



Siklos®

Hydroxycarbamid

bei SICHELZELLENANÄMIE

Ärzteratgeber



Filmtabletten
Hydroxycarbamid



Filmtabletten
Hydroxycarbamid

**Wichtige Empfehlungen
für die
Patientenüberwachung**

Einleitung

Dieser Ärzterratgeber ist verpflichtender Teil der Zulassung von Siklos® 100 mg Filmtabletten und Siklos® 1000 mg Filmtabletten und wurde als zusätzliche risikominimierende Maßnahme beauftragt, um Medikationsfehler u.a. durch Verwechslung der beiden Stärken und weitere Risiken zu reduzieren und das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Siklos® 100 mg Filmtabletten und Siklos® 1000 mg Filmtabletten zu erhöhen. Mit diesem Ärzterratgeber soll daher sichergestellt werden, dass Angehörige der Heilberufe, die Siklos® 100 mg Filmtabletten und Siklos® 1000 mg Filmtabletten verschreiben und zur Anwendung bringen, und Patienten, die mit Siklos® behandelt werden, die besonderen Sicherheitsanforderungen kennen und berücksichtigen.

Siklos® ist für die Prävention von schmerzhaften, wiederkehrenden vaso-okklusiven Krisen, einschließlich des akuten Thoraxsyndroms, bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern über 2 Jahren, die unter einer symptomatischen Sichelzellenanämie leiden, angezeigt.

Siklos® enthält den Wirkstoff Hydroxycarbamid, der auch als Hydroxyharnstoff bekannt ist.

Die Therapie mit Siklos® sollte durch einen in der Behandlung der Sichelzellenanämie erfahrenen Arzt überwacht werden.

Dieser Ratgeber ist für alle medizinischen Fachkräfte bestimmt, die an der Behandlung von Patienten mit Siklos® beteiligt sind.

Ein Patientenratgeber ist ebenso erhältlich und sollte dem Patienten oder seinen Angehörigen ausgehändigt werden.

Siklos® (Hydroxycarbamid) ist in 2 Stärken erhältlich: 100 mg und 1000 mg:

Siklos® 100 mg 

Grauweisse längliche Filmtablette mit 1 Bruchrille auf beiden Seiten.

Jede Tablettenhälfte weist eine Prägung des Buchstaben „H“ auf einer Seite auf. Jede Tablette enthält **100 mg** Hydroxycarbamid (Wirkstoff), und kann in **2 gleiche Teile von 50 mg aufgeteilt werden.**

Siklos® **100 mg** wird in einer Kunststoffflasche mit **60 Tabletten** angeboten.

Siklos® 1000 mg 

Weisse, kapselförmige Filmtabletten mit 3 Bruchrillen auf beiden Seiten. Jede Tablette enthält **1000 mg** Hydroxycarbamid und kann in **4 gleiche Teile von 250 mg aufgeteilt werden.** Jedes Viertel einer Tablette weist eine Prägung des Buchstaben „T“ auf einer Seite auf.

Siklos® **1000 mg** wird in einer Kunststoffflasche mit **30 Tabletten** angeboten.

BITTE BEACHTEN

1 | Dosierungen und Dosis- Anpassung

Die Tagesdosis sollte auf der Grundlage des **Körpergewichts und der biologischen und klinischen Reaktion des Patienten** angepasst werden.

- Die Anfangsdosis liegt bei **15 mg pro kg pro Tag**.
- Die übliche Erhaltungsdosis liegt zwischen **15 und 30 mg/kg/Tag**.
- In Ausnahmefällen kann eine Höchstdosis von 35 mg/kg/Tag gerechtfertigt sein und unter engmaschiger Überwachung der Blutwerte verabreicht werden.

Die Tagesdosis von Siklos® kann in Stufen von 2,5 bis 5 mg/kg/Tag angepasst werden, indem folgende verfügbare Dosisstärken verwendet werden:

- entweder die Siklos® 100 mg Tablette:
 - ½ Tablette für eine Dosis von **50 mg** Hydroxycarbamid
 - Eine ganze Tablette für eine Dosis in Höhe von **100 mg** Hydroxycarbamid
- oder die Siklos® 1000 mg Tablette:
 - ¼ Tablette für eine Dosis von **250 mg** Hydroxycarbamid
 - ½ Tablette für eine Dosis von **500 mg** Hydroxycarbamid
 - ¾ Tablette für eine Dosis von **750 mg** Hydroxycarbamid
 - Eine ganze Tablette für eine Dosis von **1000 mg** Hydroxycarbamid.

