

ANHANG I

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Siklos 100 mg Filmtabletten.
Siklos 1000 mg Filmtabletten.

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Siklos 100 mg Filmtabletten

1 Tablette enthält 100 mg Hydroxycarbamid.

Siklos 1000 mg Filmtabletten

1 Tablette enthält 1.000 mg Hydroxycarbamid.

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette (Tablette).

Siklos 100 mg Filmtabletten

Weißliche runde Filmtablette mit eingepprägtem „100“ auf einer Seite.

Siklos 1000 mg Filmtabletten

Weißliche kapselförmige Filmtablette mit drei Bruchrillen auf beiden Seiten.
Die Tablette kann in vier gleiche Teile geteilt werden.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Siklos ist indiziert zur Prävention rekurrerender schmerzhafter vasookklusiver Krisen einschließlich akutem Thoraxsyndrom bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern über 2 Jahren mit symptomatischer Sichelzellanämie. (siehe Abschnitt 5.1).

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Die Behandlung mit Siklos sollte von einem Arzt eingeleitet werden, der über Erfahrung mit der Behandlung der Sichelzellanämie verfügt.

Dosierung

Erwachsene, Jugendliche und Kinder über 2 Jahren

Die Dosierung sollte anhand des Körpergewichts (KG) des Patienten festgelegt werden.

Die Anfangsdosis Hydroxycarbamid beträgt 15 mg/kg KG, und die übliche Dosis liegt zwischen 15 und 30 mg/kg KG/Tag.

Solange der Patient entweder klinisch oder hämatologisch (z.B. Anstieg von Hämoglobin F (HbF), mittlerem korpuskulärem Volumen (MCV), Neurophilenzahl) anspricht, sollte die Dosis von Siklos beibehalten werden.

Wenn der Patient nicht anspricht (Wiederauftreten von Krisen oder kein Rückgang der Krisenhäufigkeit) kann die Tagesdosis in Schritten von 2,5 bis 5 mg/kg KG/Tag unter Verwendung der geeignetsten Stärke erhöht werden.

Unter außergewöhnlichen Umständen kann unter enger hämatologischer Überwachung eine Höchstdosis von 35 mg/kg KG/Tag gerechtfertigt sein (siehe Abschnitt 4.4). Spricht ein Patient immer noch nicht an, wenn er über einen Zeitraum von drei bis sechs Monaten die Höchstdosis Hydroxycarbamid (35 mg/kg KG/Tag) erhalten hat, sollte in Erwägung gezogen werden, Siklos dauerhaft abzusetzen.

Wenn die Blutwerte im toxischen Bereich liegen, sollte Siklos vorübergehend abgesetzt werden, bis die Blutwerte sich erholt haben. Die hämatologische Erholung erfolgt in der Regel innerhalb von zwei Wochen. Die Behandlung kann dann mit einer reduzierten Dosis wieder aufgenommen werden. Die Siklos-Dosis kann dann unter enger hämatologischer Überwachung wieder erhöht werden. Eine Dosis, die hämatologische Toxizität bewirkt, sollte nicht mehr als zweimal versuchsweise eingesetzt werden.

Der toxische Bereich kann mit den folgenden Blutwerten abgegrenzt werden:

Neutrophile	< 2.000/mm ³
Thrombozyten	< 80.000/mm ³
Hämoglobin	< 4,5 g/dl
Retikulozyten	< 80.000/mm ³ bei einer Hämoglobinkonzentration < 9 g/dl

Langfristige Daten über die kontinuierliche Behandlung von Sichelzellpatienten mit Hydroxycarbamid stehen für Kinder und Jugendliche zur Verfügung, mit einer Nachbeobachtungszeit von 12 Jahren bei Kindern und Jugendlichen und über 13 Jahren bei Erwachsenen. Es ist derzeit noch nicht bekannt, wie lange Patienten mit Siklos behandelt werden sollten. Die Dauer der Behandlung liegt in der Verantwortung des behandelnden Arztes und sollte vom klinischen und hämatologischen Zustand des jeweiligen Patienten abhängig gemacht werden.

Besondere Patientengruppen

Kinder unter 2 Jahren

Aufgrund der geringen Menge an Langzeitdaten zur Behandlung von Kindern unter 2 Jahren mit Hydroxycarbamid wurden keine Dosierungsschemata festgelegt.

Niereninsuffizienz

Da Hydroxycarbamid überwiegend renal eliminiert wird, sollte bei Patienten mit Niereninsuffizienz eine Reduktion der Dosierung von Siklos in Betracht gezogen werden. Bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance ≤ 60 ml/min sollte die Initialdosis von Siklos um 50% reduziert werden. Bei diesen Patienten sollten die Blutparameter eng überwacht werden. Patienten mit schweren Beeinträchtigungen der Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min) darf Siklos nicht gegeben werden (siehe Abschnitte 4.3, 4.4 und 5.2).

Leberinsuffizienz

Es liegen keine Daten vor, die für eine spezifische Dosisanpassung bei Patienten mit Leberinsuffizienz sprechen. Bei diesen Patienten sollten die Blutparameter eng überwacht werden. Aus Sicherheitserwägungen ist Siklos bei Patienten mit schweren Beeinträchtigungen der Leberfunktion kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).

Art der Anwendung

Siklos 100 mg Filmtabletten

Entsprechend der jeweiligen Dosierung sollten die Tabletten einmal täglich, vorzugsweise morgens vor dem Frühstück und mit einem Glas Wasser oder einer sehr geringen Menge Nahrung eingenommen werden.

Siklos 1000 mg Filmtabletten

Entsprechend der jeweiligen Dosierung sollten die Tabletten bzw. halben oder viertel Tabletten einmal täglich, vorzugsweise morgens vor dem Frühstück, gegebenenfalls mit einem Glas Wasser oder einer sehr geringen Menge Nahrung, eingenommen werden.

Patienten, die nicht in der Lage sind, die Tabletten zu schlucken, können diese **unmittelbar vor der Verwendung** in einem Teelöffel in einer kleinen Menge Wasser aufgelöst werden. Hinzufügen eines Tropfen Sirups oder Mischen mit Nahrung kann einen möglichen bitteren Geschmack überdecken.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile.

Schwere Funktionsstörungen der Leber (Child-Pugh-Klassifizierung C).

Schwere Funktionsstörung der Nieren (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min).

Toxische Bereiche der Myelosuppression wie in Abschnitt 4.2 beschrieben.

Stillzeit (siehe Abschnitt 4.6).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Die Behandlung mit Siklos erfordert eine enge klinische Überwachung. Der hämatologische Status des Patienten sowie seine Nieren- und Leberfunktionswerte sollten vor und wiederholt während der Behandlung ermittelt werden. Während der Behandlung mit Siklos muss das Blutbild zu Beginn der Therapie (d.h. in den ersten zwei Monaten) sowie bei Tagesdosen von Hydroxycarbamid von 35 mg/kg KG alle zwei Wochen kontrolliert werden. Patienten, die mit niedrigeren Dosen stabil sind, sollten alle 2 Monate kontrolliert werden.

