de 2 años de edad son tan escasos que no se han establecido pautas de administración y, por tanto, no se recomienda el tratamiento con hidroxycarbamida de esta población.

Niños y adolescentes (2 a 18 años)

En niños y adolescentes con anemia drepanocítica, la exposición sistémica a la hidroxycarbamida es similar a la que se observa en pacientes adultos. Por consiguiente, no es necesario ajustar la dosis en pacientes jóvenes.

Insuficiencia renal

En pacientes con insuficiencia renal hay que considerar la posibilidad de reducir la dosis de Siklos, puesto que ésta es una vía de eliminación importante. Si el aclaramiento de creatinina es ≤ 60 ml/min, la dosis inicial de Siklos debe reducirse en un 50 %. En estos pacientes se aconseja vigilar estrechamente los parámetros sanguíneos. Siklos no debe administrarse a pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina < 30 ml/min) (ver secciones 4.3, 4.4 y 5.2).

Insuficiencia hepática

No hay datos concretos que respalden ajustes de la dosis en pacientes con insuficiencia hepática. En estos pacientes se aconseja vigilar estrechamente los parámetros sanguíneos. Por razones de seguridad, Siklos está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática grave (ver secciones 4.3 y 4.4).

Método de administración

Dependiendo de la dosis individual, el comprimido entero, partido por la mitad o en cuartos, deberá tomarse una vez al día, preferiblemente por la mañana antes del desayuno y, cuando sea necesario, con un vaso de agua o una pequeña cantidad de alimentos.

Si el paciente no puede tragar los comprimidos, podrán disolverse **inmediatamente antes de su uso** en una pequeña cantidad de agua utilizando una cucharilla. Para ocultar su sabor amargo se puede añadir una gota de sirope o mezclar el contenido con comida.

4.3. Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

Insuficiencia hepática (clasificación C de Child-Pugh) o insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina < 30 ml/min).

Los intervalos tóxicos de mielosupresión se recogen en la sección 4.2.

Lactancia (ver sección 4.6).

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

El tratamiento con Siklos requiere un control clínico estricto. Antes de iniciarlo se determinará la situación hematológica del paciente y las funciones renal y hepática; estas determinaciones se repetirán durante el tratamiento. Durante el tratamiento con Siklos se obtendrán recuentos hemáticos cada 2 semanas al inicio del tratamiento (es decir, los dos primeros meses) y si la dosis diaria de hidroxycarbamida es de hasta 35 mg/kg p.c. Los pacientes que se estabilicen con dosis inferiores serán controlados cada 2 meses.

Si se observa una depresión acusada de la función de la médula ósea, se suspenderá el tratamiento con Siklos. Normalmente la primera y más frecuente manifestación de supresión hematológica es la neutropenia. La trombocitopenia y la anemia son menos frecuentes, y es raro que no vayan precedidas por neutropenia. La mielosupresión se suele recuperar pronto si se suspende el tratamiento. El tratamiento con Siklos se puede reanudar con una dosis un poco más baja (ver sección 4.2).

Siklos debe utilizarse con precaución en pacientes con insuficiencia renal entre leve y moderada (ver sección 4.2).

No se dispone de datos en pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada, por lo que Siklos debe utilizarse con precaución.

También debe utilizarse con precaución en pacientes que presenten úlceras en las piernas. Éstas son una complicación frecuente de la anemia drepanocítica, pero también se han notificado en pacientes tratados con hidroxycarbamida. En pacientes con trastornos mieloproliferativos tratados con hidroxycarbamida se ha observado toxicidad en los vasos cutáneos, como ulceraciones vasculíticas y gangrena. Este tipo de toxicidad se dio casi siempre en pacientes que habían recibido tratamiento con interferón o que lo estaban recibiendo. Como quiera que los trastornos clínicos derivados de las úlceras vasculares cutáneas notificadas en pacientes con enfermedades mieloproliferativas pueden ser graves, en caso de que aparezcan se suspenderá el tratamiento con hidroxycarbamida o se reducirá la dosis. En raras ocasiones las úlceras se deben a vasculitis leucocitoclásticas.

Se recomienda hacer un seguimiento continuado del crecimiento de los niños en tratamiento.

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

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

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

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han realizado estudios de interacciones específicos con hidroxycarbamida.

En pacientes infectados por el VIH y tratados con hidroxycarbamida combinada con medicamentos antirretrovirales, sobre todo didanosina más estavudina, se han notificado pancreatitis potencialmente mortal, toxicidad hepática y neuropatía periférica grave. La mediana de la reducción de los linfocitos CD4 en pacientes tratados con hidroxycarbamida combinada con didanosina, estavudina e indinavir fue de 100/mm³ aproximadamente.

El uso simultáneo de hidroxycarbamida y otros medicamentos mielosupresores o radioterapia puede aumentar la depresión medular, los trastornos digestivos o la mucositis. Un eritema causado por la radiación puede empeorar por la hidroxycarbamida.

