

# Siklos®

hidroxicarbamida

**Información para  
Profesionales Sanitarios  
sobre los riesgos  
asociados y ajuste  
de dosis**



*Comprimidos recubiertos  
de hidroxicarbamida*



*Comprimidos recubiertos  
de hidroxicarbamida*

Información sobre prevención de riesgos autorizada por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) Mayo 2018.

**addmedica**

## Introducción

El objetivo de este material consiste en proporcionarle información sobre los riesgos asociados a este medicamento, el ajuste de las dosis y el seguimiento de pacientes.

También existe **una guía para el paciente**, que debe entregársela para que el paciente esté bien informado sobre su uso y los riesgos asociados a este medicamento.

**Siklos® (hidroxicarbamida) está disponible en 2 concentraciones: 100 mg y 1000 mg:**

### Siklos® 100 mg

Comprimidos recubiertos **alargados de color blanco con 1 ranura en ambos lados.**

Cada mitad del comprimido tiene una «H» grabada en un lado.

Cada comprimido contiene 100 mg de hidroxicarbamida (principio activo) y puede dividirse en 2 partes iguales de 50 mg.

Siklos® 100 mg se presenta en un **frasco de plástico que contiene 60 comprimidos.**

### Siklos® 1000 mg

Comprimidos recubiertos **de color blanco, con forma de cápsula, con 3 ranuras en ambos lados.**

Cada comprimido contiene 1000 mg de hidroxicarbamida y puede dividirse en **4 partes iguales de 250 mg.**

Cada cuarto del comprimido tiene una «T» grabada en un lado.

Siklos® 1000 mg se presenta en un **frasco de plástico que contiene 30 comprimidos.**

A TENER EN CUENTA

## 1 Patologías y ajuste de las dosis

La dosis diaria debe ajustarse en función del **peso corporal del paciente, así como de la respuesta biológica y clínica.**

- La dosis inicial es de **15 mg por kilo y día.**
- La dosis de mantenimiento habitual oscila entre **15 y 30 mg/kg/día.**
- En casos excepcionales, se podría justificar una dosis máxima de 35 mg/kg/día, y debe administrarse bajo estricta supervisión de hemograma.

**La dosis diaria puede ajustarse en incrementos de entre 2,5 y 5 mg/kg/día** utilizando:

- O bien un comprimido de Siklos® 100 mg:
  - ½ comprimido para una dosis de 50 mg de hidroxicarbamida
  - Un comprimido entero para una dosis de 100mg de hidroxicarbamida.
- O bien un comprimido de Siklos® 1000 mg:
  - ¼ de un comprimido para una dosis de 250mg de hidroxicarbamida.
  - ½ comprimido para una dosis de 500mg de hidroxicarbamida.
  - ¾ de un comprimido para una dosis de 750mg de hidroxicarbamida
  - Un comprimido entero para una dosis de 1000mg de hidroxicarbamida.

#### Ejemplo:

Paciente de 24 kg de peso: Dosis inicial recomendada de 15 mg/kg/día o 360 mg al día correspondientes a:

**Siklos® 100 mg:** 1 comprimido al día

+

**Siklos® 1000 mg:** 1 cuarto de comprimido al día

O

**Siklos® 100 mg:** 3 comprimidos + ½ comprimido al día

**En el caso de que se prescriban ambas concentraciones de Siklos® a la vez, asegúrese de que el paciente, los padres y/o el representante legal entienda la prescripción a fin de evitar cualquier error de medicación.**

Situaciones	Dosis recomendada y ajuste
Adultos	15-30 mg/kg/día
Niños y adolescentes (2-18 años)	15-30 mg/kg/día
En caso de anomalías en el hemograma (consulte § 2.2)	Interrumpa el tratamiento hasta que los resultados vuelvan a la normalidad (normalmente requiere alrededor de 2 semanas), después retómelo con una dosis reducida y aumentela si fuese necesario bajo estricta supervisión. Una dosis que ha producido toxicidad hematológica no debe probarse más de dos veces.
En caso de insuficiencia renal	Depuración de creatinina > 60 ml/min: 15-30 mg/kg al día. Depuración de creatinina ≤ 60 ml/min, reduzca la dosis inicial un 50 %. Depuración de creatinina < 30 ml/min, interrumpa el tratamiento (consulte las contradicciones en la Ficha técnica)
En caso de úlceras en las piernas	Considere una reducción de la dosis o la interrupción (consulte las Advertencias y precauciones especiales de uso en la Ficha técnica)

Este medicamento se toma una vez al día, preferiblemente por la mañana antes del desayuno.

Para pacientes que sean incapaces de ingerir comprimidos, estos pueden disolverse justo antes de su administración en una cucharilla con un poco de agua. Es posible añadir sirope o mezclarlo con alimentos para enmascarar cualquier sabor amargo.