Die Behandlung mit Siklos sollte abgesetzt werden, wenn die Knochenmarksfunktion deutlich beeinträchtigt ist. Neutropenie ist in der Regel die erste und häufigste Manifestation einer hämatologischen Suppression. Thrombozytopenie und Anämie treten weniger häufig auf und werden selten ohne eine vorausgegangene Neutropenie beobachtet. Nach Absetzen der Behandlung erfolgt normalerweise eine rasche Erholung von der Myelosuppression. Die Behandlung mit Siklos kann dann mit einer niedrigeren Dosis wieder aufgenommen werden (siehe Abschnitt 4.2).

Siklos sollte bei Patienten mit leichter bis mäßiger Niereninsuffizienz mit Vorsicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.2).

Da keine Daten für Patienten mit leichter bis mäßiger Leberinsuffizienz vorliegen, sollte Siklos mit Vorsicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.2).

Bei Patienten mit Beingeschwüren sollte Siklos mit Vorsicht angewendet werden. Beingeschwüre sind eine häufige Komplikation bei der Sichelzellanämie, sind aber auch bei mit Hydroxycarbamid behandelten Patienten berichtet worden. Bei Patienten mit myeloproliferativen Störungen sind unter der Behandlung mit Hydroxycarbamid kutane vaskulitische Toxizität einschließlich vaskulitischer Ulzerationen und Gangrän aufgetreten. Diese vaskulitischen Toxizitäten wurden vor allem bei Patienten festgestellt, die mit Interferon behandelt wurden oder werden. Aufgrund des potenziell ernstesten klinischen Verlaufs kutaner Gefäßulzerationen, der bei Patienten mit myeloproliferativen Krankheiten berichtet wurde, sollte Hydroxycarbamid abgesetzt und/oder die Dosis reduziert werden, wenn sich kutane Gefäßulzerationen entwickeln. In seltenen Fällen entstehen Geschwüre durch eine leukozytoklastische Vaskulitis.

Eine kontinuierliche Nachbeobachtung des Wachstums behandelter Kinder und Jugendlicher wird empfohlen.

Hydroxycarbamid verursacht Makrozytose, die die gleichzeitige Entwicklung eines Folsäure- und Vitamin B₁₂-Mangels maskieren kann. Die prophylaktische Gabe von Folsäure wird empfohlen.

Hydroxycarbamid ist in einem breiten Spektrum von Testsystemen eindeutig genotoxisch. Hydroxycarbamid wird als speziesübergreifend karzinogen angesehen. Bei Patienten, die eine Langzeitbehandlung mit Hydroxycarbamid gegen myeloproliferative Störungen erhielten, wurde

sekundäre Leukämie beobachtet. Es ist nicht bekannt, ob dieser leukämogene Effekt auf Hydroxycarbamid oder die zugrunde liegende Krankheit des Patienten zurückzuführen ist. Bei Patienten unter Langzeitbehandlung mit Hydroxycarbamid wurden auch Fälle von Hautkrebs berichtet.

Patienten und/oder ihre Eltern oder gesetzlichen Vertreter müssen in der Lage sein, die Anweisungen für die Anwendung dieses Arzneimittels, die Überwachung und die Behandlung zu verstehen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Spezifische Wechselwirkungsstudien wurden mit Hydroxycarbamid nicht durchgeführt.

Potenziell fatale Pankreatitis und Hepatotoxizität und schwere periphere Neuropathie wurden bei HIV-infizierten Patienten berichtet, die Hydroxycarbamid in Kombination mit antiretroviralen Arzneimitteln erhielten, insbesondere Didanosin plus Stavudin. Bei Patienten die Hydroxycarbamid in Kombination mit Didanosin, Stavudin und Indinavir erhielten, wurde ein mittlerer Rückgang der CD4-Zellen von etwa 100/mm³ festgestellt.

Die gleichzeitige Anwendung von Hydroxycarbamid und anderen myelosuppressiven Arzneimitteln oder Strahlentherapie kann Knochenmarksdepression, gastrointestinale Störungen oder Mukositis verstärken. Ein Bestrahlungserythem kann durch Hydroxycarbamid verschlimmert werden.

Die gleichzeitige Anwendung von Hydroxycarbamid mit einer Lebendvirusvakzine kann die Replikation des Impfstoffvirus potenzieren und/oder die unerwünschte Reaktion des Impfstoffvirus verstärken, da die normalen Abwehrmechanismen durch die Hydroxycarbamid-Therapie unterdrückt werden können. Die Impfung eines mit Hydroxycarbamid behandelten Patienten mit einer Lebendvakzine kann zu schweren Infektionen führen. Generell kann die Antikörperantwort des Patienten auf Impfstoffe abgeschwächt werden. Die Behandlung mit Siklos und gleichzeitige Immunisierung mit Lebendvirusvakzinen sollte nur dann durchgeführt werden, wenn die Vorteile die potenziellen Risiken eindeutig überwiegen.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter/Empfängnisverhütung bei Männern und Frauen

Frauen im gebärfähigen Alter die mit Hydroxycarbamid behandelt werden, sollte geraten werden eine Schwangerschaft zu vermeiden und sofort den behandelnden Arzt zu informieren, wenn es zu einer Schwangerschaft kommt.

Die Verwendung wirkungsvoller Verhütungsmethoden wird bei Frauen im gebärfähigen Alter dringend empfohlen.

Weibliche und männliche Patienten, die während der Behandlung mit Hydroxycarbamid ein Kind zeugen möchten, sollten die Behandlung nach Möglichkeit 3 bis 6 Monate vor der Schwangerschaft absetzen. Eine Beurteilung des individuellen Risiko-Nutzen-Verhältnisses muß in jedem einzelnen Fall die drohenden Risiken einer Fortsetzung der Hydroxycarbamid-Therapie während der Schwangerschaft gegen die einer Umstellung auf ein Bluttransfusionsprogramm abzuwägen.

Schwangerschaft

In einer retrospektiven Analyse einer Kohorte von 123 Erwachsenen, die mit Hydroxycarbamid behandelt wurden, wurden 23 Schwangerschaften bei 15 mit Hydroxycarbamid behandelten Frauen sowie bei Partnerinnen von 3, mit Hydroxycarbamid behandelten Männern beobachtet.

Bei den meisten (61%) der Beobachteten verlief die Schwangerschaft im Hinblick auf Dauer und Geburt normal.