El uso simultáneo de hidroxycarbamida con una vacuna con virus vivos puede potenciar la replicación del virus de la vacuna y/o aumentar la reacción adversa al virus de la vacuna, porque puede que los mecanismos de defensa normales estén suprimidos por la hidroxycarbamida. La administración de una vacuna con virus vivo a un paciente en tratamiento con hidroxycarbamida puede desencadenar una infección grave. En general, puede disminuir la respuesta de los anticuerpos del paciente a la vacuna. Sólo se administrará Siklos a la vez que vacunas con virus vivos si las ventajas superan claramente a los riesgos potenciales.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil / Anticoncepción en hombres y mujeres

Se debe aconsejar a las mujeres en edad fértil que durante el tratamiento con hidroxycarbamida no se queden embarazadas y que informen a su médico de inmediato en caso de embarazo. Es muy importante las mujeres en edad fértil que utilicen anticonceptivos eficaces

Los pacientes en tratamiento con hidroxycarbamida; quienes deseen concebir un hijo, deben interrumpir el tratamiento entre 3 y 6 meses antes del embarazo, si es posible. La evaluación de la relación riesgo/beneficio debe hacerse caso por caso, sopesando el riesgo del tratamiento con hidroxycarbamida frente al cambio a un programa de transfusiones de sangre.

Embarazo

En un análisis retrospectivo de un estudio de cohorte de 123 pacientes adultos tratados con hidroxycarbamida se notificaron veintitrés embarazos en 15 mujeres tratadas con hidroxycarbamida y en las parejas de tres varones tratados con hidroxycarbamida. En la mayor parte de los casos (61 %) el resultado fue normal en cuanto a la fecha del parto y al transcurso del mismo. En los demás casos con evolución conocida fue necesario interrumpir el embarazo, por voluntad de la paciente o por consejo médico. Por eso los datos de unos pocos embarazos con exposición al fármaco indican que no tiene efectos adversos sobre el embarazo ni sobre la salud del feto recién nacido.

Los estudios en animales han mostrado toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3). Los pacientes en tratamiento con hidroxycarbamida deben ser avisados de los riesgos teóricos en el feto. Teniendo en cuenta la escasa información disponible, en caso de exposición a la hidroxycarbamida de pacientes embarazadas o parejas embarazadas de pacientes tratados con hidroxycarbamida, durante el embarazo es preciso considerar el seguimiento meticuloso, con exámenes clínicos, biológicos y ecográficos suficientes.

Lactancia

La hidroxycarbamida se excreta en la leche materna. Debido a las posibles reacciones adversas graves en los lactantes, el periodo de lactancia se suspenderá durante el tratamiento con Siklos.

Fertilidad

La fertilidad en hombres puede verse afectada por el tratamiento. Casos oligospermia o azoospermia reversibles muy frecuentes se han observado en los seres humanos, aunque estos trastornos también se asocian a la enfermedad subyacente. En ratas macho se ha observado alteración de la fertilidad (ver sección 5.3).

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han realizado estudios de los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. No obstante, se informará a los pacientes de que en la bibliografía aparecen casos de mareos, aunque no son frecuentes. Se aconsejará a los pacientes que no conduzcan ni manejen máquinas si se marean durante el tratamiento con Siklos.

4.8. Reacciones adversas

Se ha realizado un análisis retrospectivo específico de la seguridad de la hidroxycarbamida en un estudio de cohortes de 123 adultos durante 13 años y 352 niños mayores de 2 años y adolescentes hasta 12 años de edad durante 12 años.

La reacción adversa notificada con más frecuencia es la mielosupresión, siendo la neutropenia su manifestación más frecuente. La depresión medular es el efecto tóxico limitante de la dosis de hidroxycarbamida. Cuando no se alcanza la dosis máxima tolerada suele producirse mielotoxicidad transitoria en menos del 10 % de los pacientes, pero si se alcanza dicha dosis, más del 50 % de los pacientes pueden experimentar supresión medular reversible. Estas reacciones adversas son previsibles debido a la farmacología de la hidroxycarbamida. Si se aumenta la dosis de forma gradual, estos efectos pueden ser menos intensos (ver sección 4.2).

A continuación se enumeran las reacciones adversas ordenadas según su clasificación por órganos y sistemas y por frecuencias absolutas. Las frecuencia se definen así: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); muy raras ($< 1/10.000$), desconocidos (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

