

TEXTO DE BULA DO PROFISSIONAL DE SAÚDE

IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

SIKLOS
hidroxiureia

APRESENTAÇÃO

SIKLOS 100 mg comprimidos revestidos é fornecido em embalagem de 60 comprimidos SIKLOS
1000 mg comprimidos revestidos é fornecido em embalagem de 30 comprimidos.

USO ORAL

USO ADULTO E PEDIÁTRICO A PARTIR DE 9 MESES

CUIDADO: AGENTE CITOTÓXICO

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido revestido de 100 mg contém:

hidroxiureia 100 mg

Cada comprimido revestido de 1000 mg contém:

hidroxiureia 1000 mg

Excipientes: estearilfumarato de sódio; celulose microcristalina silicificada; copolímero de metacrilato de butila, metacrilato de dimetilaminoetila e metacrilato de metila.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

SIKLOS está indicado na prevenção de crises dolorosas vaso-oclusivas recorrentes, incluindo a síndrome torácica aguda, em pacientes com doença falciforme sintomática para adultos e crianças a partir de 9 meses de idade.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Eficácia e segurança clínicas

Em quase todos os estudos clínicos realizados na Síndrome de Células Falciformes, a hidroxiureia reduziu a frequência dos episódios vaso-oclusivos entre 66% e 80% em crianças e adultos. Verificou-se uma diminuição igual no número de internações hospitalares e no número de dias de hospitalização nos grupos tratados. A frequência anual de síndrome aguda do tórax também apresentou redução entre 25% e 33% com a hidroxiureia em vários estudos. A síndrome aguda do tórax constitui uma complicação frequente da Síndrome de Células Falciformes que põe em risco a vida e caracteriza-se por dores no tórax, febre ou dispneia com recente infiltrado no raio-X de tórax.

Foi demonstrada uma vantagem clínica sustentada em pacientes que fizeram uma terapêutica de hidroxiureia por mais de 8 anos.

O estudo NOHARM é um estudo intervencional, randomizado, controlado por placebo, conduzido em crianças de 1 a 3,99 anos de idade, no qual 95 crianças com ≤ 2 anos foram incluídas (44 tratadas com placebo e 51 tratadas com SIKLOS na dose de $20 \pm 2,5$ mg/kg/dia por 12 meses (Fase Cega), seguida por uma Fase Aberta com todos os pacientes tratados com SIKLOS). As características clínicas basais nesse subconjunto de pacientes não revelaram alterações significativas em ambos os grupos em termos de dactilite, crises vaso-oclusivas, Acidente Vascular Cerebral (AVC), esplenomegalia, STA Síndrome Torácica Aguda, transfusão e hospitalização. Da mesma forma, os parâmetros laboratoriais basais, incluindo hemoglobina, volume corpuscular médio, hemoglobina fetal, contagem absoluta de reticulócitos, contagem de leucócitos, alanina transferase e creatinina, não apresentaram diferenças, exceto pelas plaquetas, nas quais o grupo HU apresentou um nível mais baixo em comparação ao grupo placebo.

A proporção de pacientes que apresentaram eventos clínicos agudos foi de 45% no grupo da hidroxiureia versus 69% no grupo placebo (p=0,001), respectivamente.

Os principais parâmetros hematológicos na linha de base e após 12 meses de tratamento são:

Tabela 1: Principais parâmetros hematológicos na linha de base e no mês 12 - Estudo NOHARM 1 em pacientes pediátricos ≤2 anos de idade

	Referência			Após 12 meses de tratamento		
	SIKLOS (N=51)	Placebo (N=44)	<i>p</i> Valor	SIKLOS (N=51)	Placebo (N=44)	<i>p</i> Valor
Hb média (DP) (g/dL)	7.4 (1.0)	7.6 (1.0)	0.421	8.9 (1.3)	7.5 (1.0)	<0,001
Volume Corpuscular Médio (DP) (fL)	79 (10)	78 (9)	0.539	89 (8)	79 (8)	<0,001
HbF média (DP) (%)	16.6 (7.1)	15.2 (5.4)	0.289	24.4 (8.6)	11.2 (4.9)	<0,001

Um desfecho clínico composto relacionado à doença falciforme (DF) (crise vaso-oclusiva dolorosa, dactilite, síndrome torácica aguda, sequestro esplênico ou transfusão de sangue) foi menos frequente com o uso de hidroxiureia (19 em 51 pacientes) do que com placebo (28 em 44 pacientes) (p=0,0137).

Um estudo coorte observacional multicêntrico (ESCORT-HU) foi realizado para avaliar a segurança a longo prazo de SIKLOS quando usado na prática atual para a prevenção de complicações sintomáticas em adultos e crianças com síndrome de células falciformes.

Um total de 1906 pacientes foram incluídos no estudo, incluindo 819 crianças de 2 anos (43%) e 1054 adultos (55%). A proporção homem/mulher foi de 55/45. Os genótipos de Hb foram principalmente HbSS (1583 pacientes, 84,7%) e HbS/β + (130 pacientes, 7,0%). A mediana da idade dos pacientes foi de 21,4 anos. A maioria dos pacientes (82,8%) foi acompanhada por pelo menos 24 meses. A duração mediana da participação no estudo foi de 3,8 anos. Quase metade dos pacientes (48,7%) já havia sido tratada com hidroxiureia antes de iniciar o SIKLOS (exposição geral mediana à hidroxiureia nesses pacientes: 8,8 anos).