In den übrigen Fällen, bei denen die Entwicklung verfolgt wurde, wurde die Schwangerschaft entweder auf eigenen Wunsch oder auf ärztlichen Rat abgebrochen. Aufgrund der Daten in dieser kleinen Kohorte von exponierten Schwangeren ergaben sich keinen Hinweis auf unerwünschte Wirkungen auf den Verlauf der Schwangerschaft oder auf den Gesundheitszustand des Feten/Neugeborenen. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität (siehe Abschnitt

5.3) gezeigt. Patientinnen, die mit Hydroxycarbamid behandelt werden, sollten auf das mögliche Risiko für den Feten hingewiesen werden.

In Anbetracht der begrenzten Menge vorliegender Daten ist im Falle der Exposition gegenüber Hydroxycarbamid von schwangeren Patientinnen oder von männlichen Patienten mit schwangeren Partnerinnen eine sorgfältige Beobachtung mit angemessenen klinischen, biologischen und Ultraschall-Untersuchungen in Erwägung zu ziehen.

Stillzeit

Hydroxycarbamid geht in die Muttermilch über. Aufgrund der potenziellen schweren Nebenwirkungen bei Säuglingen muss abgestillt werden, wenn Siklos eingenommen wird.

Fertilität

Bei Männern kann durch die Behandlung die Fertilität beeinträchtigt werden. Sehr häufig wurden bei Männern Fälle von reversibler Oligospermie und Azoospermie beobachtet, allerdings sind diese Störungen auch mit der Grunderkrankung assoziiert. Eine beeinträchtigte Fertilität wurde bei männlichen Ratten beobachtet. (siehe Abschnitt 5.3).

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Siklos hat geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Die Patienten sollten darauf hingewiesen werden, sich nicht an das Steuer eines Fahrzeugs zu setzen und keine Maschinen zu bedienen, wenn ihnen unter Behandlung mit Siklos schwindlig wird.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Speziell die Sicherheit von Hydroxycarbamid wurde nachträglich über 13 Jahre an Kohorten von 123 Erwachsenen und über bis zu 12 Jahre an 352 Kindern im Alter von über 2 Jahren und Jugendlichen untersucht.

Die am häufigsten berichtete Nebenwirkung ist Myelosuppression mit Neutropenie als häufigster Manifestation. Knochenmarksdepression ist die dosislimitierende Toxizität von Hydroxycarbamid.

Wenn die maximal verträgliche Dosis nicht erreicht wird, kommt es in der Regel bei weniger als 10% der Patienten zu einer vorübergehenden Myelotoxizität, während unter der maximal verträglichen Dosis bei über 50% der Patienten eine reversible Knochenmarksdepression auftreten kann. Diese Nebenwirkungen werden in Anbetracht der Pharmakologie von Hydroxycarbamid erwartet. Eine allmähliche Dosisanpassung kann zur Abschwächung dieser Wirkungen beitragen (siehe Abschnitt 4.2).

Die klinischen Daten, die bei Patienten mit Sichelzellanämie erhoben wurden, haben keinen Hinweis auf Nebenwirkungen auf die Leber- und Nierenfunktion durch Hydroxycarbamid ergeben.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die Nebenwirkungen sind nachstehend mit Systemorganklassen und absoluter Häufigkeit aufgeführt. Die Häufigkeiten werden definiert als sehr häufig ($\geq 1/10$); häufig ($> 1/100, < 1/10$); gelegentlich ($> 1/1,000, < 1/100$); selten ($> 1/10,000, < 1/1,000$); sehr selten ($< 1/10,000$); nicht bekannt (kann auf Grundlage der vorhandenen Daten nicht angegeben werden). Innerhalb der Häufigkeitsgruppen sind die Nebenwirkungen in Reihenfolge der abnehmenden Schwere angegeben :

<i>Infektionen und parasitäre Erkrankungen:</i>	
Nicht bekannt:	Parvovirus B19-Infektion
<i>Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen:</i>	
Nicht bekannt:	Leukämie und bei älteren Patienten Hautkrebs
<i>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems:</i>	
Sehr häufig:	Knochenmarksdepression ¹ mit Neutropenie (< 2,0 x 10 ⁹ /l), Retikulozytopenie (< 80 x 10 ⁹ /l), Makrozytose ²
Häufig:	Thrombozytopenie (< 80 x 10 ⁹ /l), Anämie (Hämoglobin < 4,5 g/dl) ³
<i>Nervensystem:</i>	
Häufig:	Kopfschmerzen
Gelegentlich:	Benommenheit
<i>Gefäßkrankungen</i>	
Nicht bekannt:	Blutungen
<i>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts:</i>	
Gelegentlich:	Übelkeit
Nicht bekannt:	Gastrointestinale Störungen, Erbrechen, gastrointestinale Geschwüre, schwere Hypomagnesämie
<i>Erkrankungen der Leber und Galle:</i>	
Nicht bekannt:	Erhöhte Leberenzyme
<i>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes:</i>	
Häufig	Hautreaktionen (zum Beispiel orale, unguale und kutane Pigmentierung) und orale Mukositis.
Gelegentlich:	Rash, Melanonychie, Alopecie
Selten:	Beingeschwüre
Nicht bekannt:	Hauttrockenheit
<i>Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse:</i>	
Sehr häufig :	Oligospermie, Azoospermie ⁴
Nicht bekannt:	Amenorrhoe
<i>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort:</i>	
Nicht bekannt:	Fieber
<i>Untersuchungen:</i>	
Nicht bekannt:	Gewichtszunahme ⁵

¹ Die hämatologische Erholung erfolgt in der Regel innerhalb von zwei Wochen nach Absetzen von Hydroxycarbamid.

² Die von Hydroxycarbamid verursachte Makrozytose ist nicht von Vitamin B₁₂ oder Folsäure abhängig.

³ Vor allem infolge einer Parovirus-Infektion oder einer Sequestration in der Milz.

⁴ Oligospermie und Azoospermie sind in der Regel reversibel, müssen aber bedacht werden, wenn die Zeugung eines Kindes gewünscht wird (siehe Abschnitt 5.3). Diese Störungen stehen auch im Zusammenhang mit der zugrunde liegenden Krankheit.

⁵ Gewichtszunahme könnte auf den verbesserten Allgemeinzustand zurückzuführen sein.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Bei Patienten, die Hydroxycarbamid in mehrfach über der therapeutischen Dosis liegenden Dosierungen erhielten, wurden Fälle von Schleimhauttoxizität berichtet. Wundsein, violette Erythem, Ödeme an den Handflächen und Fußsohlen mit anschließendem Abschuppen, schwere generalisierte Hyperpigmentierung der Haut und Stomatitis wurden beobachtet.

Bei Patienten mit Sichelzellanämie wurde in Einzelfällen von Hydroxycarbamid-Überdosierung (das 1,43-fache und das 8,57-fache der maximal empfohlenen Dosis von 35 mg/kg KG/Tag) Neutropenie berichtet. Es wird empfohlen, nach einer Überdosierung das Blutbild mehrere Wochen lang zu überwachen, da die Erholung verzögert sein kann.

