

SIKLOS® na ANEMIA FALCIFORME

GUIA DE TRATAMENTO DESTINADO A MÉDICOS PRESCRITORES

Siklos 100 mg

Comprimidos revestidos por
película
hidroxicarbamida



Siklos 1000 mg

Comprimidos revestidos por película
ranhurados
hidroxicarbamida



Recomendações importantes para
a monitorização do doente

Introdução

Este guia de tratamento é destinado aos médicos especialistas no tratamento da doença de células falciformes e contém informação de segurança importante sobre o tratamento com SIKLOS®.

Este medicamento está indicado para a prevenção de crises vaso-oclusivas recorrentes, dolorosas, incluindo a síndrome torácica aguda, em adultos, adolescentes e crianças com idade superior a 2 anos de idade que sofrem de Anemia Falciforme Sintomática.

Também está disponível um guia para o doente em tratamento com este medicamento.

ATENÇÃO

SIKLOS® (hidroxicarbamida) está disponível em 2 dosagens diferentes: 100 mg e 1.000 mg:

■ **Siklos® 100 mg :** 

Comprimido revestido por película, branco sujo e redondo, com “100” gravado num dos lados.

Cada comprimido contém 100 mg de hidroxicarbamida (substância ativa).

■ **Siklos® 1000 mg :** 

Comprimido revestido por película, branco sujo em forma de cápsula, com 3 ranhuras de cada lado.

Cada comprimido contém 1.000 mg de hidroxicarbamida e pode ser dividido em quatro partes iguais de 250 mg.

1 Dosagens e ajuste de dose

A posologia diária deve ser ajustada com base no peso corporal do doente e na resposta do doente à terapêutica, dos pontos de vista clínico e hematológico:

Em adultos, adolescentes e crianças com mais de 2 anos de idade:

- A dose inicial é de 15 mg por kg de peso corporal, por dia.
- A dose de manutenção habitual situa-se entre 15 e 30 mg/kg/ dia.
- Em casos excecionais, pode justificar-se uma dose máxima de 35 mg/kg/dia, a ser administrada sob uma monitorização rigorosa dos valores do hemograma.

A dose diária de SIKLOS® pode ser ajustada ao peso corporal por meio de incrementos de 250 mg, utilizando $\frac{1}{4}$ de comprimido de 1000 mg:

- $\frac{1}{4}$ de um comprimido de 1000mg = 250 mg de hidroxycarbamida
- $\frac{1}{2}$ de um comprimido de 1000 mg = 500 mg de hidroxycarbamida
- $\frac{3}{4}$ de um comprimido de 1000 mg = 750 mg de hidroxycarbamida
- 1 comprimido inteiro para uma dose de 1.000 mg de hidroxycarbamida.

Exemplo:

Doente com um peso corporal de 24 kg: Dose inicial recomendada de 15 mg/kg/dia que corresponde a 360 mg por dia, correspondente a:

1 comprimido de 100 mg (100 mg) + $\frac{1}{4}$ de 1 comprimido de 1000 mg (250 mg)

⇒ Quando ambas as dosagens deste medicamento são prescritas em simultâneo, certifique-se de que o doente compreende a receita e está consciente das duas diferentes dosagens, de modo a evitar confusões.

População	Dosagem recomendada e ajuste de dose
Crianças com menos de 2 anos de idade	Devido à escassez de dados não foi possível estabelecer regimes de dosagem e, como tal, não se recomenda o tratamento com hidroxycarbamida nesta população
Crianças e adolescentes (2 -18 anos de idade)	15-30 mg/kg de peso corporal/ dia
Adultos	15-30 mg/kg/ dia
Em caso de valores alterados do hemograma (ver neste guia: 2.2 "Toxicidade hematológica")	Suspender temporariamente o tratamento até que as contagens sanguíneas voltem ao normal (geralmente no período de 2 semanas). O tratamento pode ser retomado com uma dose reduzida e poderá ser aumentado, se necessário, sob supervisão rigorosa. Uma dose que tenha provocado toxicidade hematológica não deve ser experimentada mais de duas vezes.
Doentes com disfunção renal	Depuração da creatinina ≤ 60 ml/min: reduzir a dose inicial em 50%. Recomenda-se uma monitorização atenta dos parâmetros hematológicos nestes doentes. Siklos não deve ser administrado em doentes com disfunção renal grave (clearance da creatinina < 30 ml /min)

Este medicamento deve ser tomado uma vez por dia, de preferência de manhã, antes do pequeno-almoço.

Se os doentes não conseguirem engolir os comprimidos, estes podem ser dissolvidos imediatamente antes da administração, numa colher de chá com um pouco de água. Pode adicionar-se xarope ou misturar com alimentos, de modo a disfarçar um eventual sabor amargo.

⇒ CUIDADOS DE MANUSEAMENTO:

Deve assegurar-se que o doente está bem informado sobre as precauções a ter enquanto manuseia os comprimidos.