A frequência de neoplasias malignas, ulceração da pele e mielossupressão (que requerem interrupção permanente ou temporária da terapia) estava de acordo com os dados observados anteriormente, e nenhum sinal de segurança inesperado foi detectado. Não houve efeito deletério da hidroxiureia no crescimento e desenvolvimento das crianças, no resultado da gravidez e nenhum sinal de segurança inesperado foi detectado ao longo do estudo, especialmente em pacientes com insuficiência renal ou hepática, infecção pelo HIV ou naquelas tratadas concomitantemente com febre amarela vacina ou imunossupressores.

A efetividade foi avaliada comparando-se a taxa anual de complicações agudas da síndrome de células falciformes 12 meses antes da inscrição versus 12 meses após a inscrição em crianças e adultos, mostrou uma redução significativa no número médio de eventos vaso-oclusivos dolorosos > 48h (-69 e -86%), síndromes torácicas agudas (-93%) e internação (-67% e -79%).

Referência bibliográfica: ADD_12304_ESCORT-HU_Final_20191216.

A eficácia do SIKLOS em pacientes com doença falciforme (DF) com idades entre 9 meses e 2 anos foi baseada na mudança nos níveis de hemoglobina e HbF. O nível médio (DP) de hemoglobina na linha de base, com base nos dados disponíveis de 21 pacientes, foi de 8,25 g/dL (1,9) e, após 12 meses (2 meses) do início do tratamento, foi de 9,21 g/dL (0,99), com base nos dados disponíveis de 20 pacientes. A média (DP) da porcentagem de HbF na linha de base foi de 12,98% (4,66), com base em 10 pacientes com dados disponíveis, e de 14,6% (12,43) após 12 meses do início do tratamento com SIKLOS, com base em 9 pacientes com dados disponíveis. † No estudo ESCORT-HU, anemia foi definida como Hb <6 g/L.

Durante o primeiro ano, o tratamento com Siklos foi associado a melhorias em todos os parâmetros de eficácia clínica relacionados à doença falciforme (ver Tabela 2).

Tabela 2: Eventos relacionados à DF - estudo ESCORT HU (n = 31) em pacientes pediátricos ≤2 anos de idade

Principais eventos relacionados à DF (N=31)	12 meses antes da linha de base		12 meses após o início	
	Número de pacientes	Número de eventos	Número de pacientes	Número de eventos
Crise de dor vaso-oclusiva	23	61	11	14
Síndrome Torácica Aguda	4	6	0	0
Internações	25	71	14	26

Além disso, houve uma redução no número de transfusões de sangue, de 16 (51,6%) no período de 12 meses antes da linha de base para 8 (28,6%) 12 meses após a linha de base.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades farmacodinâmicas

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

Mecanismo de ação

Todos os mecanismos de ação da hidroxiureia não são totalmente compreendidos. Um dos mecanismos pelos quais ela atua constitui o aumento das concentrações da hemoglobina fetal (HbF) em pacientes com células falciformes. A HbF interfere na polimerização de HbS, impedindo a falciformação dos glóbulos vermelhos, e por sua vez diminui a vasocclusão e hemólise. Em todos os estudos clínicos registrou-se um aumento significativo na HbF a partir da linha de base após a utilização de hidroxiureia.

Recentemente, foi demonstrado que a hidroxiureia 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 ativa uma proteína quinase e aumenta a produção de HbF. Outros efeitos farmacológicos conhecidos da hidroxiureia que podem contribuir para os seus efeitos benéficos na 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 hidroxiureia provoca uma inibição imediata da síntese de DNA ao agir como um inibidor da redutase ribonucleica, sem interferir na 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 citorredutor da hidroxiureia, particularmente a diminuição de neutrófilos, foi o fator com a maior correlação com uma redução na frequência de crises.

Propriedades farmacocinéticas

Absorção

Após a administração oral de 20 mg/kg de hidroxiureia, 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 adultos com Síndrome de Células Falciformes, respectivamente.

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 adultos. A biodisponibilidade oral da hidroxiureia é quase completa em outras indicações que não a Síndrome de Células Falciformes.

Distribuição

A hidroxiureia 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 hidroxiureia 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 pacientes com Síndrome de Células Falciformes (atingindo aproximadamente 72 e 90 L em crianças e adultos, respectivamente). O grau de ligação às proteínas da hidroxycarbaminda é desconhecido.

Biotransformação

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

A hidroxiureia a 30, 100 e 300 μM não é metabolizada *in vitro* pelo citocromo P450 dos microsomas do fígado humano. Em concentrações entre 10 e 300 μM , a hidroxiureia não estimula a atividade *in vitro* da ATPase da glicoproteína P humana recombinante (PGP), indicando que a hidroxiureia não constitui um substrato da PGP. Deste modo, não é de se esperar qualquer interação na administração concomitante com substâncias que constituem substratos dos citocromos P450 ou da glicoproteína P.

Eliminação

Em um estudo de dose repetida em pacientes adultos com Síndrome de Células Falciformes, aproximadamente 60% da dose de hidroxiureia foi detectada na urina em estado de equilíbrio. Nos adultos, a depuração 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 depuração renal e não-renal, respectivamente. Em crianças, o valor respectivo da depuração 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 hidroxiureia foi de 62% da dose administrada às 8 horas, sendo assim superior à dos pacientes de câncer (35 – 40%). Nos pacientes com Síndrome de Células Falciformes, a hidroxiureia foi eliminada com uma meia-vida de aproximadamente seis a sete horas, o que é mais tempo do que o que referido em outras indicações.

Populações especiais

Idosos, Gênero e Raça

Não se encontram disponíveis informações relativamente às diferenças farmacocinéticas devido à idade (exceto em pacientes pediátricos), ao gênero ou à raça.