Zur Behandlung einer Überdosierung wird eine Magenspülung mit nachfolgender symptomatischer Behandlung und Kontrolle der Knochenmarksfunktion durchgeführt.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antineoplastische Mittel, andere antineoplastische Mittel, ATC-Code: L01XX05.

Wirkmechanismus

Der spezifische Wirkmechanismus von Hydroxycarbamid ist noch nicht völlig geklärt. Einer der Mechanismen der Wirkung von Hydroxycarbamid ist ein Anstieg der Konzentrationen von fetalem Hämoglobin (HbF) bei Sichelzell-Patienten. HbF beeinträchtigt die Polymerisation von HbS und behindert so die sichelartige Verformung der roten Blutzelle. In allen klinischen Studien wurde nach Behandlung mit Hydroxycarbamid ein signifikanter Anstieg von HbF gegenüber den Baseline-Werten beobachtet.

Kürzlich wurde gezeigt, dass Hydroxycarbamid mit der Bildung von Stickoxid in Zusammenhang steht, was darauf hindeutet, dass Stickoxid die Produktion von zyklischer Guanosinmonophosphatase (cGMP) anregt, die dann wiederum eine Proteinkinase aktiviert und die Bildung von HbF steigert. Andere bekannte pharmakologische Wirkungen von Hydroxycarbamid, die zu seinen günstigen Wirkungen bei Sichelzellanämie beitragen können, sind ein Rückgang von Neutrophilen, ein Anstieg des Wassergehalts der Erythrozyten, eine gesteigerte Verformbarkeit sichelförmiger Zellen und eine veränderte Adhäsion der roten Blutzellen an das Endothel.

Darüber hinaus verursacht Hydroxycarbamid eine unmittelbare Hemmung der DNA-Synthese, indem es als Ribonukleotid-Reduktase-Inhibitor wirkt, ohne die Synthese von Ribonukleinsäure oder -protein zu beeinträchtigen.

Pharmakodynamische Wirkungen

Neben dem uneinheitlichen Zusammenhang zwischen der reduzierten Häufigkeit von Krisen und dem HbF-Anstieg war die zytoreduktive Wirkung, insbesondere der Rückgang von Neutrophilen, der Faktor mit der stärksten Korrelation zu einer geringeren Häufigkeit von Krisen.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Bei fast allen klinischen Studien zur Sichelzellanämie wurde die Häufigkeit vasookklusiver Episoden bei Kindern und Erwachsenen durch Hydroxycarbamid um 66% bis 80% reduziert. Ein entsprechender Rückgang wurde auch bei der Zahl der Krankenhausaufnahmen und der Zahl der Tage stationärer Behandlung beobachtet. In verschiedenen Studien war unter Hydroxycarbamid auch die jährliche Häufigkeit eines akuten Thoraxsyndroms um 25% bis 33% reduziert. Das akute Thoraxsyndrom ist eine häufige, lebensbedrohliche Komplikation der Sichelzellanämie, das durch Brustschmerzen oder Fieber oder Atembeschwerden mit frischem Infiltrat in der Thorax-Röntgenaufnahme gekennzeichnet ist.

Ein nachhaltiger klinischer Nutzen wurde bei Patienten aufgezeigt, die bis zu 8 Jahre lang mit Hydroxycarbamid behandelt wurden.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Nach der oralen Gabe von 20 mg/kg Hydroxycarbamid wird eine rasche Resorption mit maximalen Plasmakonzentrationen von etwa 30 mg/l nach 0,75 bzw. 1,2 h bei Kindern bzw. erwachsenen Patienten mit Sichelzellanämie beobachtet. Die Gesamtexposition bis zu 24 h nach der Gabe ist 124 mg*h/l bei Kindern und Jugendlichen und 135 mg*h/l bei erwachsenen Patienten. Wie im Zusammenhang mit anderen Indikationen als der Sichelzellanämie festgestellt wurde, ist Hydroxycarbamid nach oraler Gabe fast vollständig bioverfügbar.

Verteilung

Hydroxycarbamid verteilt sich rasch im gesamten menschlichen Körper, geht in den Liquor über, ist in Peritonealflüssigkeit und Aszites nachweisbar und reichert sich in Leukozyten und Erythrozyten an. Das geschätzte Verteilungsvolumen von Hydroxycarbamid entspricht in etwa dem Gesamtkörperwasser. Das für die Bioverfügbarkeit angepasste Verteilungsvolumen im Steady State bei Patienten mit Sichelzellanämie ist 0,57 l/kg (das entspricht etwa 72 l bei Kindern und 90 l bei Erwachsenen). Das Ausmaß der Proteinbindung von Hydroxycarbamid ist nicht bekannt.

Biotransformation

Die Biotransformationswege und die Metaboliten sind noch nicht vollständig aufgeklärt. Ein Metabolit von Hydroxycarbamid ist Harnstoff.

Hydroxycarbamid in Konzentrationen von 30, 100 und 300 µM wird in vitro von Zytochrom P450 aus humanen Leberzellenmikrosomen nicht metabolisiert. In Konzentrationen von 10 bis 300 µM stimuliert Hydroxycarbamid die in-vitro ATPase-Aktivität von rekombinantem humanem P-Glykoprotein (PGP) nicht, was darauf hinweist, dass Hydroxycarbamid kein PGP-Substrat ist. Daher sind bei der gleichzeitigen Anwendung von Substanzen, die Substrate von Zytochrom-P450-Enzymen oder P-Glykoprotein sind, keine Wechselwirkungen zu erwarten.

Elimination

In einer Studie mit wiederholter Gabe an erwachsene Patienten mit Sichelzellanämie wurden im Steady State etwa 60% der Hydroxycarbamid-Dosis im Urin nachgewiesen. Bei Erwachsenen war die für die Bioverfügbarkeit angepasste Gesamt-Clearance 9,89 l/h (0,16 l/h/kg), davon 5,64 l/h durch renale und 4,25 l/h durch nicht-renale Clearance. Der entsprechende Wert für die Gesamt-Clearance bei Kindern betrug 7,25 l/h (0,20 l/h/kg), mit 2,91 l/h auf dem renalen und 4,34 l/h auf dem nicht-renalen Weg.

Bei Erwachsenen mit Sichelzellanämie lag die mittlere kumulative Hydroxycarbamid-Ausscheidung im Urin nach 8 Stunden bei 62% der eingenommenen Dosis und war somit höher als bei Krebspatienten (35 - 40%). Bei Patienten mit Sichelzellanämie wurde Hydroxycarbamid mit einer Halbwertszeit von ungefähr sechs bis sieben Stunden ausgeschieden, was länger ist als die für andere Indikationen berichteten Zeiten.