- Lavar e secar as mãos antes e depois de manusear os comprimidos.
- Quando um comprimido de 1000 mg é partido, evitar tocar na face partida. Manusear os comprimidos longe de alimentos e fazê-lo numa superfície com um toalhete descartável húmido, que deve ser eliminado depois de utilizado.
- Os comprimidos partidos não utilizados devem ser colocados novamente no frasco e este por sua vez guardado na caixa.

Informações e recomendações importantes para os doentes sobre a utilização segura deste medicamento encontram-se no “Guia para o doente”, que deve ser entregue a todos os doentes em início de tratamento.

2 Avisos sobre os riscos associados à utilização de SIKLOS®

A hidroxycarbamida é também um agente antineoplásico e foram observados alguns riscos neste grupo farmacoterapêutico que podem potencialmente ocorrer com este medicamento.

2.1 Teratogenicidade e fertilidade masculina

Mulheres em idade fértil:

A hidroxycarbamida atravessa a barreira placentária, tendo sido demonstrado que constitui um potente teratogénio e que é embriotóxico numa grande variedade de modelos animais em doses iguais ou inferiores à dose terapêutica humana.

A contraceção adequada está fortemente recomendada nas mulheres em idade fértil antes do início do tratamento.

⇒ As mulheres em risco de engravidar deverão ser devidamente informadas de que devem utilizar métodos contraceptivos eficazes durante o tratamento.

Se a doente planeia engravidar, deve parar o tratamento, se possível, 3 a 6 meses antes de engravidar.

- SIKLOS® não é recomendado durante a gravidez. Se a doente engravidar durante o tratamento, deve ser devidamente avisada do perigo potencial para o feto.
- As doentes devem pedir aconselhamento se elas, ou no caso de doentes do sexo masculino, a parceira, engravidarem, ou se pretenderem engravidar.
- Se a mulher estiver exposta a este medicamento durante a gravidez, deve considerar-se uma monitorização cuidada, incluindo exames clínicos, biológicos e ecográficos adequados. A avaliação da relação risco/benefício deve ser efetuada numa base individual.

Aleitamento:

A hidroxycarbamida é excretada no leite materno. Devido ao potencial para provocar reações adversas graves nos bebés, o aleitamento deve ser interrompido durante o tratamento.

Homens:

A doença das células falciformes pode afetar negativamente a qualidade e a quantidade do esperma. Foram notificados casos de reações adversas deste tipo com a hidroxycarbamida, com diferentes graus de reversibilidade.

⇒ Após informar o doente, o médico pode sugerir a criopreservação do esperma antes de iniciar o tratamento.

2.2 Toxicidade hematológica

A supressão da medula óssea é o efeito adverso mais frequente associado à hidroxycarbamida. A neutropenia é geralmente a primeira e mais comum manifestação de um estado de supressão hematológica e é acompanhada frequentemente de reticulocitopenia e macrocitose. A trombocitopenia e a anemia ocorrem com menos frequência, raramente se observando sem a presença prévia de neutropenia. Os valores do hemograma devem ser monitorizados durante o tratamento.

Tratamento da toxicidade hematológica:

A mielotoxicidade pode ser caracterizada pelos seguintes resultados de análises ao sangue:

Neutrófilos	< 2.000 /mm ³
Plaquetas	< 80.000 /mm ³
Hemoglobina	< 4,5 g/dl
Reticulócitos	< 80.000/mm ³ se a concentração de hemoglobina for < 9 g/dl.

⇒ Se os valores do hemograma se localizarem dentro do intervalo tóxico, o tratamento deve ser descontinuado temporariamente até à recuperação dos valores do hemograma.

⇒ Normalmente, a recuperação hematológica ocorre no período de duas semanas.

Nessa altura, o tratamento pode ser reintroduzido com uma dose reduzida. A dose de SIKLOS® pode então ser aumentada sob monitorização hematológica rigorosa.

⇒ A administração de uma dose que produza toxicidade hematológica não deve ser experimentada mais de duas vezes.

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

2.3 Úlceras de perna

As úlceras de perna são uma complicação frequente da anemia falciforme e foram também notificadas em doentes tratados com hidroxycarbamida.

⇒ Em doentes com antecedentes de úlceras ativas de perna, este tratamento deve ser feito com precaução.

Ocorreu toxicidade vasculítica cutânea, incluindo ulcerações vasculíticas e gangrena, em doentes com distúrbios mieloproliferativos durante a terapêutica com hidroxycarbamida. Esta toxicidade vasculítica foi notificada mais frequentemente em doentes com antecedentes de uso terapêutico de interferão ou que se encontram atualmente a ser tratados com este tipo de medicação.

O tratamento com hidroxycarbamida deverá ser descontinuado e/ou a dose reduzida caso se desenvolvam ulcerações vasculíticas cutâneas. Em casos raros, as úlceras são causadas por vasculite leucocitoclástica.