População pediátrica

Nos pacientes pediátricos e adultos com Síndrome de Células Falciformes, a exposição sistêmica à hidroxiureia em estado de equilíbrio foi semelhante através da área sob a curva. Os níveis plasmáticos máximos e o volume aparente de distribuição relativo ao peso corporal podem ser facilmente comparados entre as duas faixas etárias. O tempo até atingir a concentração plasmática máxima e a porcentagem da dose excretada na urina foram maiores em crianças relativamente aos adultos. Nos pacientes pediátricos, a meia-vida foi ligeiramente superior e a depuração total relativa ao peso corporal ligeiramente superior à dos pacientes adultos (ver 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR)

Comprometimento (ou disfunção) renal

Uma vez que a excreção renal constitui uma das vias de eliminação, deve-se considerar a redução da dosagem de SIKLOS em pacientes com disfunção renal. Em um estudo aberto de dose única em pacientes adultos com Síndrome de Células Falciformes (Yan JH et al, 2005), foi avaliada a influência da função renal sobre a farmacocinética da hidroxiureia. Os pacientes com função renal normal (depuração de creatinina $\text{CrCl} > 80$ ml/min), comprometimento renal leve ($\text{CrCl} 60 - 80$ ml/min), moderado ($\text{CrCl} 30 - 60$ ml/min) ou grave (< 30 ml/min) receberam hidroxiureia como dose única de 15 mg/kg p.c. utilizando cápsulas de 200 mg, 300 mg ou 400 mg.

Em pacientes cuja CrCl se situava abaixo de 60 ml/min ou naqueles com doença renal em fase terminal, a exposição média à hidroxiureia foi aproximadamente 64% superior à dos pacientes com função renal normal. Conforme avaliado em outro estudo, em pacientes com uma $\text{CrCl} < 60$ ml/min, a área sob a curva foi de cerca de 51% superior do que naqueles com $\text{CrCl} \geq 60$ ml/min, o que sugere que uma redução na dose de hidroxiureia de 50% pode ser apropriada em pacientes com $\text{CrCl} \leq 60$ ml/min. A hemodiálise reduziu a exposição à hidroxiureia em 33% (ver 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR e 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES)

Recomenda-se uma monitorização rigorosa dos parâmetros sanguíneos nestes pacientes.

Insuficiência hepática

Não existem dados que justifiquem uma orientação específica de ajuste da dosagem em pacientes com insuficiência hepática, porém, devido a considerações de segurança, SIKLOS está contraindicado em pacientes com insuficiência hepática grave (ver 4. CONTRAINDICAÇÕES). Recomenda-se uma monitorização rigorosa dos parâmetros hematológicos nos pacientes com insuficiência hepática.

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 em algumas espécies. Além disso, ocorreu atrofia testicular com espermatogênese reduzida em ratos, ao passo que nos cães, registrou-se uma retenção espermatogênica reversível.

A hidroxiureia é inequivocamente genotóxica em uma ampla variedade de sistemas de teste.

Não foram realizados estudos convencionais de longa duração para determinar o potencial carcinogênico da hidroxiureia. No entanto, presume-se que esta seja um carcinógeno transespecie.

A hidroxiureia atravessa a barreira placentária, tendo sido demonstrado que constitui um potente teratogênico e que é embriotóxico em uma 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 e ausência de vértebras lombares. A embriotoxicidade foi caracterizada por uma redução da viabilidade fetal, tamanho reduzido de ninhadas vivas e atrasos no desenvolvimento.

A hidroxiureia administrada em ratas macho a 60 mg/kg p.c./dia (cerca do dobro da dose máxima habitual recomendada para seres humanos) produziu atrofia testicular, redução da espermatogênese e reduziu significativamente a sua capacidade de engravidar as fêmeas.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Hipersensibilidade ao princípio ativo ou a qualquer um dos excipientes.
Insuficiência hepática grave (classificação C de Child-Pugh).
Insuficiência renal grave (depuração de creatinina < 30 mL/min)

Limites tóxicos de mielossupressão, conforme se descreve em 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR
Amamentação (ver 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES).

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

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-se determinar o estado hematológico do paciente, bem como as suas funções renal e hepática. Durante o tratamento com SIKLOS, as contagens sanguíneas têm de ser monitorizadas uma vez ao mês no início do tratamento (isto é, nos primeiros dois meses) e também no caso de a dose diária de hidroxiureia se situar em 35 mg/kg p.c. Os pacientes que estiverem estáveis com doses mais baixas devem ser monitorizados a cada 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 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR).

Insuficiência renal e hepática

SIKLOS deve ser utilizado com precaução em pacientes com comprometimento renal leve a moderado (ver 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR).

Uma vez que não existem dados disponíveis relativamente aos pacientes com insuficiência hepática leve a moderada, SIKLOS deve ser utilizado com precaução (ver 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR).

Úlceras nas pernas e toxicidade vasculíticas cutâneas

Em pacientes com úlceras nos membros inferiores, deve-se utilizar SIKLOS com precaução. As úlceras nos membros inferiores constituem uma complicação habitual da Síndrome de Células Falciformes, tendo, no entanto, também sido referidos casos em pacientes tratados com hidroxiureia. Ocorreram toxicidades vasculíticas cutâneas, incluindo ulcerações vasculíticas e gangrena, em pacientes com perturbações mieloproliferativas durante a terapêutica com hidroxiureia. Estas toxicidades vasculíticas foram referidas com maior frequência naqueles com antecedente clínico de

terapêutica com interferons ou que se encontram atualmente em tratamento com os mesmos. Devido a resultados clínicos potencialmente graves para as úlceras vasculíticas cutâneas referidas em pacientes com doença mieloproliferativa, a hidroxiureia deve ser interrompida e/ou a sua dose reduzida no caso de desenvolvimento deste tipo de ulceração. Em casos raros, as úlceras são causadas por vasculite leucocitoclástica.