Alter, Geschlecht, ethnische Zugehörigkeit

Informationen über pharmakokinetische Unterschiede wegen des Alters (mit Ausnahme pädiatrischer Patienten), des Geschlechts oder der ethnischen Zugehörigkeit liegen nicht vor.

Kinder und Jugendliche

Bei pädiatrischen und erwachsenen Patienten mit Sichelzellanämie war die systemische Exposition gegenüber Hydroxycarbamid im Steady State hinsichtlich der Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve vergleichbar. Die maximalen Plasmaspiegel und das scheinbare Verteilungsvolumen korrelierten mit dem Körpergewicht und waren zwischen den Altersgruppen gut vergleichbar. Die Zeit bis zum Erreichen der maximalen Plasmakonzentration und der Prozentsatz der im Urin ausgeschiedenen Dosis waren bei Kindern im Vergleich zu Erwachsenen erhöht. Bei pädiatrischen Patienten war die Halbwertszeit etwas länger und die Gesamt-Clearance in Relation zum Körpergewicht etwas höher als bei erwachsenen Patienten (siehe Abschnitt 4.2).

Niereninsuffizienz

Da die renale Ausscheidung einer der Eliminierungswege ist, sollte bei Patienten mit Niereninsuffizienz eine Reduktion der Dosierung von Siklos in Betracht gezogen werden. In einer unverblindeten Studie mit Einmalgabe an erwachsene Patienten mit Sichelzellanämie (Yan JH et al, 2005) wurde der Einfluss der Nierenfunktion auf die Pharmakokinetik von Hydroxycarbamid untersucht. Patienten mit normaler Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance CrCl > 80 ml/min) und leicht (CrCl 60 – 80 ml/min), mäßig (CrCl 30 – 60 ml/min), oder stark (<30 ml/min) beeinträchtigter Nierenfunktion erhielten Hydroxycarbamid als Einmalgabe in einer Dosis von 15 mg/kg KG in Form von 200 mg-, 300 mg- oder 400 mg-Kapseln. Bei Patienten mit einer CrCl unter 60 ml/min oder Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz war die mittlere Exposition gegenüber Hydroxycarbamid etwa 64% höher als bei Patienten mit normaler Nierenfunktion. Wie in einer weiteren Studie festgestellt wurde, war die Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve bei Patienten mit einer CrCl <60 ml/min etwa 51% höher als bei Patienten mit einer CrCl ≥60 ml/min, was darauf hinweist, dass eine Dosisreduktion von Hydroxycarbamid um 50% bei Patienten mit einer CrCl ≤ 60 ml/min angebracht sein kann. Hämodialyse reduzierte die Exposition gegenüber Hydroxycarbamid um 33% (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4). Bei diesen Patienten sollten die Blutparameter eng überwacht werden.

Leberinsuffizienz

Es liegen keine Daten vor, die spezifische Empfehlungen für eine Dosisanpassung bei Patienten mit beeinträchtigter Leberfunktion rechtfertigen, doch aus Sicherheitserwägungen ist Siklos bei Patienten mit schwerer Leberinsuffizienz kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen sollten die Blutparameter eng überwacht werden.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

In präklinischen Toxizitätsstudien waren die häufigsten Auswirkungen Knochenmarksdepression, Lymphoidatrophie und degenerative Veränderungen des Epithels von Dünndarm und Dickdarm. In einigen Spezies wurden kardiovaskuläre Auswirkungen und hämatologische Veränderungen festgestellt. Bei Ratten trat testikuläre Atrophie mit verringerter Spermatogenese auf, während bei Hunden ein reversibler Ausfall der Spermatogenese festgestellt wurde.

Hydroxycarbamid ist in einem breiten Spektrum von Testsystemen eindeutig genotoxisch. Reguläre Langzeitstudien zur Kanzerogenität von Hydroxycarbamid wurden nicht durchgeführt. Hydroxycarbamid wird jedoch als speziesübergreifend karzinogen angesehen.

Hydroxycarbamid ist placentagängig und hat sich in einer Vielzahl von Tiermodellen und Dosierungen, die der humantherapeutischen Dosis entsprechen oder darunter liegen, als stark teratogen und embryotoxisch erwiesen. Die Teratogenität manifestiert sich in partieller Ossifikation der Schädelknochen, fehlenden Augenhöhlen, Hydrocephalie, zweiteiligen Sternebrae, fehlenden Lendenwirbel. Die Embryotoxizität war durch geringere Lebensfähigkeit der Feten, geringere Wurfgrößen und verzögerte Entwicklung charakterisiert.

Die Gabe von Hydroxycarbamid an männliche Ratten in einer Dosierung von 60 mg/kg KG/Tag (etwa das Doppelte der empfohlenen Maximaldosis für den Menschen) führte zu testikulärer Atrophie, verringerter Spermatogenese und einem signifikanten Rückgang ihrer Fähigkeit, weibliche Tiere zu befruchten.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Natriumstearyl fumarat
Mikrokristalline Cellulose, Siliciumdioxid-beschichtet
Basisches Butylmethacrylat-Copolymer

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.

Siklos 1000 mg Filmtabletten

Nach Anbruch

Nicht eingenommene, zerteilte Tabletten müssen in die Flasche zurückgelegt und innerhalb von 3 Monaten angewendet **werden**.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 30°C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Flasche aus Polyethylen hoher Dichte (HDPE) mit kindergesichertem Verschluss aus Polypropylen mit Trockenmittel.

Siklos 100 mg Filmtabletten

Packungsgrößen von 60, 90 oder 120 Tabletten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

Siklos 1000 mg Filmtabletten

Packungsgröße von 30 Tabletten.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Siklos ist ein Arzneimittel, das mit Vorsicht verwendet werden muss. Alle Personen, die Siklos nicht einnehmen, und insbesondere schwangere Frauen, sollten vermeiden, in direkten Kontakt mit Hydroxycarbamid zu kommen.

Alle Personen, die Siklos handhaben, sollten sich vor und nach dem Kontakt mit den Tabletten die Hände waschen.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

Siklos 1000 mg Filmtabletten

Wenn die vorgeschriebene Dosierung es erforderlich macht, dass die Tablette halbiert oder geviertelt wird, sollte dies nicht in der Nähe von Lebensmitteln erfolgen. Eventuelle Pulverreste von der zerteilten Tablette sollten mit einem feuchten Einwegtuch aufgenommen werden, das weggeworfen werden muss.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Addmedica

101 rue Saint Lazare

75009 Paris

Frankreich

Tel.: +33 1 72 69 01 86

Fax: +33 1 73 72 94 13

E-Mail: contact@addmedica.com

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

Siklos 100 mg Filmtabletten

EU/1/07/397/002

EU/1/07/397/003

EU/1/07/397/004

Siklos 1000 mg Filmtabletten

EU/1/07/397/001

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 29.06.2007

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 28.06.2012

10. STAND DER INFORMATION

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/verfügbar>.

