

ANHANG I

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Siklos 100 mg Filmtablette.
Siklos 1 000 mg Filmtablette.

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Siklos 100 mg Filmtablette
1 Tablette enthält 100 mg Hydroxycarbamid.

Siklos 1 000 mg Filmtablette
1 Tablette enthält 1 000 mg Hydroxycarbamid.

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette (Tablette).

Siklos 100 mg Filmtablette.
Weißliche längliche Filmtablette mit einer Bruchrille auf beiden Seiten.
Die Tablette kann in zwei gleiche Teile geteilt werden. In jede Hälfte der Tablette ist auf einer Seite ein „H“ eingeprägt.

Siklos 1 000 mg Filmtablette.
Weißliche kapselförmige Filmtablette mit drei Bruchrillen auf beiden Seiten.
Die Tablette kann in vier gleiche Teile geteilt werden. In jede Viertel ist auf einer Seite ein „T“ eingeprägt.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Siklos ist indiziert zur Prävention rekurrierender schmerzhafter vasoookklusiver 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 von Patienten mit 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), Abnahme der Neurophilenzahl) anspricht, sollte die Dosis von Siklos beibehalten werden.

Wenn der Patient nicht anspricht (Wiederauftreten von Krisen oder keine Reduktion 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).

Wenn ein Patient auf die Höchstdosis Hydroxycarbamid (35 mg/kg KG/Tag), die er über einen Zeitraum von drei bis sechs Monaten erhalten hat, nicht anspricht, 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	< 1 500/mm ³
Thrombozyten	< 80 000/mm ³
Hämoglobin	< 4.5 g/dL
Retikulozyten	< 80 000/mm ³ bei einer Hämoglobinkonzentration < 9 g/dL

Langzeitdaten 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 verordnenden Arztes und sollte vom klinischen und hämatologischen Zustand des jeweiligen Patienten abhängig gemacht werden.

Besondere Patientengruppen

Kinder unter 2 Jahren

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Hydroxycarbamid bei Kindern im Alter von 0 bis 2 Jahren ist bisher noch nicht erwiesen. Die begrenzte Menge an Daten lässt darauf schließen, dass 20 mg/kg/Tag bei Kindern unter 2 Jahren Schmerzepisoden reduzierten und unbedenklich waren, jedoch ist die Sicherheit einer Langzeitbehandlung noch nicht erwiesen. Daher kann keine Empfehlung zur Dosierung gegeben werden.

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 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

Entsprechend der jeweiligen verordneten Dosierung sollte die Tablette bzw. die halbe oder viertel Tablette einmal täglich, vorzugsweise morgens vor dem Frühstück, erforderlichenfalls mit einem Glas Wasser oder einer sehr geringen Menge Nahrung, eingenommen werden.

Für 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

Knochenmarksdepression

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 einmal im Monat 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 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).

Nieren- und Leberinsuffizienz

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

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

Beingeschwüre und kutane-vaskulitische Toxizitäten

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.

Makrozytose

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

Karzinogenität

Hydroxycarbamid ist in einem breiten Spektrum von Testsystemen eindeutig genotoxisch. Hydroxycarbamid wird als spezieübergreifend 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.

Sichere Anwendung und Überwachung

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 der ersten Generation 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 Bestrahlungserthem 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 unter Berücksichtigung des jeweiligen Risikos einer Fortsetzung der Hydroxycarbamid-Therapie während der Schwangerschaft gegenüber dem der Umstellung auf ein Bluttransfusionsprogramm erfolgen.

Schwangerschaft

Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität (siehe Abschnitt 5.3) gezeigt. Patientinnen, die mit Hydroxycarbamid behandelt werden, sollten auf das Risiko für den Feten hingewiesen werden.

Bisher liegt nur eine begrenzte Menge an Daten zur Anwendung von Hydroxycarbamid bei Schwangeren vor. Siklos wird während der Schwangerschaft nicht empfohlen.

Der Patientin sollte geraten werden, sich umgehend an einen Arzt zu wenden, wenn sie vermutet, schwanger zu sein.

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

Das Sicherheitsprofil von Hydroxycarbamid bei Sichelzellanämie wurde in klinischen Studien erstellt und anhand von Langzeitstudien an Kohorten von bis zu 1 903 Erwachsenen und Kindern im Alter von über 2 Jahren bestätigt.

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>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 (< 1,5 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, Alopezie
Selten:	Beingeschwüre
Sehr selten :	Systemischer und kutaner Lupus erythematodes
Nicht bekannt:	Hauttrockenheit
<i>Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse:</i>	
Sehr häufig :	Oligospermien, Azoospermien 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 von Parvovirus-Infektion, Sequestration in der Milz oder Leber, Niereninsuffizienz.