Deficiência límbica de células-tronco

Foram referidos casos de deficiência límbica de células-tronco durante o tratamento com hidroxiureia. Em alguns casos, a deficiência límbica de células-tronco 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 confirmar a deficiência límbica de células-tronco, deve considerar-se a hipótese de interrupção do tratamento.

Macrocitose

A hidroxiureia provoca macrocitose, que pode mascarar o desenvolvimento secundário de deficiências de ácido fólico e vitamina B12. Recomenda-se a administração de ácido fólico como medida profilática.

Carcinogenicidade

A hidroxiureia é inequivocamente genotóxica em uma grande variedade de testes. Presume-se que a hidroxiureia seja carcinogênico em diversas espécies. Nos pacientes que recebem hidroxiureia a longo prazo devido a perturbações mieloproliferativas, foi referido o desenvolvimento de leucemia secundária. Não se sabe se este efeito leucemogênico é secundário à hidroxiureia ou se está associado à doença subjacente. Também foram referidos casos de desenvolvimento de câncer da pele em pacientes tratados durante longo período com hidroxiureia.

Administração segura e monitoramento

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

Uso pediátrico

Recomenda-se o acompanhamento contínuo do crescimento de crianças e adolescentes tratados. Os pacientes e/ou pais ou pessoa legalmente responsável devem ser capazes de seguir as instruções relativamente à administração deste medicamento, sua monitorização e cuidados.

Fertilidade, gravidez e aleitamento

Mulheres em idade fértil/ Contraceção em homens e mulheres

As mulheres em idade fértil em tratamento com hidroxiureia deverão ser devidamente avisadas para evitar a gravidez e que, caso ocorra, deverão informar imediatamente o médico. É altamente recomendável que as mulheres em idade fértil utilizem métodos contraceptivos eficazes.

Os pacientes (homens e mulheres) em tratamento com hidroxiureia e que planejam engravidar devem cessar o tratamento, se possível, 3 a 6 meses antes da gravidez. A avaliação da relação risco/benefício deve ser realizada caso a caso, ponderando o risco da terapêutica com hidroxiureia e a alteração para um programa de transfusão sanguínea.

Gravidez

Os estudos em animais revelaram toxicidade reprodutiva (ver 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA). As pacientes em tratamento com hidroxiureia deverão ser informadas dos riscos teóricos para o feto.

Em humanos, de acordo com um estudo prospectivo incluindo 635 mulheres com potencial para engravidar tratadas com hidroxycarbamida, 110 gravidezes foram relatadas em 101 mulheres expostas à hidroxycarbamida durante a gravidez. Além disso, 12 parceiras de homens tratados com hidroxycarbamida engravidaram. A maioria (64%) resultou em nascimento. Assim, com base nos dados de um número limitado de gestações expostas, não foram evidenciados efeitos adversos para a mãe ou para o feto/recém-nascido.

Tendo por base a quantidade limitada de informações disponíveis, em caso de exposição de pacientes grávidas à hidroxiureia ou de parceiras grávidas de homens tratados com hidroxiureia, deve-se considerar um acompanhamento cuidadoso com exames clínicos, biológicos e ultrassonográficos adequados.

SIKLOS (hidroxiureia) é um medicamento classificado na categoria D de risco na gravidez.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica. Informe imediatamente seu médico em caso de suspeita de gravidez.

Lactação

A hidroxiureia é excretada no leite materno. Devido ao potencial para provocar reações adversas graves nos lactentes, deve-se interromper a amamentação durante o tratamento com SIKLOS.

O uso do medicamento no período da lactação é contraindicado pelo risco de reações adversas ao lactente. Caso não exista outra alternativa de tratamento, o aleitamento materno ou a doação de leite humano deverão ser interrompidos.

Fertilidade

A fertilidade nos homens pode ser afetada pelo tratamento. Foram observados casos muito frequentes de oligo ou azoospermia reversível no homem, embora estes distúrbios também estejam associados à doença subjacente. Foram observados problemas de fertilidade em ratos macho. (ver 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA).

Efeitos na capacidade de dirigir/ operar máquinas

Os efeitos de SIKLOS sobre a capacidade de dirigir e operar máquinas são reduzidos. Os pacientes devem ser avisados de que não devem dirigir nem operar máquinas se sentirem tontura durante o tratamento com SIKLOS.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Não foram realizados estudos de interação específicos com a hidroxiureia.

Foram referidos casos de pancreatite e hepatotoxicidade potencialmente fatais bem como neuropatia periférica grave em pacientes infectados com HIV que receberam hidroxiureia em combinação com medicamentos antirretrovirais de primeira geração, particularmente didanosina e estavudina. Os pacientes tratados com hidroxiureia em combinação com didanosina, estavudina e indinavir apresentaram uma diminuição média de células CD4 de aproximadamente 100/mm³.

A utilização concomitante de hidroxiureia e outros medicamentos mielossupressivos ou radioterapia pode aumentar a perda de medula óssea, as perturbações gastrointestinais ou as mucosites. Um eritema provocado pela radioterapia pode ser agravado pela hidroxiureia.