<i>Infecciones e infestaciones:</i>	
Desconocidos:	Infección por parvovirus B19
<i>Neoplasias benignas, malignas y no especificadas:</i>	
Desconocidos:	Leucemia y, en pacientes ancianos, cáncer de piel
<i>Trastornos de la sangre y del sistema linfático:</i>	
Muy frecuentes:	Depresión medular ¹ , incluida neutropenia ($< 2,0 \times 10^9/l$), reticulocitopenia ($< 80 \times 10^9/l$), macrocitosis ²
Frecuentes:	Trombocitopenia ($< 80 \times 10^9/l$), anemia (hemoglobina $< 4,5 \text{ g/dl}$) ³
<i>Trastornos del sistema nervioso:</i>	
Frecuentes:	Dolor de cabeza
Poco frecuentes:	Mareos
<i>Trastornos vasculares</i>	
Desconocidos:	Hemorragia
<i>Trastornos gastrointestinales:</i>	
Poco frecuentes:	Náuseas
Desconocidos:	Trastornos gastrointestinales, vómitos, úlcera gastrointestinal, hipomagnesemia grave
<i>Trastornos hepato biliares</i>	
Raros:	Elevación de las enzimas hepáticas
<i>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:</i>	
Frecuentes	Reacciones cutáneas (por ejemplo, pigmentación oral, ungueal y cutánea) y mucositis oral.
Poco frecuentes:	Exantema, melanoniquia, alopecia.
Raros:	Úlceras en las piernas
Desconocidos:	Sequedad cutánea
<i>Trastornos del aparato reproductor y de la mama:</i>	
Muy frecuentes :	Oligospermia, azoospermia ⁴
Desconocidos:	Amenorrea
<i>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</i>	
Desconocidos:	Fiebre
<i>Exploraciones complementarias:</i>	
Desconocidos:	Aumento de peso ⁵

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

- ² La macrocitosis causada por la hidroxycarbamida no tiene relación con el déficit de vitamina B₁₂ o de ácido fólico.
- ³ Debido principalmente a infección por parvovirus o a secuestro esplénico.
- ⁴ La oligospermia y la azoospermia suelen ser reversibles, pero hay que tenerlas en cuenta si se desea tener hijos (ver sección 5.3). Estos trastornos también se asocian a la enfermedad subyacente.
- ⁵ Que puede ser un efecto de la mejora del estado general.

Los datos clínicos obtenidos en pacientes con anemia drepanocítica no han aportado pruebas de que la hidroxycarbamida produzca reacciones adversas para las funciones hepática y renal.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del **sistema nacional de notificación** incluido en el **Anexo V**.

4.9. Sobredosis

Se han notificado casos de toxicidad mucocutánea aguda en pacientes tratados con hidroxycarbamida en dosis varias veces superiores a la terapéutica. Se ha observado hipersensibilidad, eritema violeta, edema en palmas y plantas seguido por descamación de manos y pies, hiperpigmentación generalizada grave de la piel y estomatitis.

En pacientes con anemia drepanocítica se ha notificado neutropenia en casos aislados de sobredosis de hidroxycarbamida (1,43 y 8,57 veces la dosis máxima recomendada de 35 mg/kg p.c./día). Se recomienda controlar el hemograma durante varias semanas después de una sobredosis, porque la recuperación puede tardar.

El tratamiento de la sobredosis consiste en lavado gástrico seguido de tratamiento sintomático y control de la función de la médula ósea.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Agentes antineoplásicos, otros antineoplásicos, código ATC: L01XX05.

En casi todos los ensayos clínicos realizados sobre anemia drepanocítica, la hidroxycarbamida redujo la frecuencia de episodios de oclusión vascular en niños y en adultos entre un 66% y un 80%. En los grupos tratados se observó la misma reducción en el número de ingresos hospitalarios y en el número de días de hospitalización. En varios estudios también disminuyó la frecuencia anual del síndrome torácico agudo entre un 25% y un 33%. Ésta es una complicación frecuente de la anemia drepanocítica que pone en peligro la vida del paciente, y se caracteriza por dolor torácico o fiebre o disnea con infiltrado reciente en la radiografía.

Se demostró un beneficio sostenido para los pacientes que continuaron el tratamiento con hidroxycarbamida durante 8 años.

No se conoce completamente el mecanismo de acción concreto de la hidroxycarbamida. Uno de los mecanismos por los que actúa es la elevación de las concentraciones de hemoglobina fetal (HbF) en los pacientes con anemia drepanocítica. La HbF interfiere en la polimerización de la hemoglobina S (HbS), lo que impide la deformación de los glóbulos rojos. En todos los ensayos clínicos se ha observado un aumento significativo de la HbF con respecto al valor basal después del tratamiento con hidroxycarbamida.

Recientemente se ha demostrado que la hidroxycarbamida se asocia a la generación de óxido nítrico, que estimula la producción de monofosfato de guanosina cíclico (GMPc), lo que a su vez activa una proteína cinasa y aumenta la producción de HbF. Otros efectos farmacológicos conocidos de

hidroxicarbamida que pueden contribuir a sus efectos beneficiosos en la anemia drepanocítica son la reducción del número de neutrófilos, el aumento del contenido de agua de los eritrocitos, el aumento de la deformabilidad de las células drepanocíticas y la alteración de la adhesión de los eritrocitos al endotelio.

Además la hidroxicarbamida produce una inhibición inmediata de la síntesis de ADN actuando como inhibidor de la ribonucleótido reductasa, sin interferir en la síntesis del ácido ribonucleico ni de las proteínas.

Además de la correlación inconstante entre la reducción de la tasa de crisis y el aumento de la HbF, el efecto citorreductor de hidroxicarbamida, sobre todo el descenso del número de neutrófilos, fue el factor más estrechamente relacionado con la reducción de la tasa de crisis.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Tras la administración oral de 20 mg/kg de hidroxicarbamida se observa una absorción rápida: la concentración plasmática máxima, de 30 mg/l aproximadamente, se alcanza al cabo de 0,75 horas en niños y de 1,2 horas en adultos con anemia drepanocítica. La exposición total en las 24 horas siguientes a la administración es de 124 mg*h/l en niños y adolescentes y de 135 mg*h/l en pacientes adultos. La biodisponibilidad oral de la hidroxicarbamida es casi completa a juzgar por lo observado en otras indicaciones distintas de la anemia drepanocítica.