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.

Kinder und Jugendliche

Häufigkeit, Art und Schwere von Nebenwirkungen bei Kindern sind im Allgemeinen denen von Erwachsenen ähnlich. Daten nach Markteinführung aus einer Beobachtungsstudie mit Siklos® (Escort HU) an einer großen Gruppe von Patienten (n = 1 906) mit Sichelzellanämie zeigten, dass Patienten im Alter von 2 bis 10 Jahren ein höheres Risiko für Neutropenie und ein geringeres Risiko für trockene Haut, Alopezie, Kopfschmerzen und Anämie aufwiesen. Patienten im Alter von 10 bis 18 Jahren hatten im Vergleich zu Erwachsenen ein geringeres Risiko für trockene Haut, Hautgeschwüre, Alopezie, Gewichtszunahme und Anämie.

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, violettes Erythem, Ödeme an den Handflächen und Fußsohlen mit anschließendem Abschuppen, schwere generalisierte Hyperpigmentierung der Haut und Stomatitis wurden beobachtet.

In Einzelfällen von Hydroxycarbamid-Überdosierung mit dem 2- bis 10-Fachen der verordneten Dosis (bis zum 8,57-Fachen der maximal empfohlenen Dosis von 35 mg/kg KG/Tag) wurde bei Patienten mit Sichelzellanämie eine schwere Knochenmarksdepression berichtet. Es wird empfohlen, nach einer Überdosis das Blutbild mehrere Wochen lang zu überwachen, da die Erholung verzögert sein kann.

Zur Behandlung einer Überdosis 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

Die Wirkmechanismen von Hydroxycarbamid sind noch nicht alle vollständig geklärt. Einer der Mechanismen ist eine Erhöhung der Konzentrationen von fetalem Hämoglobin (HbF) bei Sichelzell-Patienten. HbF beeinträchtigt die Polymerisation von HbS und behindert so die sichelartige Verformung der roten Blutzelle und führt wiederum zur Abnahme von Vasookklusion und Hämolyse. In allen klinischen Studien wurde nach Behandlung mit Hydroxycarbamid ein signifikanter Anstieg von HbF gegenüber den Baseline-Werten beobachtet. Erhöhter HbF erhöht auch das Überleben der roten Blutkörperchen und den Gesamthämoglobinspiegel und reduziert somit die Anämie bei diesen Patienten.

Es hat sich 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 roten Blutzellen, 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 reduzierten 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 40 % 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 68 % 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 über 8 Jahre lang mit Hydroxycarbamid behandelt wurden.

Bei 1 906 Patienten, die an der Kohortenstudie ESCORT HU teilnahmen, wurde nach zwölf- und vierundzwanzigmonatiger Behandlung mit Hydroxycarbamid im Vergleich zum Ausgangswert ein signifikanter Anstieg des Hb-Spiegels (+1,4 g/dl und 1,5 g/dl) und des prozentualen Anteils von HbF (+14,65 % und 15 %) festgestellt. Parallel dazu kam es nach einem Jahr Behandlung zu einer signifikanten Verringerung der Anzahl der schmerzhaften Phasen mit einer Dauer von mehr als 48 Stunden (-40 % bei Kindern und -50 % bei Erwachsenen), der ACS-Episoden (-68 % bei Kindern und -57 % bei Erwachsenen) und der Krankenhauseinweisungen (-44 % bei Kindern und -45 % bei Erwachsenen), und der Prozentsatz der Patienten, die eine Bluttransfusion benötigten, sank um 50 %. Das Sicherheitsprofil von Hydroxycarbamid bei Erwachsenen und Kindern, das bei der ESCORT-HU-Studie beobachtet wurde, stimmte mit den zuvor veröffentlichten Daten überein und es zeigten sich keine neuen Risiken (Montalembert 2021).

Kinder und Jugendliche

Bei der NOHARM-Studie (Opak 2017) wurden Kinder im Durchschnittsalter von 2,2 Jahren (von 1 bis 3,99 Jahren) entweder auf Hydroxycarbamid (n=104) oder Placebo (n=104) randomisiert. Das Arzneimittel wurde einmal täglich mit $20 \pm 2,5$ mg/kg über 12 Monate verabreicht. Ein zusammengesetztes SCD-bezogenes klinisches Ergebnis (vasookklusive schmerzhaft Phase, Dactylitis, akutes Thoraxsyndrom, Milzsequestration oder Bluttransfusion) war unter Hydroxyurea (45 %) seltener als unter Placebo (69 %, $p=0,001$). Das Risiko einer erhöhten Infektion bei Kindern mit medikamentös bedingter Neutropenie betrifft, war bei der NOHARM-Studie selten und unterschied sich bei der Behandlung mit Hydroxyurea nicht von der mit Placebo.