Beispiel:

Patient mit einem Körpergewicht von 24 kg: Empfohlene Anfangsdosis von 15 mg/kg/Tag oder 360 mg pro Tag entspricht:

Siklos® 100 mg: 1 Tablette pro Tag

+

Siklos® 1000 mg: 1 Vierteltablette pro Tag

oder

Siklos® 100 mg: 3 Tabletten + ½ Tablette pro Tag

Wenn beide Tablettenstärken von Siklos® gleichzeitig verschrieben werden, sollten Sie sicherstellen, dass der Patient bzw. dessen Eltern oder gesetzliche Vertreter das Dosierungsschema verstehen. Händigen Sie ihm ebenfalls den Patientenratgeber aus.

Situation	Dosierung und Dosisanpassung
Erwachsene	15-30 mg/kg/Tag
Kinder und Jugendliche (2-18)	15-30 mg/kg/Tag
Stark ausgeprägte hämatologische Toxizität (siehe Definition unter Abschnitt 2.2)	Setzen Sie die Behandlung ab, bis sich die Blutwerte normalisiert haben (gewöhnlich innerhalb von 2 Wochen). Die Behandlung kann mit einer reduzierten Dosis wieder aufgenommen werden. Erhöhen Sie ggf. die Dosis unter engmaschiger Überwachung. Eine Dosis, die hämatologische Toxizität bewirkt, sollte nicht mehr als zweimal versuchsweise eingesetzt werden.
Eingeschränkte Nierenfunktion	Kreatinin-Clearance > 60 ml/min.: 15-30 mg/kg pro Tag. Kreatinin-Clearance 30 - 60 ml/min.: reduzieren Sie die Anfangsdosis um 50 %. Kreatinin-Clearance < 30 ml/min.: beenden Sie die Behandlung (siehe Kontraindikation in der Fachinformation)
Beingeschwüre	Erwägen Sie eine Dosisreduzierung bzw. Absetzung (siehe Abschnitt 4.4 Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen in der Fachinformation)

Siklos® wird einmal täglich eingenommen, vorzugsweise morgens vor dem Frühstück.

Für Patienten, denen das Schlucken schwerfällt, können die Tabletten direkt vor der Verabreichung auf einem Teelöffel mit etwas Wasser aufgelöst werden. Das Arzneimittel kann mit Sirup oder Nahrung vermengt werden, um einen möglichen bitteren Geschmack zu überdecken.

Stellen Sie in jedem Fall sicher, dass der Patient über die **Vorsichtsmaßnahmen zum ordnungsgemäßen Umgang mit den Tabletten** aufgeklärt wurde.

- Hände vor und nach Umgang mit den Tabletten waschen
- Wenn 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.

Die Warnhinweise in der Packungsbeilage sind zu beachten.

2

Warnhinweise zu den mit der Anwendung von Siklos® verbundenen Risiken

Hydroxycarbamid ist ein antineoplastischer Wirkstoff und es wurden für diese pharmakotherapeutische Gruppe einige Risiken beobachtet.

2.1 Teratogenität und männliche Fertilität

- ✓ **Frauen im gebärfähigen Alter/Empfängnisverhütung bei Männern und Frauen:** Hydroxycarbamid wurde bei Tieren als Teratogen beschrieben.

Die Anwendung einer geeigneten Verhütungsmethode wird Frauen im gebärfähigen Alter dringend empfohlen.

Die Notwendigkeit einer kontinuierlichen Verhütung während der Behandlung muss von den Patienten deutlich verstanden werden.

Sollte der Patient oder die Patientin einen Kinderwunsch haben, ist die Behandlung, falls möglich, 3 bis 6 Monate vor der geplanten Schwangerschaft auszusetzen.