O uso concomitante de hidroxiureia com vacina de vírus vivo pode potenciar a replicação do vírus da vacina e/ou pode aumentar a reação adversa do vírus da vacina, porque os mecanismos de defesa normais podem ser suprimidos pela terapia com hidroxiureia. A vacinação com uma vacina viva em um paciente tomando hidroxiureia pode resultar em infecções graves. Geralmente, a resposta de anticorpos do paciente às vacinas pode ser diminuída. O tratamento com Siklos e a imunização concomitante com vacinas de vírus vivos só devem ser realizados se os benefícios forem claramente superiores aos riscos potenciais.

Interferência com sistemas de Monitorização Contínua da Glicose

A hidroxiureia 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 dosar a insulina.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Conservar em temperatura ambiente (entre 15 a 30°C).

O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado impresso na embalagem e no frasco, após EXP. **Para medicamento em uso:** comprimidos partidos não utilizados devem ser colocados novamente no frasco e ser utilizados dentro de 3 meses.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Características físicas e organolépticas

Frasco de polietileno de alta densidade (PEAD) com tampa de rosca em polipropileno com fechamento resistente à

abertura por crianças e com uma unidade dessecante.

Comprimido revestido (comprimido).

SIKLOS 100 mg comprimidos revestidos por película:

Comprimido revestido oblongo, branco sujo, com gravação em ambos os lados.

O comprimido pode ser partido em duas partes iguais. Cada metade do comprimido contém em um dos lados gravada a letra "H".

SIKLOS 1000 mg comprimidos revestidos 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" em um dos lados.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

A terapia com SIKLOS (hidroxiureia) em pacientes adultos, adolescentes e crianças com mais de 9 meses de idade poderá ser iniciada caso o paciente preencha todos os critérios estabelecidos no item 4 do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Doença Falciforme do Ministério da Saúde. Em crianças a partir de 9 meses de idade, além dos critérios do item 4 do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Doença Falciforme do Ministério da Saúde, a criança deverá apresentar as seguintes características: dactilite (no primeiro ano de vida); concentração de Hb menor que 7 g/dL (média de 3 valores fora de evento agudo); ou contagem de leucócitos maior que 20.000/mm³ (média de 3 valores fora de evento agudo).

O tratamento com SIKLOS deve ser iniciado por um médico experiente no tratamento da Síndrome de Células Falciformes.

Posologia

Em adultos, adolescentes e crianças com mais de 9 meses de idade

A posologia deve se basear no peso corporal do paciente (p.c.).

A dose inicial de hidroxiureia é de 15 mg/kg de peso corporal e a dose habitual situa-se entre 15 e 30 mg/kg de peso corporal/dia.

Desde que o paciente responda à terapêutica, seja clinicamente, seja em termos hematológicos (por exemplo, aumento da hemoglobina Fetal (HbF), volume corpuscular médio (VCM), diminuição na contagem de neutrófilos), a dose de SIKLOS deve ser mantida.

No caso de ausência de resposta (recorrência de crises ou ausência de diminuição 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 a cada 4 semanas, até atingir a dose máxima de 35 mg/kg/dia ou a ocorrência de toxicidade hematológica ou outros efeitos adversos graves.

O comprimido de Siklos 1000 mg deverá ser utilizado a partir dos 8 anos de idade, quando o paciente atingir peso aproximado de 25 kg, sendo a dose recomendada aproximadamente 20 mg/kg/dia. Conforme o crescimento do paciente, poderá ser necessária a administração concomitante dos comprimidos de Siklos 100 mg e 1000 mg, considerando que ambos os comprimidos podem ser fracionados, permitindo ajuste preciso da dose conforme a necessidade clínica.

Em circunstâncias excepcionais, uma dose máxima de 35 mg/kg de peso corporal/dia deve ser justificada sob rigorosa monitorização hematológica (ver 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES).

No caso de um paciente não reagir quando tratado com a dose máxima de hidroxiureia (35 mg/kg de peso corporal/dia) ao longo de um período de três a seis meses, deve-se considerar 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 sanguíneas:

Neutrófilos	< 1.500/mm ³
Plaquetas	<80.000/mm ³
Hemoglobina	< 4,5 g/dl
Reticulócitos	< 80.000/mm ³ , se a concentração de hemoglobina < 9 g/dl

Existem dados a longo prazo sobre a utilização continuada de hidroxiureia em pacientes com Síndrome de 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 pacientes. A duração do tratamento é da responsabilidade do médico prescriptor e deve se basear no estado clínico e hematológico de cada paciente.

Populações Especiais

Crianças menores de 2 anos de idade.

Devido aos possíveis efeitos teratogênicos e carcinogênicos da hidroxiureia, a terapia em crianças a partir de 9 meses de idade deve ser criteriosamente analisada, levando-se em consideração o risco de morbimortalidade da doença falciforme.

A prescrição de SIKLOS (hidroxiureia) para crianças a partir de 9 meses de idade deve atender a todos os critérios estabelecidos no item 4 do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Doença Falciforme do Ministério da Saúde, acrescido de pelo menos um dos seguintes fatores: dactilite (no primeiro ano de vida); concentração de Hb menor que 7 g/dL (média de 3 valores fora de evento agudo); ou contagem de leucócitos maior que 20.000/mm³ (média de 3 valores fora de evento agudo).

Dados limitados sugerem que a dose de 20 mg/kg/dia reduziu episódios dolorosos e foi segura em crianças menores de 2 anos de idade. Devido à escassez de dados a longo prazo sobre o tratamento com hidroxiureia nessa faixa etária, não foi possível estabelecer regimes posológicos definitivos. O uso da hidroxiureia em crianças entre 9 e 24 meses de idade deve ser restrito a casos especiais de acordo com o profissional responsável, conforme o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Doença Falciforme.