Am Ende der NOHARM-Studie wurden die Kinder in die NOHARM-Erweiterungsstudie (John 2020) aufgenommen und nach dem Zufallsprinzip im Verhältnis 1:1 entweder einer festen Standarddosis Hydroxycarbamid (Mittelwert [\pm SD], 20 ± 5 mg pro Kilogramm pro Tag) oder einer Steigerung der Hydroxycarbamid-Dosis bis zur maximal verträglichen Dosis zugeordnet. 187 Kinder wurden randomisiert: 94 (Alter $4,6 \pm 1,0$) in der Gruppe mit fester Dosis ($19,2 \pm 1,8$ mg/kg/Tag) und 93 (Alter $4,8 \pm 0,9$) in der Gruppe mit erhöhter Dosis ($29,5 \pm 3,6$ mg/kg/Tag). Nach 18 Monaten wurde in der Gruppe mit erhöhter Dosis ein Anstieg des Hb-Wertes ($+0,3$ g/dl) und des prozentualen Anteils von HbF (+8 %) festgestellt.

Klinische Nebenwirkungen jeglichen Grades traten in der Gruppe mit fester Dosis häufiger auf. Dazu gehörten alle sichelzellbezogenen Nebenwirkungen (245 versus 105) und spezifische Nebenwirkungen: vasookklusive Schmerzphase (200 versus 86) und akutes Thoraxsyndrom oder Lungenentzündung (30 versus 8). Auch die Anzahl der bedeutenden medizinischen Eingriffe war in der Gruppe mit erhöhter Dosis geringer als in der Gruppe mit fester Dosis, sowohl bei den Transfusionen (34 versus 116) als auch bei den Krankenhausaufenthalten (19 versus 90).

Bei Säuglingen mit SS/Sb0 im Alter von 9-23 Monaten wurde in der randomisierten kontrollierten Studie Baby Hug ein signifikanter Rückgang von Schmerzepisoden (-52 %, 177 Ereignisse versus 375), Daktylitis (-80 %, 24 versus 123), akutem Thoraxsyndrom (8 versus 27) und Krankenhausaufenthalten (-28 %, 232 versus 324) unter Hydroxycarbamid (n=96) im Vergleich zum Placebo (n=97) festgestellt. Bei 25 Patienten, die in der unkontrollierten Studie ESCORT HU über 1 Jahr im Vergleich zu 1 Jahr vor der Aufnahme behandelt wurden (n=25), kam es zu einer Verringerung der vasookklusiven Krisen um -42 % und der Krankenhausaufenthalte um -55 %. Das Nutzen-Risiko-Verhältnis und die langfristige Sicherheit müssen in dieser Patientengruppe noch ermittelt werden.

In der unkontrollierten Kohortenstudie ESCORT HU wies eine Untergruppe von 27 pädiatrischen Patienten mit schwerer chronischer Anämie, die 12 Monate lang mit Siklos behandelt wurden, bei Studienbeginn Hämoglobinwerte von weniger 7 g/dL auf. Von diesen wiesen nur 6 (22 %) Patienten in Monat 12 Werte von weniger als 7 g/dL auf. Während die Mehrheit der Patienten (56%) eine Veränderung von 1 g/dL oder mehr gegenüber dem Ausgangswert aufwies, konnte aufgrund des großen Anteils an fehlenden Daten eine Regression auf den Mittelwert möglich sein und eine Wirkung von Transfusionen konnte nicht ausgeschlossen werden. Es können aus dieser unkontrollierten Studie keine belastbaren Schlussfolgerungen zur Wirksamkeit gezogen werden.

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 μ M wird in vitro von Zytochrom P450 aus humanen Leberzellenmikrosomen nicht metabolisiert. In Konzentrationen von 10 bis 300 μ M stimuliert Hydroxycarbamid die in-vitro ATPase-Aktivität von rekombinatem 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

Natriumstearylfumarat
Mikrokristalline Cellulose, Siliciumdioxid-beschichtet
Basisches Butylmethacrylat-Copolymer

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.

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

Lagern unter 30°C.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

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

Siklos 100 mg Filmtablette

Packungsgrößen von 60, 90 oder 120 Tabletten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

Siklos 1000 mg Filmtablette

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.

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

THERAVIA
16 Rue Montrosier
92200 Neuilly-sur-Seine

Frankreich
Tel.: +33 1 72 69 01 86
Fax: +33 1 73 72 94 13
Email: question@theravia.com

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

Siklos 100 mg Filmtablette

EU/1/07/397/002

EU/1/07/397/003

EU/1/07/397/004

Siklos 1000 mg Filmtablette

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: 24.04.2017

10. STAND DER INFORMATION

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