ANHANG II

- A. HERSTELLER, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST**
- B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**
- C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**
- D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

A. HERSTELLER, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST

Name und Anschrift des Hersteller der für die Chargenfreigabe verantwortlich ist

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

B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (Siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittel, Abschnitt 4.2).

C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

- **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte**

Die Anforderungen an die Einreichung von regelmäßig aktualisierten Unbedenklichkeitsberichten für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Listen der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) - und allen künftigen Aktualisierungen - festgelegt.

D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS

- **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vom Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP) vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

Fallen die Vorlage eines PSUR und die Aktualisierung eines RMP zeitlich zusammen, können beide gleichzeitig vorgelegt werden.

Ein aktualisierter RMP wird jährlich vorgelegt.

- **Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen hat sicherzustellen, dass alle Ärzte, von denen erwartet wird, dass sie Siklos verschreiben, vor der Ausbietung ein Informationspaket für Ärzte erhalten, das Folgendes enthält:

- Behandlungsrichtlinien für Ärzte
- Informationspaket für Patienten

Die Behandlungsrichtlinien für Ärzte sollten folgende wesentliche Informationen enthalten:

- Die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels
- Notwendigkeit der regelmäßigen Kontrolle des Blutbilds
- Notwendigkeit der Empfängnisverhütung
- Risiken für die männliche und weibliche Fruchtbarkeit, potenzielles Risiko für den Feten und in der Stillzeit
- Überwachung des Wachstums behandelter Kinder
- Handhabung zerteilter Tabletten
- Behandlung von Nebenwirkungen
- Gefahr von Medikationsfehlern aufgrund der Verfügbarkeit von zwei verschiedenen Stärken.

Das Informationspaket für Patienten sollte folgende wesentliche Informationen enthalten:

- Gebrauchsinformation
- Handhabung zerteilter Tabletten
- Notwendigkeit der regelmäßigen Kontrolle des Blutbilds
- Informationen über Krisen oder Infektionen
- Notwendigkeit der Empfängnisverhütung
- Risiken für die männliche und weibliche Fruchtbarkeit, potenzielles Risiko für den Feten und in der Stillzeit
- Wichtigste Zeichen und Symptome schwerer Nebenwirkungen
- Wann dringend ein Arzt aufzusuchen ist
- Informationen für die betroffenen Eltern über die Überwachung des Wachstums behandelter Kinder
- Gefahr von Medikationsfehlern aufgrund der Verfügbarkeit von zwei verschiedenen Stärken.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen muss diesen Aufklärungsplan vor dem Inverkehrbringen und gemäß den Vereinbarungen mit den zuständigen Behörden der Mitgliedstaaten landesweit umsetzen.

ANHANG III
ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE

A. ETIKETTIERUNG

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Siklos 100 mg Filmtabletten
Hydroxycarbamid

2. WIRKSTOFF(E)

1 Tablette enthält 100 mg Hydroxycarbamid.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

60 Tabletten
90 Tabletten
120 Tabletten

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Zum Einnehmen.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unerreichbar und nicht sichtbar aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

Zytotoxisch: Tabletten mit Sorgfalt handhaben.

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis:

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Nicht über 30°C lagern.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Addmedica, 101 rue Saint Lazare, 75009 Paris, Frankreich

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

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

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

siklos 100 mg

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC:
SN:
NN:

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Siklos 1000 mg Filmtabletten
Hydroxycarbamid

2. WIRKSTOFF(E)

1 Tablette enthält 1000 mg Hydroxycarbamid.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

30 Tabletten

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Vor der Anwendung Packungsbeilage beachten.
Zum Einnehmen.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unerreichbar und nicht sichtbar aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

Zytotoxisch: Tabletten mit Sorgfalt handhaben

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis:
Verwendungsdauer von zerteilten Tabletten: 3 Monate

9. BESONDERE LAGERUNGSHINWEISE

Nicht über 30°C lagern

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Addmedica, 101 rue Saint Lazare, 75009 Paris, Frankreich

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/07/397/001

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. INFORMATION IN BRAILLE-SCHRIFT

siklos 1000 mg

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC:
SN:
NN:

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN

FLASCHE

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG

Siklos 100 mg Tabletten
Hydroxycarbamid
Zum Einnehmen.

2. ART DER ANWENDUNG

3. VERFALLDATUM

Verw. bis:

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

60 Tabletten
90 Tabletten
120 Tabletten

6. WEITERE ANGABEN

Zytotoxisch

Addmedica

ANGABEN AUF DEM BEHÄLTNIS

FLASCHE

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Siklos 1000 mg Tabletten
Hydroxycarbamid

2. WIRKSTOFF(E)

1 Tablette enthält 1000 mg Hydroxycarbamid.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

30 Tabletten

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Vor der Anwendung Packungsbeilage beachten.
Zum Einnehmen.

**6. KINDERWARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER
UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST**

Arzneimittel für Kinder unerreichbar und nicht sichtbar aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

Zytotoxisch: Tabletten mit Sorgfalt handhaben.

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis:

9. BESONDERE LAGERUNGSHINWEISE

Nicht über 30 °C lagern.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEN ARZNEIMITTELN ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Addmedica

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/07/397/001

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. INFORMATION IN BRAILLE-SCHRIFT

B. PACKUNGSBEILAGE

Gebrauchsinformation: Information für Anwender

Siklos 100 mg Filmtabletten Siklos 1000 mg Filmtabletten Hydroxycarbamid

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Einnahme dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt, oder Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, oder Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist Siklos und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Siklos beachten?
3. Wie ist Siklos einzunehmen?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Siklos aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist Siklos und wofür wird es angewendet?

Siklos wird verwendet, um bei und Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern über 2 Jahren schmerzhafte Krisen einschließlich plötzlicher Brustschmerzen zu verhindern, die durch Sichelzellanämie verursacht werden.

Die Sichelzellanämie ist eine vererbte Erkrankung des Blutes, die sich auf die scheibenförmigen roten Blutkörperchen auswirkt.

Einige Zellen werden abnorm, steif, und nehmen eine halbmondartige oder sichelförmige Gestalt an, die zur Blutarmut (Anämie) führt.

Die Sichelzellen bleiben außerdem in den Blutgefäßen stecken und blockieren den Blutfluss. Dies kann zu akuten Schmerzkrisen und zur Organschädigung führen.

Während schwerwiegender schmerzhafter Krisen benötigen die meisten Patienten eine stationäre Behandlung. Siklos verringert die Anzahl schmerzhafter Krisen sowie die Notwendigkeit stationärer Behandlungen im Zusammenhang mit der Krankheit.