Comprometimento renal

Uma vez que a excreção renal constitui uma das principais vias de eliminação, deve-se considerar a redução da dosagem de SIKLOS em pacientes com comprometimento renal. Em pacientes cuja depuração de creatinina é ≤ 60 ml/min, a dose inicial de SIKLOS deve ser reduzida em 50%. Recomenda-se uma monitorização rigorosa dos parâmetros sanguíneos nestes pacientes. (ver 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES e 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS).

Siklos é contraindicado em pacientes com insuficiência renal grave (depuração de creatinina < 30 mL/min) (ver 3.Características Farmacológicas, 4.Contraindicações e 5 Advertências e Precauções).

Insuficiência hepática

Não existem dados que justifiquem os ajustes específicos da posologia em pacientes com insuficiência hepática. Recomenda-se uma monitorização rigorosa dos parâmetros sanguíneos nestes pacientes. Devido às considerações de segurança, SIKLOS é contraindicado em pacientes com insuficiência hepática grave (ver 4. CONTRAINDICAÇÕES e 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES).

Instruções de Uso

De acordo com a prescrição de dose individual, o comprimido ou a metade de um comprimido ou um quarto do comprimido deve ser tomado uma vez ao dia, de preferência de manhã antes do café da manhã e, se necessário, com um copo de água ou com uma quantidade muito pequena de alimento.

Para os pacientes que não conseguem engolir os comprimidos, estes podem ser desintegrados imediatamente antes do uso em uma pequena quantidade de água em uma colher de chá. Assim que o comprimido esteja desfeito, o conteúdo deve ser engolido, podendo adicionar uma gota de xarope ou misturar o conteúdo com alimentos para disfarçar um

possível sabor amargo.

Precauções especiais de eliminação e manuseio

SIKLOS é um medicamento que tem de ser manuseado com cuidado. As pessoas que não estão em tratamento com SIKLOS e, em particular, as mulheres grávidas, devem evitar o contato com a hidroxureia. Qualquer pessoa que manuseie o SIKLOS deve lavar as mãos antes e depois de entrar em contato com os comprimidos.

Os produtos não utilizados ou os resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

No caso da 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 limpo com um papel úmido e em seguida ser jogado no lixo.

Para segurança e eficácia desta apresentação, SIKLOS não deve ser administrado por vias não recomendadas. A administração deve ser somente pela via oral.

Manuseamento

SIKLOS é um medicamento citotóxico que tem de ser manuseado com cuidado. Qualquer pessoa, em particular as mulheres grávidas, que não estejam tomando SIKLOS deve evitar o contato direto com os pedaços quando parte um comprimido. Lave as mãos antes e depois do contato com os comprimidos.

No caso da dosagem receitada necessitar que o comprimido seja partido ao meio ou em quartos, isso deverá ser feito fora do alcance dos alimentos. O pó que possa cair do comprimido partido deve ser limpo com um papel úmido e, em seguida, ser jogado no lixo. Em relação à conservação dos comprimidos partidos não utilizados, consulte ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO?

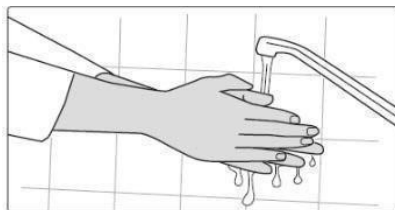
O comprimido de SIKLOS 1000 mg possui três linhas de separação e podem ser quebrados nessas linhas para obter dosagens menores. Cada comprimido de 1000 mg pode ser dividido em 4 partes iguais (cada parte possui uma concentração de 250 mg).

O comprimido de SIKLOS 100 mg possui uma linha de separação e pode ser quebrado nessa linha para obter dosagens menores. Cada comprimido de 100 mg pode ser dividido em 2 partes iguais (cada parte possui uma concentração de 50 mg).

Instruções para a quebra dos comprimidos

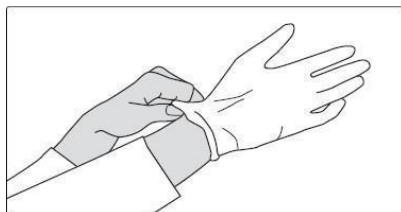
Passo 1: Coloque um papel toalha descartável e úmido em uma superfície plana, onde os comprimidos serão quebrados.

Passo 2: Lave e seque as mãos antes de manusear os comprimidos SIKLOS ou frascos contendo os comprimidos.

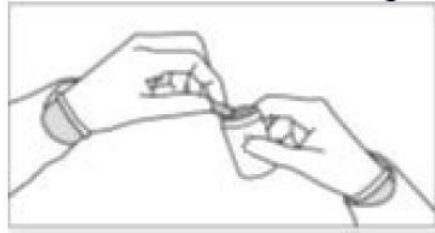


Passo 3: Verifique a sua dose prescrita. Você pode precisar de mais de 1 comprimido para obter a dose prescrita.

Passo 4: Vista luvas descartáveis

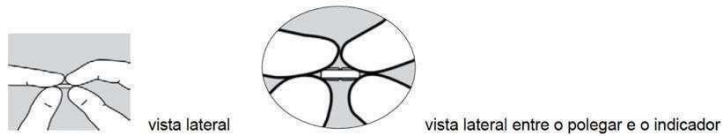


Passo 5: Retire do frasco a quantidade de comprimido SIKLOS necessária para a sua dose.

