

medac

Syrea® 500 mg Kapsel

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Syrea® 500 mg Kapsel

Wirkstoff: Hydroxycarbamid

**2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG**

Eine Hartkapsel enthält 500 mg Hydroxycarbamid.

Sonstige Bestandteile siehe unter 6.1.

**3. DARREICHUNGSFORM**

Hartkapsel

Weiße Kapseln

**4. KLINISCHE ANGABEN****4.1 Anwendungsgebiete**

Behandlung von Patienten mit chronisch myeloischer Leukämie (CML) in der chronischen oder akzelerierten Phase der Krankheit.

Behandlung von Patienten mit essentieller Thrombozythämie oder Polycythämia vera mit hohem Risiko für thromboembolische Komplikationen.

**4.2 Dosierung,****Art und Dauer der Anwendung**

Die Behandlung sollte nur von erfahrenen Onkologen oder Hämatologen durchgeführt werden. Die Dosierung basiert auf dem tatsächlichen oder dem Idealgewicht des Patienten, je nachdem welches niedriger ist.

Bei der Behandlung der CML wird Hydroxycarbamid in Abhängigkeit von der Leukozytenanzahl üblicherweise in einer Anfangsdosis von 40 mg/kg täglich gegeben. Die Dosis wird um 50 % reduziert (20 mg/kg täglich), wenn die Anzahl der Leukozyten unter  $20 \times 10^9/l$  sinkt. Dann wird die Dosis individuell angepasst, um die Anzahl der Leukozyten bei  $5-10 \times 10^9/l$  zu halten. Die Hydroxycarbamid-Dosis sollte reduziert werden, wenn die Anzahl der Leukozyten unter  $5 \times 10^9/l$  fällt und erhöht werden, wenn eine Leukozytenanzahl von  $> 10 \times 10^9/l$  beobachtet wird. Wenn die Anzahl der Leukozyten unter  $2,5 \times 10^9/l$  oder die Anzahl der Thrombozyten unter  $100 \times 10^9/l$  sinkt, sollte die Therapie unterbrochen werden, bis sich die Werte deutlich normalisiert haben.

Eine angemessene Testzeit, um die antineoplastische Wirksamkeit von Syrea® zu bestimmen, beträgt sechs Wochen. Die Therapie sollte auf unbestimmte Zeit abgebrochen werden, wenn die Krankheit signifikant fortschreitet. Bei einem signifikanten klinischen Ansprechen kann die Therapie unbegrenzt fortgesetzt werden.

Bei essentieller Thrombozythämie wird Hydroxycarbamid üblicherweise mit einer Anfangsdosis von 15 mg/kg/Tag gegeben mit Dosis-Anpassung, um die Anzahl der Thrombozyten unter  $600 \times 10^9/l$  zu halten, ohne dabei die Anzahl der Leukozyten unter  $4 \times 10^9/l$  zu mindern.

Bei Polycythämia vera sollte die Hydroxycarbamid-Therapie mit einer Dosierung von 15–20 mg/kg/Tag begonnen werden. Die Hydroxycarbamid-Dosis sollte individuell angepasst werden, um den Hämatokrit unter

45 % und die Anzahl der Thrombozyten unter  $400 \times 10^9/l$  zu halten. Bei den meisten Patienten kann dies mit einer kontinuierlichen Gabe einer durchschnittlichen Dosis von 500 bis 1000 mg pro Tag erzielt werden.

Kann der Hämatokrit und die Anzahl der Thrombozyten ausreichend unter Kontrolle gehalten werden, sollte die Behandlung zeitlich unbegrenzt fortgesetzt werden.

**Kinder:**

Da diese Erkrankungen bei Kindern nur selten vorkommen, können keine Dosierungsschemata festgelegt werden.

**Ältere Patienten:**

Ältere Patienten können ausgeprägter auf die Wirkung von Hydroxycarbamid reagieren und benötigen möglicherweise eine niedrigere Dosierung.

**Dosierung bei Patienten mit Leber- oder Nierenfunktionsstörung:**

Es liegen keine Daten vor. Für Patienten mit Leber- und/oder Nierenfunktionsstörung kann keine definitive Dosierungsempfehlung gegeben werden (siehe 4.4 Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung).

Die Kapseln sollen ganz geschluckt werden und dürfen sich nicht im Mund auflösen.

**4.3 Gegenanzeigen**

Syrea® ist bei schweren Knochenmarkdepressionen, Leukopenie ( $< 2,5 \times 10^9$  Leukozyten/l), Thrombozytopenie ( $< 100 \times 10^9$  Thrombozyten/l) oder schwerer Anämie kontraindiziert.

Syrea® ist bei Patienten mit Überempfindlichkeit gegenüber Hydroxycarbamid oder gegenüber einem der Hilfsstoffe kontraindiziert. Die Therapie sollte abgebrochen werden, wenn eine Überempfindlichkeit gegenüber Syrea® auftritt.

**4.4 Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

Hydroxycarbamid kann Knochenmarkdepressionen verursachen mit Leukopenie als erstem und am häufigsten vorkommenden Zeichen dieser Depression. Thrombozytopenie und Anämie treten weniger häufig und selten ohne vorangehende Leukopenie auf. Ein Differentialblutbild, das die Bestimmung des Hämoglobingehalts, die Leukozytendifferenzierung und die Anzahl der Thrombozyten bestimmt, sollte regelmäßig durchgeführt werden, auch nachdem auf die optimale individuelle Dosis eingestellt wurde. Das Kontrollintervall sollte individuell angepasst werden, aber normalerweise ist die Kontrolle einmal wöchentlich durchzuführen. Wenn die Anzahl der Leukozyten unter  $2,5 \times 10^9/l$  oder die Anzahl der Thrombozyten unter  $100 \times 10^9/l$  sinkt, sollte die Therapie unterbrochen werden, bis sich die Werte wieder deutlich normalisiert haben (siehe 4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung).