Der Wirkstoff von Siklos, Hydroxycarbamid, ist eine Substanz, die das Wachstum und die Proliferation einiger Zellen wie beispielsweise Blutzellen hemmt. Diese Wirkungen führen zu einer Reduzierung der zirkulierenden roten und weißen Blutzellen und der Gerinnungszellen (myelosuppressiver Effekt). Bei der Sichelzellanämie trägt Hydroxycarbamid dazu bei, die anormale Verformung von roten Blutzellen zu verhindern.

2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Siklos beachten?

Siklos darf nicht eingenommen werden,

- wenn Sie überempfindlich gegen Hydroxycarbamid oder einen der in Abschnitt 6 genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind,

- wenn Sie an einer schweren Lebererkrankung leiden,
- wenn Sie an einer schweren Nierenerkrankung leiden,
- wenn Sie an Knochenmarksdepression leiden (wenn die Bildung von roten oder weißen Blutzellen oder Gerinnungszellen bei Ihnen verringert ist) wie im Abschnitt 3 „Wie Ist Siklos einzunehmen, Überwachung der Behandlung“ beschrieben,
- wenn Sie stillen (siehe Abschnitt „Schwangerschaft und Stillzeit und Fortpflanzungsfähigkeit“).

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker oder dem medizinischen Fachpersonal, bevor Sie Siklos einnehmen

- wenn Sie eine Lebererkrankung haben,
- wenn Sie eine Nierenerkrankung haben,
- wenn Sie offene Beine haben,
- wenn Sie andere myelosuppressive Arzneimittel (die die Bildung von roten oder weißen Blutzellen oder Gerinnungszellen verringern) einnehmen oder eine Strahlentherapie erhalten,
- wenn Sie einen bekannten Mangel an Vitamin B₁₂ oder Folsäure haben.

Bitte informieren Sie Ihren Arzt, wenn einer dieser obengenannten Punkte auf Sie zutrifft (oder zutraf). Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.

Patienten und/oder ihre Eltern oder gesetzlichen Vertreter müssen in der Lage sein, die Anweisungen für die Anwendung dieses Arzneimittels, die Überwachung und die Behandlung zu verstehen.

Einnahme von Siklos zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen haben oder beabsichtigen, andere Arzneimittel einzunehmen.

Der Austausch von Informationen ist besonders erforderlich in Bezug auf

- antiretrovirale Arzneimittel (solche, die Retroviren wie HIV hemmen oder zerstören), z.B. Didanosin, Stavudin und Indinavir (es kann zu einem Rückgang in der Anzahl Ihrer weißer Blutzellen kommen),
- myelosuppressive Arzneimittel (verringern die Bildung von roten oder weißen Blutzellen oder Gerinnungszellen) und Bestrahlungstherapien,
- gewisse Impfstoffe.

Schwangerschaft und Stillzeit und Fortpflanzungsfähigkeit

Wenn Sie schwanger sind oder stillen, oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein, oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Einnahme dieses Arzneimittels Ihren Arzt um Rat.

Die Einnahme von Siklos während der Schwangerschaft wird nicht empfohlen. Bitte informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie meinen, Sie könnten schwanger sein. Die Verwendung einer wirkungsvollen Empfängnisverhütung wird dringend empfohlen.

Wenn Sie schwanger werden oder eine Schwangerschaft planen, während Sie Siklos nehmen, wird Ihr Arzt mit Ihnen über die potenziellen Vorteile und Risiken der Fortsetzung der Behandlung mit Siklos sprechen.

Im Fall von männlichen Patienten, die Siklos anwenden, wenn Ihre Partnerin schwanger wird oder eine Schwangerschaft plant, wird Ihr Arzt mit Ihnen über die potenziellen Vorteile und Risiken der Fortsetzung der Behandlung mit Siklos sprechen.

Der Wirkstoff von Siklos geht in die Muttermilch über. Während Sie Siklos einnehmen, dürfen Sie nicht stillen.

Hydroxycarbamid kann die Spermienproduktion bei männlichen Patienten verringern, während sie behandelt werden.

Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen

Einigen Patienten wird während der Einnahme von Siklos schwindelig. Wenn Ihnen schwindlig wird, während Sie Siklos einnehmen, dürfen Sie sich nicht an das Steuer eines Fahrzeugs setzen und keine Werkzeuge oder Maschinen bedienen.

3. Wie ist Siklos einzunehmen?

Nehmen Sie Siklos immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt ein. Fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

Dosierung

Ihr Arzt wird Ihnen sagen, wie viel Siklos Sie jeden Tag einnehmen müssen, und die Dosierung in ganzen, halben oder viertel Tabletten angeben.

Die verschriebene Dosis Siklos muss einmal täglich eingenommen werden, vorzugsweise morgens vor dem Frühstück.

Sie kann mit einem Glas Wasser oder einer sehr geringen Menge Nahrung eingenommen werden.

Wenn Sie die Tabletten nicht schlucken können, können Sie sie **unmittelbar vor der Einnahme** in einem Glas Wasser auflösen.

- Geben Sie die erforderliche Dosis (vorzugsweise zerteilt, wenn die Siklos-Tablette zu 1000 mg verwendet wird) auf einen Teelöffel und fügen etwas Wasser hinzu.
- Sobald die Tablette sich aufgelöst hat, schlucken Sie den Inhalt des Teelöffels. Sie können einen Tropfen Sirup hinzufügen oder den Inhalt mit Nahrung mischen, um einen möglichen bitteren Geschmack zu überdecken.
- Anschließend trinken Sie ein großes Glas Wasser oder sonstiges Getränk.

Handhabung

Siklos ist ein zytotoxisches Arzneimittel, das mit Vorsicht zu handhaben ist.

Alle Personen, die Siklos nicht einnehmen, und insbesondere schwangere Frauen, sollten vermeiden, in direkten Kontakt mit den Tablettenteilen zu kommen, wenn sie eine Tablette zerteilen. Waschen Sie sich vor und nach dem Kontakt mit den Tabletten die Hände.

Wenn die vorgeschriebene Dosierung erfordert, dass die Tablette halbiert oder geviertelt werden muss, sollte diese Maßnahme nicht in der Nähe von Lebensmitteln durchgeführt werden. Pulverreste von der zerteilten Tablette sollten mit einem feuchten Einwegtuch aufgenommen werden, das anschließend weggeworfen werden muss. Zur Aufbewahrung nicht eingenommener, zerteilter Tabletten, siehe 5 „Wie ist Siklos aufzubewahren“.

Überwachung der Behandlung

Die Dauer der Behandlung liegt in der Verantwortung Ihres behandelnden Arztes.

Während Sie Siklos einnehmen, werden regelmäßige Bluttests und Tests Ihrer Leber- und Nierenfunktion durchgeführt. Abhängig von der Dosis, die Sie einnehmen, können diese Tests alle zwei Wochen oder alle zwei Monate durchgeführt werden. Ihr Arzt passt dann Ihre Dosierung von Siklos entsprechend den Ergebnissen dieser Tests an.