Distribución

La hidroxicarbamida se distribuye rápidamente en el cuerpo humano, entra en el líquido cefalorraquídeo, aparece en el líquido peritoneal y en el ascítico, y se concentra en leucocitos y eritrocitos. El volumen de distribución estimado de hidroxicarbamida es aproximadamente igual que el de agua total del organismo. El volumen de distribución en estado de equilibrio ajustado en función de la biodisponibilidad es de 0,57 l/kg en pacientes con anemia drepanocítica (lo que supone aproximadamente 72 l en niños y 90 l en adultos). Se desconoce el grado de unión de la hidroxicarbamida a las proteínas.

Biotransformación

No se conocen bien las vías de biotransformación ni los metabolitos. La urea es uno de ellos. La hidroxicarbamida en concentraciones de 30, 100 y 300 μ M no es metabolizada *in vitro* por el sistema del citocromo P450 de los microsomas hepáticos humanos. En concentraciones de 10 a 300 μ M, la hidroxicarbamida no estimula *in vitro* la actividad ATPasa de la glucoproteína P (GPP) recombinante humana, lo que indica que la hidroxicarbamida no es sustrato de la GPP. Por consiguiente, no es de esperar que se produzcan interacciones si se administra junto con sustratos de los citocromos P450 o de la GPP.

Eliminación

En un estudio sobre la administración de dosis reiteradas a pacientes adultos con anemia drepanocítica, se detectó aproximadamente el 60 % de la dosis de hidroxicarbamida en orina en estado de equilibrio. En adultos, el aclaramiento total ajustado en función de la biodisponibilidad fue de 9,89 l/h (0,16 l/h/kg); 5,64 l/h correspondieron al aclaramiento renal y 4,25 l/h al no renal. Los valores respectivos del aclaramiento total en niños fueron de 7,25 l/h (0,20 l/h/kg), 2,91 por vía renal y 4,34 l/h por otras vías.

En adultos con anemia drepanocítica, la excreción acumulada media de hidroxicarbamida por orina fue del 62 % de la dosis administrada a las 8 horas, y por lo tanto superior a la observada en pacientes con cáncer (35 % – 40 %). En pacientes con anemia drepanocítica, la hidroxicarbamida fue eliminada con una semivida de seis a siete horas, superior a lo notificado en otras indicaciones.

Edad, raza, sexo

No se dispone de información sobre diferencias farmacocinéticas debidas a la edad (excepto en niños), al sexo o a la raza.

Niños

En pacientes pediátricos y adultos con anemia drepanocítica, la exposición sistémica a la hidroxycarbamida en estado de equilibrio fue similar en lo que respecta al área bajo la curva. Las concentraciones plasmáticas máximas y el volumen aparente de distribución con respecto al peso corporal fueron muy parecidos en todos los grupos de edad. El tiempo necesario para alcanzar la concentración plasmática máxima y el porcentaje de dosis eliminado por la orina fueron superiores en niños que en adultos. En niños, la semivida y el aclaramiento total en función del peso corporal fueron ligeramente superiores que en pacientes adultos (ver sección 4.2).

Insuficiencia renal

Como la excreción renal es una de las vías de eliminación, hay que considerar la posibilidad de reducir la dosis de Siklos en pacientes con insuficiencia renal. En un estudio abierto sobre la administración de una sola dosis a pacientes adultos con anemia drepanocítica (Yan JH y cols., 2005), se evaluó la influencia de la función renal en la farmacocinética de la hidroxycarbamida. Pacientes con función renal normal (aclaramiento de creatinina CrCl > 80 ml/min), y con insuficiencia renal leve (CrCl 60 - 80 ml/min), moderada (CrCl 30 - < 60 ml/min) o grave (< 30 ml/min) recibieron una sola dosis de 15 mg/kg p.c. de hidroxycarbamida en cápsulas de 200 mg, 300 mg o 400 mg. En pacientes con CrCl inferior a 60 ml/min o en pacientes con nefropatía terminal, la exposición a la hidroxycarbamida fue aproximadamente un 64 % superior que en pacientes con función renal normal. Según se observó en otro estudio, en pacientes con CrCl < 60 ml/min, el área bajo la curva fue aproximadamente un 51 % mayor que en pacientes con CrCl ≥ 60 ml/min, lo que indica que en pacientes con CrCl ≤ 60 ml/min puede convenir reducir la dosis de hidroxycarbamida en un 50 %. La hemodiálisis redujo la exposición a la hidroxycarbamida en un 33 % (ver secciones 4.2 y 4.4).

En estos pacientes se aconseja vigilar estrechamente los parámetros sanguíneos.