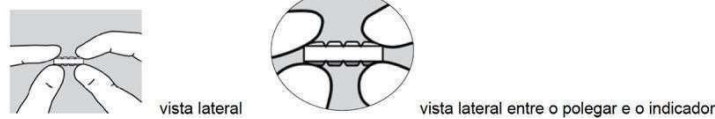


Passo 6: Use os dedos indicador e polegar para segurar cada extremidade do comprimido SIKLOS.

SIKLOS 100 mg



SIKLOS 1000 mg



Passo 7: Enquanto segura nas extremidades do comprimido SIKLOS, pressione para baixo no comprimido para quebrar o mesmo na linha de divisão para obter a sua dose prescrita.



1/2 do comprimido SIKLOS 100 mg corresponde a 50 mg de hidroxiureia



o comprimido SIKLOS 100 mg inteiro corresponde a 100 mg de hidroxiureia (não precisa ser partido):



SIKLOS 1000 mg comprimidos podem ser partidos em:



1/4 do comprimido SIKLOS 1000 mg corresponde a uma dose de 250 mg de hidroxiureia



1/2 do comprimido SIKLOS 1000 mg corresponde a uma dose de 500 mg de hidroxiureia



3/4 do comprimido SIKLOS 1000 mg corresponde a uma dose de 750 mg de hidroxiureia



o comprimido SIKLOS 1000 mg inteiro corresponde a 1000 mg de hidroxiureia (não precisa ser partido):



Ao dividir o comprimido, evite tocar na superfície partida. Tenha o cuidado de segurar o comprimido pela superfície exterior.

A parte não utilizada do comprimido deve ser guardada na embalagem original e administrada no prazo máximo de 90 dias.

Passo 8: Tome a sua dose prescrita engolindo-a com um copo de água.

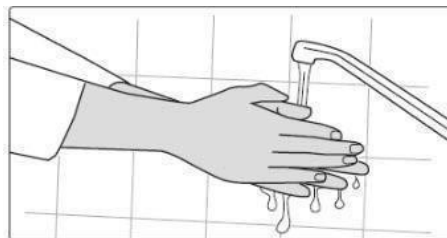


Importante: se você tiver dificuldade em engolir os comprimidos SIKLOS, pare aqui e siga as instruções adiante: “Para pessoas que não conseguem engolir comprimidos SIKLOS”

Passo 9: Jogue fora papel toalha descartável e úmido no lixo. Puxe e tire as luvas descartáveis e jogue-as fora no lixo.

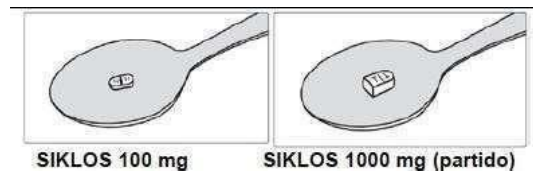


Passo 10: Lave e seque suas mãos



Para pessoas que não conseguem engolir comprimidos SIKLOS

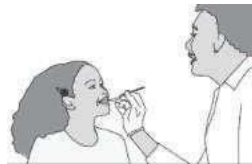
Passo 1: Coloque a dose prescrita numa colher de chá



Passo 2: Adicione uma pequena quantidade de água. O comprimido se desfaz em até 1 minuto.



Passo 3: Assim que o comprimido esteja desfeito, engula o conteúdo da colher de chá.



Passo 4: Depois, beba um copo de água. Retome os passos 9 e 10.



9. REAÇÕES ADVERSAS

Resumo do perfil de segurança

O perfil de segurança da hidroxiureia na síndrome de células falciformes foi estabelecido a partir de ensaios clínicos e confirmado com estudos de coorte de longo prazo, incluindo até 1903 adultos e crianças com mais de 2 anos de idade. A reação adversa referida com maior frequência é a mielossupressão com neutropenia. A depressão da medula óssea é o efeito tóxico limitador de dose da hidroxiureia. Quando não se atinge a dose máxima tolerada, geralmente ocorre uma mielotoxicidade passageira em menos de 10% dos pacientes, 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 hidroxiureia. Uma titulação gradual da dose pode ajudar a reduzir estes efeitos (ver 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR).

Os dados clínicos obtidos em pacientes com Síndrome de Células Falciformes não apresentaram indícios de reações adversas da hidroxiureia sobre as funções hepática e renal.

Lista de 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 comuns ($> 1/10$); comuns ($> 1/100, < 1/10$); incomuns ($> 1/1.000, < 1/100$); raras ($> 1/10.000, < 1/1.000$); muito raras ($< 1/10.000$), desconhecidas (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis). As reações adversas são apresentadas por ordem decrescente de gravidade dentro de cada classe de frequência:

Neoplasias benignas, malignas e não especificadas	
Desconhecidas:	Leucemia e, nos pacientes idosos, câncer de pele
Distúrbios do sistema sanguíneo e linfático:	
Muito comuns:	Depressão da medula óssea ¹ incluindo neutropenia ($< 1,5 \times 10^9/L$), reticulocitopenia ($< 80 \times 10^9/L$), macrocitose ²
Comuns:	Trombocitopenia ($< 80 \times 10^9/L$), anemia (hemoglobina $< 4,5 \text{ g/dl}$) ³
Distúrbios do sistema nervoso:	
Comuns:	Cefaleia
Incomuns:	Tonturas
Afecções oculares:	
Desconhecidas	Deficiência límbica de células-tronco
Distúrbios vasculares:	
Desconhecidas	Hemorragia
Distúrbios gastrointestinais:	
Incomuns:	Náuseas
Desconhecidas:	Distúrbios gastrointestinais, vômitos, úlcera gastrointestinal, hipomagnesemia grave
Distúrbios hepatobiliares:	
Raras:	Aumento das enzimas hepáticas
Distúrbios dos tecidos cutâneos e subcutâneos:	
Comuns	Reações cutâneas (por exemplo pigmentação oral, ungueal e cutânea) e mucosite oral.
Incomuns:	Erupção cutânea, melanoníquia, alopecia
Raras:	Úlceras nas pernas
Muito rara:	Lúpus eritematoso sistêmico e cutâneo
Desconhecidas:	Secura cutânea
Distúrbios do sistema reprodutivo e da mama:	
Muito comuns :	Oligospermia, azoospermia ⁴
Desconhecidas:	Amenorreia
Distúrbios gerais e condições no local de administração:	
Desconhecidas:	Febre
Exames complementares de diagnóstico:	
Desconhecidas	Aumento de peso ⁵