Das Wachstum behandelter Kinder sollte regelmäßig vom behandelten Arzt überwacht **werden**.

Wenn Sie eine größere Menge von Siklos eingenommen haben, als Sie sollten

Wenn Sie eine größere Menge von Siklos eingenommen haben, als Sie sollten, oder wenn ein Kind Siklos eingenommen hat, nehmen Sie sofort Kontakt mit Ihrem Arzt oder dem nächstgelegenen Krankenhaus auf, da Sie möglicherweise dringend ärztlich behandelt werden müssen. Die häufigsten Symptome einer Überdosis von Siklos sind:

- Hautrötung,
- Schmerzempfindlichkeit (Berührungen sind schmerzhaft) und Anschwellen der Handflächen und Fußsohlen mit nachfolgendem Abschuppen,
- Starke Pigmentierung (lokale Veränderung der Färbung) der Haut,
- Wunde Stellen oder Schwellungen im Mund.

Wenn Sie die Einnahme von Siklos vergessen haben

Nehmen Sie nicht die doppelte Dosis ein, wenn Sie die vorherige Einnahme vergessen haben. Setzen Sie die Einnahme wie üblich fort, wenn es Zeit für die nächste Dosis ist, die Ihr Arzt Ihnen verordnet hat.

Wenn Sie die Einnahme von Siklos abbrechen

Brechen Sie die Behandlung nicht ab, wenn Ihr Arzt Ihnen nicht dazu geraten hat. Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung des Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann Siklos Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Informieren Sie sofort Ihren Arzt, wenn eine der folgenden ernstesten Nebenwirkungen bei Ihnen auftritt:

- Eine schwere Infektion,
- Müdigkeit und/oder Blässe,
- Unerklärte blaue Flecken (Blutansammlungen unter der Haut) oder Blutungen,
- Ungewöhnliche Kopfschmerzen,
- Atembeschwerden.

Informieren Sie Ihren Arzt so bald wie möglich, wenn Sie eine der folgenden Nebenwirkungen von Siklos feststellen:

- Fieber oder Schüttelfrost,
- Übelkeit, allgemeines Unwohlsein,
- Hautausschlag (juckende, gerötete Haut),
- Geschwüre oder Wunden an den Beinen,
- Wunde Stellen (offene Hautinfektionen) auf der Haut,
- Orientierungslosigkeit (Verwirrung) und Schwindel.

EINZELHEITEN ZU DEN NEBENWIRKUNGEN

Sehr häufige Nebenwirkungen (kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen):

Geringe Zahl an Blutzellen (Knochenmarkshemmung), vergrößerte rote Blutzellen, verringerte Abwehrkraft gegen Infektionen.

Keine oder wenige Spermien in der Samenflüssigkeit (Azoospermie oder Oligospermie). Siklos kann daher die Zeugungsfähigkeit von Männern **verringern**.

Häufige Nebenwirkungen (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen):

Reduzierte Zahl roter Blutzellen (Anämie), geringe Zahl an Blutplättchen, Kopfschmerzen, Hautreaktionen, Entzündungen oder Geschwüre der Mundschleimhaut (orale Mukositis).

Gelegentliche Nebenwirkungen (kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen):

Schwindel, Übelkeit, juckende Hautrötungen (Hautausschlag), schwarze Nägel (Melanonychie) und Haarausfall.

Seltene Nebenwirkungen (kann bis zu 1 von 1.000 Behandelten betreffen):

Wunden an den Beinen (Beingeschwüre) und veränderte Leberfunktion.

Nebenwirkungen mit nicht bekannter Häufigkeit (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar):

Einzelfälle von bösartigen Erkrankungen der Blutzellen (Leukämie), Hautkrebs bei älteren Patienten, Virusinfektionen mit *Parvovirus B19*, Blutungen, gastrointestinales Störungen, Erbrechen, Hauttrockenheit, Fieber, ausbleibenden Menstruationsblutungen (Amenorrhoe) und Gewichtszunahme.

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über [das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem](#) anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist Siklos aufzubewahren?

Arzneimittel für Kinder unerreikbaar und nicht sichtbar aufbewahren.

Sie dürfen Siklos nach dem auf Umkarton nach „Verwendbar bis“ und der Flasche nach „Verwendbar bis“ oder „Verw. bis“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des Monats.

Nicht über 30°C lagern.

Für angebrochene Siklos 1000 mg Filmtabletten: Nicht eingenommene, zerteilte Tabletten müssen in die Flasche zurückgelegt und innerhalb von 3 Monaten angewendet werden.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder im Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen**Was Siklos enthält**

- Der Wirkstoff ist Hydroxycarbamid.
Jede Siklos 100 mg Filmtablette enthält 100 mg Hydroxycarbamid.
Jede Siklos 1000 mg Filmtablette enthält 1000 mg Hydroxycarbamid.
- Die sonstigen Bestandteile sind Natriumstearylfumarat; mikrokristalline Cellulose, Siliciumdioxid-beschichtet, und basisches Butylmethacrylat-Copolymer.

Wie Siklos aussieht und Inhalt der Packung

Siklos 100 mg Filmtabletten sind weißliche, runde Tabletten.

Jede Tablette hat auf einer Seite die Prägung "100".

Siklos 100 mg wird in Kunststoffflaschen zu 60, 90 oder 120 mg Tabletten angeboten.

Siklos 1000 mg Filmtabletten sind weißliche, kapselförmige Tabletten mit drei Bruchrillen auf beiden Seiten. Die Tablette kann in vier gleiche Teile zerteilt werden.
Siklos 1000 mg wird in Kunststoffflaschen mit 30 Tabletten angeboten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

Pharmazeutischer Unternehmer

Addmedica
101 rue Saint Lazare
75009 Paris
Frankreich

Hersteller

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

Falls weitere Informationen über das Arzneimittel gewünscht werden, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des Pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

Addmedica
101 rue Saint Lazare
75009 Párizs - Franciaország
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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Ελλάδα

DEMO ABEE
Τηλ.: +30 210 81 61 802

España

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

France

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

Hrvatska

Addmedica
101 rue Saint Lazare
75009 Pariz
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

Norge

Addmedica
101 rue Saint Lazare
75009 Paris - Frankrike
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

Polska

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

Portugal

Laboratórios Farmacêuticos ROVI, S.A.

România

Addmedica
101 rue Saint Lazare
75009 Paris - Franța
Tel : +33 (0)1 72 69 01 86
Tel: +351 213 105 610

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

Latvija

Addmedica
101 rue Saint Lazare
75009 Paris - Francija
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

Diese Gebrauchsinformation wurde zuletzt genehmigt im .

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf der Website der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar. Sie finden dort auch Links zu anderen Websites über seltene Erkrankungen und Behandlungen.