Insuficiencia hepática

No hay datos que permitan proponer instrucciones concretas para ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática pero, por seguridad, Siklos está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática grave (ver sección 4.3). En estos pacientes se aconseja vigilar estrechamente los parámetros sanguíneos.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

En los estudios no clínicos sobre toxicidad los efectos más frecuentes fueron depresión medular, atrofia linfóide y cambios degenerativos en el epitelio de los intestinos delgado y grueso. En algunas especies se observaron efectos cardiovasculares y alteraciones hematológicas. En ratas también se produjo atrofia testicular con reducción de la espermatogénesis, mientras que en perros se observó una detención reversible de la espermatogénesis.

La hidroxycarbamida es inequívocamente genotóxica en gran variedad de pruebas.

No se han realizado estudios convencionales a largo plazo sobre el poder carcinógeno de hidroxycarbamida. No obstante, se supone que es carcinógena para varias especies.

La hidroxycarbamida atraviesa la barrera placentaria y se ha demostrado que, en la dosis terapéutica para seres humanos o en otras inferiores, tiene efectos teratógenos y embriotóxicos potentes en gran variedad de modelos con animales. El poder teratógeno se caracterizó por osificación parcial de los huesos del cráneo, ausencia de las cuencas oculares, hidrocefalia, esternones bífidos, ausencia de vértebras lumbares. La embriotoxicidad se caracterizó por reducción de la viabilidad fetal, reducción del tamaño de las camadas vivas y retrasos del desarrollo.

La administración de 60 mg/kg p.c./día de hidroxycarbamida a ratas macho (aproximadamente el doble de la dosis máxima recomendada en seres humanos) les produjo atrofia testicular, reducción de la espermatogénesis y reducción acusada de la capacidad de preñar a las hembras.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Esteril fumarato de sodio
Celulosa microcristalina con sílice
Copolímero de metacrilato butilado básico

6.2. Incompatibilidades

No procede.

6.3. Periodo de validez

3 años.

Periodo de validez en uso: los comprimidos rotos de Siklos 1.000 mg sin usar deben introducirse de nuevo en el frasco y usarse en tres meses.

6.4. Precauciones especiales de conservación

Conservar por debajo de 30°C.
Consulte la sección 6.3 para ver la forma de guardar los comprimidos rotos sin usar.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Frasco de polietileno de alta densidad (HDPE) con cierre de rosca de polipropileno) a prueba de niños con una unidad desecante.

Tamaño de envase: 30 comprimidos recubiertos con película.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Siklos es un medicamento que debe manipularse con cuidado. Las personas que no toman Siklos (sobre todo las mujeres embarazadas) deben evitar el contacto con la hidroxycarbamida. Si para lograr la dosis necesaria tiene que partir el comprimido en dos o cuatro partes, debe hacerlo lejos de donde haya alimentos. Limpie con una toallita húmeda desechable el polvo que pudiera caer al romper el comprimido y tírela.. Siempre que se manipule Siklos, lávese las manos antes y después de tocar los comprimidos. La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Addmedica
101 rue Saint Lazare
75009 París
Francia
Tel.: +33 1 72 69 01 86
Fax: +33 1 73 72 94 13
Correo electrónico: contact@addmedica.com

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/07/397/001

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización : 29/06/2007

Fecha de la última renovación: 28/06/2012

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

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

ANEXO II

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

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

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

Delpharm Lille
Z.I de Roubaix Est
Rue de Toufflers
59390 Lys-Lez-Lannoy
Francia

B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO

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

C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

• Informes periódicos de seguridad (IPS)

El Titular de la Autorización de Comercialización (TAC) presentará los informes periódicos de seguridad para este medicamento de conformidad con las exigencias establecidas en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD) prevista en el artículo 107ter, párrafo 7, de la Directiva 2001/83/CE y publicada en el portal web europeo sobre medicamentos.

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

• Plan de Gestión de Riesgos (PGR)

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

Se debe presentar un PGR actualizado:

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

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

La PGR actualizado deberá presentarse con carácter anual

• Medidas adicionales de minimización de riesgos

El titular de la autorización de comercialización deberá cerciorarse de que, antes del lanzamiento, todos los médicos que vayan a prescribir Siklos dispongan de un paquete de información al médico que contenga lo siguiente:

- Guía de tratamiento para el médico
- Paquete de información al paciente

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

- Resumen de las características del producto

- Necesidad de obtener un hemograma y ajustar la dosis con regularidad
- Necesidad de adoptar medidas anticonceptivas
- Riesgo de infertilidad masculina y femenina; riesgo potencial para el feto y el lactante
- Seguimiento del desarrollo de los niños tratados
- Forma de manipular los comprimidos rotos
- Tratamiento de las reacciones adversas al medicamento
- Riesgo de error de medicación debido a la disponibilidad de dos concentraciones distintas

El paquete de información al paciente debe contener los siguientes elementos clave:

- Prospecto
- Forma de manipular los comprimidos rotos
- Necesidad de obtener hemogramas con regularidad
- Información sobre crisis o infecciones
- Necesidad de adoptar medidas anticonceptivas
- Riesgo de infertilidad masculina y femenina; riesgo potencial para el feto y el lactante
- Principales signos y síntomas de reacciones adversas graves
- Información para que el paciente sepa cuándo debe solicitar atención médica urgente
- Información sobre seguimiento por parte de los padres del desarrollo de los niños tratados
- Riesgo de error de medicación debido a la disponibilidad de dos concentraciones distintas

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

ANEXO III
ETIQUETADO Y PROSPECTO

A. ETIQUETADO

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CAJA DE CARTÓN

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Siklos 100 mg comprimidos recubiertos con película
Hidroxicarbamida

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido contiene 100 mg de hidroxicarbamida.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

60 comprimidos recubiertos con película
90 comprimidos recubiertos con película
120 comprimidos recubiertos con película

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía oral.