¹ A recuperação hematológica ocorre geralmente no prazo de duas semanas após a suspensão do tratamento com hidroxiureia.

² A macrocitose provocada pela hidroxiureia não depende da vitamina B12 ou do ácido fólico.

³ Principalmente devido a uma infecção com Parvovírus ou um sequestro esplênico ou hepático, insuficiência renal.

⁴ A oligospermia e a azoospermia são, de um modo geral, reversíveis, porém devem ser tidas em conta quando se pretende ser pai (ver 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA). Estes distúrbios também estão associados à doença subjacente.

⁵ O aumento de peso pode ser um efeito da melhora do estado geral.

Em pacientes pediátricos ≤ 2 anos

Estudo ESCORT HU (n=31), os eventos adversos observados e suspeitos de estarem relacionados ao Siklos são os seguintes, sendo que apenas a neutropenia foi observada mais de uma vez, com três eventos, incluindo dois classificados como moderados e um grave:

- Distúrbios gastrointestinais
- Descoloração dos dentes (leve)
- Vômito (grave)

- Distúrbios do sangue e do sistema linfático
- Trombocitopenia (moderada)
- Pancitopenia (grave e séria)
- Anemia (grave)
- Leucopenia (moderada)
- Neutropenia (2 moderadas, 1 grave)
- irritação cutânea(leve)
- Distúrbios da pele e tecido subcutâneo
- Erupção cutânea (moderada e grave)

A frequência, o tipo e a gravidade dos efeitos colaterais em crianças são semelhantes aos observados em adultos.

De acordo com os dados do estudo, as crianças apresentam um risco menor de distúrbios cutâneos (como úlceras nas pernas ou ressecamento).

Para crianças de 9 meses a 2 anos, os dados disponíveis são limitados, mas indicam que a reação ao tratamento é geralmente semelhante à de crianças mais velhas (acima de 2 anos).

Atenção: este produto é um medicamento que possui nova forma farmacêutica no país e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, notifique os eventos adversos pelo Sistema de Notificação de Eventos Adversos a Medicamentos - VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE

Foram referidos casos de toxicidade mucocutânea aguda em pacientes tratados com hidroxíureia 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 pacientes com Síndrome de Células Falciformes, foi relatada depressão severa da medula óssea em casos isolados de sobredosagem com hidroxíureia (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 superdose uma vez que a recuperação poderá demorar.

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

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

Registro - 1.9453.0001
Responsável Técnico: Gabriel Alexandre
Carvalho
CRF-SP nº 102.098

Produzido por:

Delpharm Lille SAS
Lys-Lez-Lannoy Cedex - França

Sob licença de: Theravia



Importado e registrado por :

Masters Speciality Pharma Ltda
Rua Paraiba, 662 Centro
Cep 09521-070 São Caetano do Sul SP
CNPJ 14.821.008/0001-23
SAC 0800 1482100
sac@mastersglobal.com

Venda sob prescrição



Histórico de alteração para bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
12/11/2021	4491374/21-5	10295 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de alteração de rotulagem	12/11/2021	4491374/21-5	10295 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de alteração de rotulagem	28/03/2022	Alteração do logotipo da Masters mudança do farmacêutico responsável inclusão do número de registro inclusão da frase de licenciamento inclusão da data de aprovação na Bula do Paciente.	(VP/VPS)	Comprimido Revestido de 100mg/1000mg, embalagem contendo frasco com 60 e 30 comprimidos
13/10/2022	4812727/22-7	10458 - MEDICAMENTO NOVO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	13/10/2022	4812727/22-7	10458 - MEDICAMENTO NOVO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	13/10/2022	Submissão eletrônica para disponibilização do texto de bula no Bulário eletrônico da ANVISA.	(VP/VPS)	Comprimido Revestido de 100mg/1000mg, embalagem contendo frasco com 60 e 30 comprimidos
08/03/2024	0288361/24-9	12269 - Notificação da alteração de rotulagem	08/03/2024	0288361/24-9	12269 - Notificação da alteração de rotulagem		Submissão eletrônica para substituição do Responsável Técnico.	(VP/VPS)	Comprimido Revestido de 100mg/1000mg embalagem contendo 60 e 30 comprimidos

03/06/2024	0736791/24-1	11119 – RDC 73/2016 - NOVO- Ampliação de uso	03/06/2024	0736791/24-1	11119 - RDC 73/2016 - NOVO - Ampliação de uso	18/02/2026	Ampliação de uso de 2 anos para 9 meses de idade	(VP/VPS)	Comprimido Revestido de 100mg embalagem frasco contendo 60 comprimidos
17/03/2026	0260619/26-4	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	17/03/2026	0260619/26-4	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	17/03/2026	Submissão eletrônica para disponibilização do texto de bula no Bulário eletrônico da ANVISA.	(VP/VPS)	Comprimido Revestido de 100mg embalagem frasco contendo 60 comprimidos