Sollte die Patientin während der Behandlung mit Siklos® schwanger werden, muss sie über die möglichen Gefahren für den Fötus informiert werden. Es sollte eine sorgfältige Nachsorge geplant werden, die geeignete klinische Untersuchungen, Labortests und Ultraschalluntersuchungen umfasst.

Das Stillen während der Therapie mit Siklos ist kontraindiziert.

- ✓ **Fertilität:**

Die Sichelzellenanämie kann die Spermienqualität und -quantität beeinflussen. Derartige Fälle unter Hydroxycarbamid wurden mit unterschiedlichen Reversibilitätsgraden gemeldet.

Dem Patienten kann vor der Aufnahme der Behandlung eine Kryokonservierung vorgeschlagen werden.

2.2 Hämatologische Toxizität

Eine Knochenmarksdepression ist die häufigste, mit Hydroxycarbamid verbundene Nebenwirkung. Sie geht meistens mit einer Neutropenie, Retikulozytopenie und Macrozytose einher und kann Dosisanpassungen oder den Therapieabbruch erfordern (siehe Abschnitt 1). Aus diesem Grund ist eine regelmäßige Überwachung der Blutwerte während der Behandlung mit Siklos® erforderlich.

Management der hämatologischen Toxizität:

Myelotoxizität kann durch die folgenden Blutwerte charakterisiert werden:

- Neutrophile $< 2.000 /\text{mm}^3$
- Blutplättchen $< 80.000 /\text{mm}^3$
- Hämoglobin $< 4,5 \text{ g/dL}$
- Retikulozyten $< 80.000 /\text{mm}^3$ bei einer Hämoglobinkonzentration $< 9 \text{ g/dl}$.

- Wenn die Blutwerte im toxischen Bereich liegen, sollte Siklos® zwischenzeitlich abgesetzt werden, bis sich die Blutwerte wieder erholen.
- Die Wiederherstellung des Blutbildes erfolgt für gewöhnlich innerhalb von zwei Wochen. Die Behandlung kann dann mit einer reduzierten Dosis wiederaufgenommen werden. Die Dosis von Siklos® kann erneut unter strenger Beobachtung der Blutwerte erhöht werden.
- Eine Dosis, die hämatologische Toxizität verursacht hat, sollte nicht mehr als zweimal versuchsweise eingesetzt werden.

2.3 Beingeschwüre

Beingeschwüre stellen eine häufige Komplikation der Sichelzellenanämie dar, wurden jedoch auch bei Patienten berichtet, die mit Hydroxycarbamid behandelt wurden.

Bei Patienten mit einer **Vorgeschichte von oder einem aktivem Beingeschwür**, sollte Siklos® mit Vorsicht verwendet werden (siehe Abschnitt 4.4 in der Fachinformation).

2.4 Langzeittoxizität

Hydroxycarbamid wird bei zahlreichen Spezies als karzinogen eingestuft. Einige Fälle einer sekundären akuten Leukämie wurden bei Patienten berichtet, die sich einer Langzeitbehandlung mit Hydroxycarbamid aufgrund von myeloproliferativen Erkrankungen oder einer Behandlung der Sichelzellenanämie unterziehen. Es ist unklar, ob sich diese leukämogene Wirkung sekundär zu Hydroxycarbamid oder dem Zustand des Patienten verhält.

3 | Nachsorge von Patienten, die mit Siklos® behandelt wurden

3.1 Hämatologische Nachsorge

Die hämatologische Toxizität von Hydroxycarbamid erfordert eine strenge Überwachung des hämatologischen Status.

Blutbilder, einschließlich Retikulozytenwerte, müssen regelmäßig durchgeführt werden:

- **Vor der Einleitung der Therapie**
- **Während der Therapie**
 - alle zwei Wochen in den ersten 2 Monate,
 - alle 2 Monate für Patienten, die mit Dosen unter 30 mg/kg stabil sind. Wenn die Tagesdosis an Hydroxycarbamid 35 mg/kg erreicht (Ausnahmefall), sollten die Blutwerte alle zwei Wochen wiederholt kontrolliert werden.