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

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños

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

Manejar los comprimidos con cuidado.

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD:

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar por debajo de 30°C.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO

UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)

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

Addmedica, 101 rue Saint Lazare – 75009 París - Francia

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

13. NÚMERO DE LOTE

Lote:

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

Medicamento sujeto a prescripción médica.

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

siklos 100 mg

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CAJA DE CARTÓN

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Siklos 1000 mg comprimidos recubiertos con película
Hidroxicarbamida

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido contiene 1000 mg de hidroxicarbamida.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

30 comprimidos recubiertos con película.

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía oral.

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

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños

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

Manejar los comprimidos con cuidado.

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD:

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar por debajo de 30°C.

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

CORRESPONDA)

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

Addmedica, 101 rue Saint Lazare – 75009 París - Francia

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/07/397/001

13. NÚMERO DE LOTE

Lote:

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

Medicamento sujeto a prescripción médica.

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

siklos 1000 mg

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

Frasco

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN

Siklos 100 mg comprimidos
hidroxicarbamida
Vía oral

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

4. NÚMERO DE LOTE

Lote

5. CONTENIDO EN PESO ,EN VOLUMEN O EN UNIDADES

60 comprimidos
90 comprimidos
120 comprimidos

6. OTROS

Addmedica

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO

Frasco

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Siklos 1000 mg comprimidos recubiertos con película hidroxycarbamida

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido contiene 1000 mg de hidroxycarbamida.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

30 comprimidos

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía oral.

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

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

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

Manipular los comprimidos con cuidado.

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar a una temperatura inferior a 30 °C.

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

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

Addmedica, 101 rue Saint Lazare – 75009 París - Francia

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/07/397/001

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

B. PROSPECTO

prospecto: información para el usuario

Siklos 100 mg comprimidos recubiertos con película Siklos 1000 mg comprimidos recubiertos con película Hidroxicarbamida

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

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

Contenido del prospecto:

1. Qué es Siklos y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Siklos3. Cómo tomar Siklos
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Siklos
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es Siklos y para qué se utiliza

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

La anemia de células falciformes es un trastorno de la sangre hereditario que afecta a los glóbulos rojos de la sangre con forma redondeada.

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

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

La mayoría de pacientes necesitan ser hospitalizados cuando sufren crisis de gravedad.

Siklos reducirá el número de crisis de dolor y la necesidad de ser ingresado a consecuencia de la enfermedad.

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

2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Siklos

No tome SIKLOS:

- si es alérgico (hipersensible) a la hidroxicarbamida o a cualquiera de los demás componentes de Siklos (ver sección "Información adicional");
- si padece algún trastorno grave del hígado;
- si padece algún trastorno grave del riñón;
- si se encuentra en mielosupresión (es decir, si presenta una reducción de los glóbulos rojos o blancos o de las plaquetas), como se describe en la sección "Cómo tomar Siklos" (seguimiento del tratamiento);

- si está amamantando (ver sección "Embarazo y lactancia").

Advertencias y precauciones

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

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

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

Niños y adolescentes

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

Uso de Siklos con otros medicamentos

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

- antirretrovirales (fármacos que inhiben o destruyen los retrovirus, como el VIH), p. ej., didanosina, estavudina e indinavir (puede producirse una disminución en su recuento de células blancas);
- mielosupresores (fármacos que reducen la producción de glóbulos rojos o blancos o de plaquetas) y radioterapia;
- algunas vacunas (si tiene dudas, consulte a su farmacéutico o a su médico).

Informe a su médico o farmacéutico si está utilizando o ha utilizado recientemente otros medicamentos, incluso los adquiridos sin receta.

Toma de Siklos con alimentos y bebidas

Por favor tome Siklos por la mañana antes de desayunar con un vaso de agua o con una cantidad de comida muy pequeña.

Embarazo y, lactancia y fertilidad

No se recomienda tomar Siklos durante el embarazo. Por favor contacte con su médico si cree que puede estar embarazada.

Es muy importante que utilice un anticonceptivo eficaz.

Si se queda embarazada durante el tratamiento con Siklos o si tiene previsto quedarse embarazada o, si es usted varón y su compañera se queda embarazada o tiene previsto quedarse embarazada, su médico le explicará las posibles ventajas y riesgos de seguir tomando Siklos.