En cualquier caso, asegúrese de que el paciente está debidamente informado sobre las

**precauciones para la correcta manipulación de los comprimidos.**

- Lávese las manos antes y después de su manipulación
- Cuando un comprimido de Siklos® se rompa, evite tocar el lado fragmentado. Manipule los comprimidos lejos de alimentos, en una superficie como la de una toallita húmeda desechable, que debe eliminarse tras la manipulación.

Se ha añadido una advertencia que recomienda la manipulación cuidadosa debido a la citotoxicidad en el prospecto del embalaje, y también se muestra en el frasco.

## 2 Advertencias sobre riesgos asociados a la utilización de Siklos®

La hidroxycarbamida también es un agente antineoplásico y se han observado ciertos riesgos relacionados con este grupo farmacoterapéutico.

### 2.1 Teratogenicidad y fertilidad masculina

✓ **Mujeres en edad fértil / Contracepción en hombres y mujeres:**

La hidroxycarbamida se ha descrito como teratogénica en animales.

**Debe recomendarse encarecidamente el uso de métodos anticonceptivos adecuados** en el caso de mujeres en edad fértil una vez que se haya iniciado el tratamiento con Siklos®.

**Es necesario que los pacientes entiendan la necesidad de contracepción durante el tratamiento.**

Si el hombre o la mujer desea tener hijos, es necesario interrumpir el tratamiento, si fuese posible, de 3 a 6 meses antes del embarazo.

Si la paciente está embarazada durante el tratamiento con este medicamento, deberá ser informada del riesgo potencial para el feto. Debe planificarse un seguimiento riguroso que incluya exámenes clínicos adecuados, pruebas de laboratorio y ecografías.

La lactancia está contraindicada.

✓ **Fertilidad:**

La anemia drepanocítica puede afectar a la calidad y la cantidad de esperma. Se ha informado de dichos casos con hidroxycarbamida, con diferentes grados de reversibilidad.

**Después de proporcionar información al paciente, el médico podría sugerir la criopreservación de esperma antes de iniciar el tratamiento.**

## 2.2 Toxicidad hematológica

La supresión de la médula ósea es el efecto adverso asociado a la hidroxycarbamida más frecuente. A menudo aparece acompañada de neutropenia, reticulocitopenia y macrocitosis. Por esta razón se necesita una supervisión regular de los hemogramas durante el tratamiento con Siklos®.

### Gestión de la toxicidad hematológica:

La mielotoxicidad puede caracterizarse por los siguientes resultados analíticos:

- Neutrófilos < 2000 /mm<sup>3</sup>
- Plaquetas < 80 000 /mm<sup>3</sup>
- Hemoglobina < 4,5 g/dl
- Reticulocitos < 80 000 /mm<sup>3</sup> si la concentración de hemoglobina es < 9 g/dl

- Si el hemograma se encuentra dentro de los rangos de toxicidad, el tratamiento con Siklos® debe interrumpirse temporalmente hasta que el hemograma se restablezca.
- La recuperación hematológica suele producirse en un plazo de dos semanas. Entonces se podrá restablecer el tratamiento con una dosis reducida. Posteriormente es posible aumentar de nuevo la dosis de Siklos® bajo estricta supervisión hematológica.
- Una dosis que produzca toxicidad hematológica no debe probarse más de dos veces.

## 2.3 Úlceras en las piernas

Las úlceras en las piernas son una complicación frecuente en la anemia drepanocítica, aunque también se han informado casos en pacientes bajo tratamiento con hidroxycarbamida.

Siklos® debe emplearse con precaución en aquellos pacientes con antecedentes o que padezcan una úlcera activa en las piernas.

## 2.4 Toxicidad a largo plazo

La hidroxycarbamida se considera como carcinógena en varias especies. Se han informado algunos casos de leucemia concomitante aguda en pacientes que reciben tratamiento de larga duración con hidroxycarbamida para enfermedades mieloproliferativas o para el tratamiento de la anemia drepanocítica. No está claro si este efecto leucogénico es secundario de la hidroxycarbamida, o bien del estado del paciente.

# 3 Seguimiento de pacientes

## 3.1 Seguimiento hematológico

La toxicidad hematológica de la hidroxycarbamida requiere una supervisión rigurosa del estado hematológico.

Deben realizarse hemogramas periódicos que incluyan el recuento de reticulocitos:

### • Antes del tratamiento

### • Durante el tratamiento:

- Cada dos semanas durante los 2 primeros meses,
- Cada 2 meses en pacientes estables con dosis inferiores a 30 mg/kg. Si la dosis diaria de hidroxycarbamida alcanza los 35 mg/kg (dosis excepcional), las analíticas deberán realizarse cada dos semanas.

## 3.2 Control del crecimiento infantil

La anemia drepanocítica puede afectar al crecimiento y la ganancia de peso en niños y adolescentes que la padezcan. Se recomienda controlar el crecimiento en niños y adolescentes en tratamiento.