2.4 Toxicidade a longo prazo

A hidroxycarbamida é considerada carcinogénica em várias espécies. Foram notificados alguns casos de leucemia aguda concomitante em doentes a receber um tratamento de longa duração com hidroxycarbamida para doenças mieloproliferativas ou para o tratamento da anemia falciforme. Não é claro se este efeito leucemogénico é secundário à hidroxycarbamida ou se está associado à doença subjacente.

3 Acompanhamento de doentes em tratamento com SIKLOS®

3.1 Acompanhamento hematológico

Devido à toxicidade hematológica da hidroxycarbamida, é necessário monitorizar rigorosamente o estado hematológico do doente.

Deve realizar-se periodicamente um hemograma, incluindo contagem de reticulócitos:

- Antes do início do tratamento
- Durante o tratamento:
 - ✓ a cada duas semanas durante os primeiros 2 meses;
 - ✓ a cada 2 meses, para doentes estáveis com doses inferiores a 30 mg/kg. Se a dose diária da hidroxycarbamida atingir os 35 mg/kg (dose excecional), deve continuar-se a monitorização dos valores do hemograma a cada duas semanas.

3.2 Monitorização do crescimento em crianças

A anemia falciforme pode afetar o aumento do peso e crescimento nas crianças com a doença. Recomenda-se a monitorização contínua do crescimento nas crianças em tratamento.

3.3 Controlo dos efeitos adversos

Devido à doença subjacente, alguns acontecimentos podem estar relacionados com a própria doença ou com alguma das suas complicações. A causalidade deve ser analisada com o objetivo de ponderar a continuação do tratamento.

Efeitos indesejáveis	Frequência	Medidas de seguimento
Cefaleias	Frequentes	<ul style="list-style-type: none">• Verificar a existência de complicações de doença falciforme, como anemia ou complicações a nível do ouvido, nariz e garganta (ORL)

Eritema, melanoníquia, alopecia	Pouco frequentes	<ul style="list-style-type: none"> • Discutir a eventual continuação versus descontinuação do tratamento
Febre	Frequência não determinada	<ul style="list-style-type: none"> • Deve excluir-se infecção
Macrocitose	Muito frequente	<ul style="list-style-type: none"> • Administração de ácido fólico como medida preventiva
Supressão da medula óssea incluindo neutropenia ($< 2,0 \times 10^9/l$), reticulocitopenia ($< 80 \times 10^9/l$)	Muito frequente (10% abaixo da dose máxima tolerada (DMT), 50% da DMT)	<ul style="list-style-type: none"> • Descontinuação, até os valores do hemograma voltarem ao normal; em seguida, retomar com doses reduzidas • Os valores do hemograma geralmente voltam ao normal no período de duas semanas após a descontinuação da hidroxycarbamida • O tratamento com uma dose que tenha provocado toxicidade hematológica não deve ser experimentado mais de duas vezes
Aumento de peso	Frequência não determinada	<ul style="list-style-type: none"> • Pode resultar da melhoria do estado geral do doente
Reações mucocutâneas (pigmentação da boca, unhas e pele e mucosite oral).	Frequentes	<ul style="list-style-type: none"> • Discutir a eventual descontinuação do tratamento
Pele seca	Frequência não determinada	<ul style="list-style-type: none"> • Cuidados tópicos
Trombocitopenia ($< 80 \times 10^9/l$) Anemia (hemoglobina $< 4,5 \text{ g/dl}$) ³	Frequentes	<ul style="list-style-type: none"> • Descontinuação, até os valores do hemograma voltarem ao normal; em seguida, retomar com doses reduzidas • O tratamento com uma dose que tenha provocado toxicidade hematológica não deve ser experimentado mais de duas vezes • Excluir infecção a parvovírus ou sequestração esplênica
Úlceras de perna	Raras	<ul style="list-style-type: none"> • Cuidados tópicos • Prevenção através de monitorização local do estado da pele e prevenção de lesões locais
Tonturas	Pouco frequentes	<ul style="list-style-type: none"> • Excluir complicações de doença falciforme, como anemia ou complicações a nível do ouvido, nariz e garganta (ORL)

4 Programa de monitorização de doentes com ESCORT-HU

A pedido da Agência Europeia do Medicamento (EMA) e para aumentar o conhecimento sobre a hidroxycarbamida na população afetada por anemia falciforme, nomeadamente em termos de efeitos a longo prazo, a *addmedica* está a desenvolver um estudo de coorte, prospetivo, observacional, a nível europeu, no âmbito do plano de gestão de risco para SIKLOS®.

Todas as informações relativas aos doentes são confidenciais, anónimas e em conformidade com a legislação em vigor nos diferentes países europeus.

Incentivamo-lo a incluir os seus doentes. As condições de acesso e os documentos informativos serão enviados para si em resposta a um pedido apresentado à ROVI:

ROVI S.A.
telf: 213 105 610
fax: 213 105 619
e-mail: geral@rovisa.com.pt