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

Conducción y uso de máquinas

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

3. Cómo tomar Siklos

Dosis

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

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

La dosis prescrita de Siklos debe tomarse una vez al día, preferiblemente por la mañana antes de desayunar. En caso necesario puede tomarlo con un vaso de agua o con una cantidad de comida muy pequeña.

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

- Coloque en una cucharilla la dosis indicada (preferiblemente ya en pedazos si toma Siklos 1000 mg) y añada agua.
- Tome el contenido de la cucharilla tan pronto como se disuelva el comprimido. Puede añadir una gota de sirope o mezclar el contenido con comida para ocultar su sabor amargo.
- Seguidamente, beba un vaso entero de agua o de cualquier otra bebida.

Manipulación

Siklos es un medicamento que debe manipularse con cuidado.

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

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

Seguimiento del tratamiento

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

Mientras tome Siklos se le harán análisis de sangre periódicos, y controles hepáticos y renales. Dependiendo de la dosis que tome, estas pruebas se harán cada dos semanas o cada dos meses. Dependiendo de los resultados, su médico le ajustará la dosis de Siklos.

El médico encargado del tratamiento debe vigilar con regularidad el desarrollo de los niños que toman Siklos.

Si toma más Siklos del que debiera

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

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

Si olvidó tomar Siklos

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

Si interrumpe el tratamiento con Siklos

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

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

4. Posibles efectos adversos

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

MEDIDAS QUE SE HAN DE TOMAR EN CASO DE REACCIONES ADVERSAS

Si experimenta cualquiera de los siguientes trastornos, avise inmediatamente a su médico:

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

Se trata de reacciones adversas graves causadas por Siklos. Puede necesitar atención médica.

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

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

DETALLES DE LOS EFECTOS SECUNDARIOS

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

Reducción del número de células de la sangre (mielosupresión), aumento del tamaño de los glóbulos rojos, reducción de la resistencia a las infecciones.

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

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

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

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

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

Reacciones adversas raras (pueden afectar hasta 1 de cada 1.000 personas):

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

Reacciones adversas muy raras (puede afectar hasta 1 de cada 10.000 personas) o de frecuencia desconocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles):

Casos aislados de enfermedad maligna de las células de la sangre (leucemia), cáncer de piel en pacientes ancianos, infección viral por el *Parvovirus B19*, hemorragia, trastornos digestivos, vómitos, sequedad cutánea, fiebre, ausencia de los ciclos menstruales (amenorrea) y aumento de peso.

Comunicación de efectos adversos

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

5. Conservación de siklos

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

No utilice Siklos después de la fecha de caducidad que aparece en la caja y el frasco después de CAD. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

No conservar a temperatura superior a 30°C.

Los comprimidos rotos sin usar de Siklos 1000 mg deben introducirse de nuevo en la caja y deben ser usados en tres meses.

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

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Siklos

El principio activo es la hidroxycarbamida.

Cada comprimido recubierto con película de Siklos 100 mg contiene 100 mg de hidroxycarbamida.

Cada comprimido recubierto con película de Siklos 1000 mg contiene 1.000 mg de hidroxycarbamida.

Los demás componentes son estearil fumarato de sodio, celulosa microcristalina con sílice y copolímero de metacrilato.

Aspecto del producto y contenido del envase

Los comprimidos recubiertos con película de 100 mg de Siklos son redondos y casi blancos.

Cada comprimido tendrá grabado "100" en una cara.

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

Los comprimidos recubiertos con película de 1.000 mg de Siklos son casi blancos y con forma de cápsula, y llevan tres ranuras por cada lado. El comprimido puede dividirse en cuatro partes iguales.

Siklos 1000 mg se presenta en frascos de 30 comprimidos.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

Titular de la autorización de comercialización y responsable de la fabricación

Titular de la autorización de comercialización

Addmedica
101 rue Saint Lazare
75009 PARÍS
Francia

Fabricante

Delpharm Lille
Z.I de Roubaix Est
Rue de Toufflers
59390 Lys-Lez-Lannoy
Francia

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

België/Belgique/Belgien

Nordic Pharma
Laanstraat 16
B-2610 Wilrijk
Tel : +32 (0)3 820 52 24

Luxembourg/Luxemburg

Nordic Pharma
Laanstraat 16
B-2610 Wilrijk
België/Belgique/Belgien
Tel : +32 (0)3 820 52 24

България

Addmedica
101 rue Saint Lazare
75009 Paris - Франция
Tel : +33 (0)1 72 69 01 86

Magyarország

Addmedica
101 rue Saint Lazare
75009 Párizs - Franciaország
Tel : +33 (0)1 72 69 01 86

Česká republika

Addmedica
101 rue Saint Lazare
75009 Paris - Francie
Telefon: +33 (0)1 72 69 01 86

Malta

Addmedica
101 rue Saint Lazare
75009 Parigi - Franza
Tel : +33 (0)1 72 69 01 86

Danmark

Addmedica
101 rue Saint Lazare
75009 Paris - Frankrig
Telefon: +33 (0)1 72 69 01 86

Nederland

Nordic Pharma B.V.
Tolweg 15
3741 LM Baarn
Tel.: +31 (0)35-5480580
Email: info@nordicpharma.nl