3.2 Wachstumsüberwachung von Kindern

Die Sichelzellenanämie kann das Wachstum und die Gewichtszunahme von betroffenen Kindern und Jugendlichen beeinträchtigen. Eine engmaschige Überwachung des Wachstums wird bei behandelten Kindern und Jugendlichen empfohlen.

3.3 Umgang mit Nebenwirkungen bei der Behandlung mit Siklos®

Die nachfolgende Tabelle fasst die während der Behandlung mit Siklos® am häufigsten berichteten Nebenwirkungen zusammen.

Eine Nutzen-Risiko-Bewertung sollte immer dann durchgeführt werden, wenn eine Nebenwirkung auftritt.

✓ **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 anzuzeigen – siehe dazu letzte Seite.

Nebenwirkung	Häufigkeit	Maßnahme
Knochenmarks-depression einschließlich Neutropenie ($< 2.0 \times 10^9/L$), Retikulozytopenie ($< 80 \times 10^9/L$)	Sehr häufig (bei weniger als 10% der Patienten, wenn die maximal verträgliche Dosis (Maximum Tolerated Dose [MTD]) nicht erreicht wird, bei über 50% der Patienten unter der MTD)	<ul style="list-style-type: none"> • Absetzen, bis sich die Blutwerte normalisiert haben, dann Wiederaufnahme mit einer reduzierten Dosis. • Die Dosis kann unter enger hämatologischer Überwachung wieder erhöht werden. • Eine Dosis, die eine hämatologische Toxizität verursacht hat, sollte nicht mehr als zweimal versuchsweise eingenommen werden.
Benommenheit	Gelegentlich	<ul style="list-style-type: none"> • Untersuchen Sie auf Komplikationen der Sichelzellanämie, wie Anämie oder HNO-Komplikationen.
Kopfschmerzen	Häufig	<ul style="list-style-type: none"> • Untersuchen Sie auf Komplikationen der Sichelzellanämie, wie Anämie oder HNO-Komplikationen.
Beingeschwüre	Selten	<ul style="list-style-type: none"> • Prävention durch Überwachung des Hautzustands und Vermeidung von Verletzungen. • Wenn sich kutane Gefäßulzationen entwickeln sollte Hydroxycarbamid abgesetzt und/oder die Dosis reduziert werden.
Makrozytose	Sehr häufig	<ul style="list-style-type: none"> • Makrozytose kann die gleichzeitige Entwicklung eines Folsäure- - Mangels maskieren kann. Verabreichung von Folsäure als Präventivmaßnahme wird empfohlen.
Oligozoospermie - Azoospermie	Sehr häufig	<ul style="list-style-type: none"> • Erwägen Sie eine Kryokonservierung des Spermas vor Behandlungsaufnahme.
Hautreaktionen (wie Mund-, Nagel und Hautpigmentierung) und Mundschleimhautent- zündung	Häufig	<ul style="list-style-type: none"> • Ziehen Sie ein Absetzen der Behandlung in Betracht.
Thrombozytopenie ($< 80 \times 10^9/L$) Anämie (Hämoglobin $< 4,5 \text{ g/dL}$)	Häufig	<ul style="list-style-type: none"> • Absetzen bis sich die Blutwerte normalisiert haben, dann Wiederaufnahme mit einer reduzierten Dosis. • Die Dosis kann unter enger hämatologischer Überwachung wieder erhöht werden. • Eine Dosis, die eine hämatologische Toxizität verursacht hat, sollte nicht mehr als zweimal versuchsweise eingenommen werden. • Ziehen Sie eine Infektion mit dem Parvovirus oder eine Milzsequestration als mögliche Ursache in Betracht.

**Weitere Informationen finden Sie in
der Fachinformation von Siklos® und auf den
Webseiten des Zulassungsinhabers:**

www.addmedica.com

oder auf den Webseiten BfArM :

<https://www.bfarm.de/schulungsmaterial>

**Für weitere Informationen und zur Bestellung
weiterer Exemplare des Ärzterategebers oder des
Patientenratgebers, kontaktieren Sie**

ADDMEDICA

37 rue de Caumartin, 75009 PARIS

Tel.: +49-(0)30-8878 9408

E-mail: pv-de@addmedica.com

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 dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM), Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, <http://www.bfarm.de> anzuzeigen