## 3.3 Gestión de los efectos adversos del tratamiento con Siklos®

La siguiente tabla resume los efectos adversos más frecuentes informados durante el tratamiento con Siklos®. Debe realizarse una evaluación de los riesgos y los beneficios cuando se produzca un efecto adverso.

## 3.4 Notificación de sospechas de reacciones adversas:

Se recuerda la importancia de notificar las sospechas de reacciones adversas al Centro Autonómico de Farmacovigilancia correspondiente mediante el sistema de tarjeta amarilla ([http://www.aemps.gob.es/vigilancia/medicamentosUsoHumano/docs/dir\\_serfv.pdf](http://www.aemps.gob.es/vigilancia/medicamentosUsoHumano/docs/dir_serfv.pdf)) o a través del formulario electrónico disponible en <https://www.notificaRAM.es>

Adicionalmente también puede notificarlos a ROVI a través de la siguiente dirección: [farmacovigilancia@Rovi.es](mailto:farmacovigilancia@Rovi.es)

## Efectos adversos informados con mayor frecuencia durante el tratamiento con Siklos®

Efecto secundario	Frecuencia	Gestión
<b>Supresión de la médula ósea</b> incluida neutropenia (< 2,0 x 10 <sup>9</sup> /l), <b>Reticulocitopenia</b> (< 80 x 10 <sup>9</sup> /l)	Muy frecuente (10 % por debajo de la dosis máxima tolerada—DMT—, 50 % en la DMT)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Interrupción hasta que el hemograma vuelva a la normalidad, después retomar en dosis reducidas</li> <li>• Los hemogramas suelen volver a la normalidad en un plazo de dos semanas tras la interrupción de la hidroxycarbamida</li> <li>• El tratamiento con una dosis que ha producido toxicidad hematológica no debe probarse más de dos veces</li> </ul>
<b>Mareo</b>	Infrecuente	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Compruebe que no haya una complicación derivada de la anemia drepanocítica, como anemia o complicaciones de ORL</li> <li>• Discuta la interrupción del tratamiento</li> </ul>
<b>Piel seca</b>	Frecuencia sin determinar	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Cuidado tópico</li> </ul>
<b>Eritema, melanoniquia, alopecia</b>	Infrecuente	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Discuta la relación con el tratamiento y la interrupción del mismo</li> </ul>
<b>Fiebre</b>	Frecuencia sin determinar	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Debe realizar un examen en busca de infección</li> </ul>
<b>Cefalea</b>	Frecuente	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Compruebe que no haya una complicación derivada de la anemia drepanocítica, como anemia o complicaciones de ORL</li> </ul>
<b>Úlceras en piernas</b>	Poco frecuente	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Cuidado tópico</li> <li>• Prevención mediante supervisión local de la condición de la piel y prevención de heridas locales</li> <li>• Discuta la reducción o interrupción del tratamiento</li> </ul>
<b>Macrocitosis</b>	Muy frecuente	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Administración de ácido fólico como medida preventiva</li> </ul>
<b>Oligospermia - Azoospermia</b>	Muy frecuente	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Considere un análisis de semen para criopreservación de esperma antes de iniciar tratamiento</li> </ul>
<b>Reacciones cutáneas</b> (como pigmentación en boca, uñas y piel) y mucositis oral.	Frecuente	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Discuta la interrupción del tratamiento</li> </ul>
<b>Trombocitopenia</b> (< 80 x 10 <sup>9</sup> /l) <b>Anemia</b> (hemoglobina < 4,5 g/dl) <sup>3</sup>	Frecuente	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Interrupción hasta que el hemograma vuelva a la normalidad, después retomar con dosis reducidas</li> <li>• El tratamiento con una dosis que ha producido toxicidad hematológica no debe probarse más de dos veces</li> <li>• Compruebe que no haya infección por parvovirus ni secuestro esplénico</li> </ul>
<b>Aumento de peso</b>	Frecuencia sin determinar	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Puede ser un efecto ligado a la mejora en el estado general del paciente</li> </ul>

## 4 ESCORT-HU Estudio postcomercialización

Addmedica ha organizado un estudio de cohorte prospectivo observacional a nivel europeo como parte del plan de gestión de riesgos para Siklos® y a instancias de la Agencia Europea del Medicamento (EMA). Este estudio, que está en marcha desde enero de 2009, tiene como objetivo mejorar el conocimiento sobre la hidroxycarbamida en la población afectada por anemia drepanocítica, especialmente en lo referente a los beneficios a largo plazo. La inclusión de pacientes finalizó en junio de 2017, pero el seguimiento de los pacientes inscritos continuará hasta enero de 2019.

Para una información más detallada sobre el medicamento consulte la Ficha técnica del producto, adjunta a este material.

Para más información, póngase en contacto con:

Laboratorios Farmacéuticos ROVI

C/ Julián Camarillo, 35

28037 Madrid

Tel.: +34 91 375 62 30

Fax: +34 91 304 78 81

email: [rovi@rovi.es](mailto:rovi@rovi.es)