Deutschland

Nordic Pharma GmbH
Fraunhoferstrasse 4
85737 Ismaning
Tel.: +49 (0)89 88 96 90 680

Norge

Addmedica
101 rue Saint Lazare
75009 Paris - Frankrike
Tel : +33 (0)1 72 69 01 86

Eesti

Addmedica
101 rue Saint Lazare
75009 Pariis - Prantsusmaa
Tel : +33 (0)1 72 69 01 86

Österreich

Addmedica
101 rue Saint Lazare
75009 Paris - Frankreich
Tel : +33 (0)1 72 69 01 86

Ελλάδα

DEMO ABEE
Τηλ.: +30 210 81 61 802

Polska

Addmedica
101 rue Saint Lazare
75009 Paryż - Francja
Tel : +33 (0)1 72 69 01 86

España

Laboratorios Farmacéuticos ROVI, S.A.
Tel: +34 91 375 62 30

Portugal

Laboratórios Farmacêuticos ROVI, S.A.
Tel: +351 213 105 610

France

Addmedica
101 rue Saint Lazare
75009 Paris
Tel : +33 (0)1 72 69 01 86

Ireland

Nordic Pharma

Tel : +353 (0)14004141
Email : info@nordicpharma.ie

Ísland

Addmedica
101 rue Saint Lazare
75009 Paris - Frakkland
Tel : +33 (0)1 72 69 01 86

Italia

Addmedica
101 rue Saint Lazare
75009 Parigi - Francia
Tel : +33 (0)1 72 69 01 86

Κύπρος

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

Latvija

Addmedica
101 rue Saint Lazare
75009 Paris - Francija
Tel : +33 (0)1 72 69 01 86

Lietuva

Addmedica
101 rue Saint Lazare
75009 Paris - Prancūzija
Tel : +33 (0)1 72 69 01 86

România

Addmedica
101 rue Saint Lazare
75009 Paris - Franța
Tel : +33 (0)1 72 69 01 86

Slovenija

Addmedica
101 rue Saint Lazare
75009 Pariz - Francija
Tel : +33 (0)1 72 69 01 86

Slovenská republika

Addmedica
101 rue Saint Lazare
75009 Paris - Francúzsko
Tel : +33 (0)1 72 69 01 86

Suomi/Finland

Addmedica
101 rue Saint Lazare
75009 Pariisi -Ranska
Tel : +33 (0)1 72 69 01 86

Sverige

Addmedica
101 rue Saint Lazare
75009 Paris - Frankrike
Tel : +33 (0)1 72 69 01 86

United Kingdom

Nordic Pharma Ltd.
Reading, Berkshire RG7 4SA - UK
Tel : +44 (0)118 929 82 33

Fecha de la última revisión de este prospecto :

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea del Medicamento (EMA): <http://www.ema.europa.eu/> También presenta enlaces con otras páginas web sobre enfermedades raras y medicamentos huérfanos.

Anexo IV

**CONCLUSIONES CIENTIFICAS Y MOTIVOS POR LOS QUE SE RECOMIENDA LA
MODIFICACIÓN DE LAS CONDICIONES DE LAS AUTORIZACIONES DE
COMERCIALIZACIÓN**

Conclusiones científicas

Teniendo en cuenta lo dispuesto en el Informe de Evaluación del Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia (PRAC) sobre los informes periódicos de seguridad (PSUR) para Siklos, las conclusiones científicas del PRAC son las siguientes:

“En marzo de 2013 se presentaron los resultados preliminares del estudio HYDREP. Estuvieron disponibles los resultados de semen de la mayoría de los pacientes: un 63 % de la población del ensayo, correspondiente a 31 pacientes de los 49 pacientes incluidos, de quienes se disponía de los resultados de seguimiento de semen después de 6 meses de tratamiento con hidroxycarbamida. Los resultados preliminares mostraron que existe un deterioro estadísticamente significativo en todos los parámetros de semen después de una terapia de 6 meses con HU. El relator reconoce que estos resultados pueden variar con el análisis final. No obstante, estos son evocadores de un riesgo de deterioro de la fertilidad masculina después de 6 meses de tratamiento con SIKLOS. En vista de los datos disponibles, el PRAC considera que los cambios de la información del producto propuestos por el Titular de la Autorización de Comercialización se deben modificar. La frecuencia de azoospermia y oligospermia en el Resumen de Características del Producto/Prospecto del paciente se debe cambiar de “muy rara” a “muy frecuente”. Los cambios propuestos de las secciones 4.6 y 4.8 del RCP y del prospecto se indican en el Anexo 1 de este informe de evaluación. Sin embargo, podría ser necesario actualizar nuevamente el RCP, si llega a disponerse de los resultados del estudio final en 2014.”

El Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) está de acuerdo con las conclusiones científicas del PRAC.

Motivos por los que se recomienda la modificación de las condiciones de la Autorización de Comercialización

De acuerdo con las conclusiones científicas para Siklos, el CHMP considera que el balance beneficio-riesgo del medicamento que contiene el principio activo HIDROXICARBAMIDA es favorable sujeto a los cambios propuestos en la información del producto.