Falls eine Anämie vor oder während der Therapie auftritt, können die roten Blutkörperchen, falls erforderlich, ersetzt werden. Eine megaloblastische Erythropoese, die selbstlimitierend ist, wird häufig am Anfang der Behandlung beobachtet. Die morphologische Veränderung ähnelt der perniziösen Anämie,

ist aber nicht auf ein Vitamin-B<sub>12</sub>- oder Folsäuredefizit zurückzuführen.

Während der Therapie mit Syrea® sollten die Blutwerte sowie die Leber- und Nierenfunktion häufig überwacht werden. Bei Patienten mit Leber und/oder Nierenfunktionsstörung ist die Erfahrung begrenzt. Daher sollte bei der Behandlung dieser Patienten besonders vorsichtig vorgegangen werden, insbesondere zu Beginn der Behandlung.

Patienten sollten dazu angehalten werden, reichlich zu trinken.

Bei Patienten, die eine Langzeitbehandlung mit Hydroxycarbamid bei myeloproliferativen Krankheiten wie Polycythämia vera und Thrombozythämie erhalten, kann sich eine Sekundärleukämie entwickeln. Zur Zeit ist noch unbekannt, inwieweit dieses auf die zugrundeliegende Krankheit, oder auf die Behandlung mit Hydroxycarbamid zurückzuführen ist.

Es ist ratsam, Hautveränderungen während der Behandlung mit Hydroxycarbamid zu überwachen, da in vereinzelten Fällen Plattenepithelkarzinome beobachtet wurden.

Hydroxycarbamid kann schmerzhafte Unterschenkelulzera verursachen, die normalerweise schwierig zu behandeln sind und eine Unterbrechung der Behandlung erfordern können. Ein Absetzen von Hydroxycarbamid führt normalerweise nach einigen Wochen zu einer langsamen Heilung der Ulzera.

Hydroxycarbamid sollte Patienten, die eine begleitende Behandlung mit antineoplastischen Arzneimitteln oder eine Strahlentherapie erhalten oder erhalten haben, mit Vorsicht gegeben werden, da Nebenwirkungen häufiger und stärker auftreten können als bei alleiniger Anwendung von Hydroxycarbamid, anderen antineoplastischen Arzneimitteln oder Strahlentherapie. Zu diesen Nebenwirkungen gehören Knochenmarkdepression, gastrointestinale Irritationen und Mucositis. Eine Verstärkung von Erythemen, die durch vorhergehende oder gleichzeitige Strahlentherapie verursacht werden, ist möglich.

Bei Kombination von Hydroxycarbamid mit nukleosidischen Reverse Transkriptase-Inhibitoren (NRTI) kann das Risiko für das Auftreten von Nebenwirkungen durch NRTI erhöht sein. Siehe auch 4.5, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen.

Hydroxycarbamid kann genotoxisch sein. Daher sollten Männer, die in Behandlung sind, sichere kontrazeptive Maßnahmen während und mindestens 3 Monate nach der Behandlung anwenden. Sie sollten vor Behandlungsbeginn über die Möglichkeit der Spermakonservierung aufgeklärt werden.

Hydroxycarbamid sollte Patientinnen, die schwanger sind oder stillen, nicht verabreicht werden, es sei denn, der Nutzen überwiegt die möglichen Risiken (siehe 4.6 Anwendung während der Schwangerschaft und Stillzeit).

Syrea® sollte bei Patienten mit seltener erblicher Galaktoseintoleranz, Lapp-Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption, nicht angewendet werden.

#### 4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Hydroxycarbamid sollte bei Patienten, die eine begleitende Behandlung mit antineoplastischen Arzneimitteln oder eine Strahlentherapie erhalten oder erhalten haben, vorsichtig angewendet werden, da Nebenwirkungen häufiger und stärker auftreten können als bei alleiniger Anwendung von Hydroxycarbamid, anderen antineoplastischen Arzneimitteln oder Strahlentherapie. Zu diesen Nebenwirkungen gehören Knochenmarkdepression, gastrointestinale Irritationen und Mucositis. Eine Verstärkung von Erythemen, die durch vorhergehende oder gleichzeitige Strahlentherapie verursacht werden, ist möglich.

*In-vitro*-Studien haben gezeigt, dass Hydroxycarbamid die Zytotoxizität sowohl von Ara-C als auch von Fluoropyrimidinen verstärkt. Es ist unklar, ob diese Wechselwirkung klinisch zu einer vermehrten Toxizität bzw. zu der Notwendigkeit einer Dosisanpassung führt.

Hydroxycarbamid kann die antiretrovirale Aktivität von nukleosidischen Reverse Transkriptase-Inhibitoren wie Didanosin und Stavudin erhöhen.

Hydroxycarbamid inhibiert die HIV-DNA-Synthese und HIV-Replikation, indem die intrazelluläre Desoxynucleotid-Menge verringert wird. Hydroxycarbamid kann die möglichen Nebenwirkungen von Reverse Transkriptase-Inhibitoren, wie Pankreatitis und periphere Neuropathie, verstärken.

#### 4.6 Anwendung während der Schwangerschaft und Stillzeit

##### Schwangerschaft

Hydroxycarbamid kann stark mutagen wirken. Tierversuche mit Hydroxycarbamid wiesen auf ein häufigeres Vorkommen von kongenitalen Missbildungen (siehe Abschnitt 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit) hin.

Hydroxycarbamid sollte bei schwangeren Patientinnen nicht angewendet werden, es sei denn der Nutzen überwiegt die möglichen Risiken.

Frauen im gebärfähigen Alter müssen vor Behandlungsbeginn und während der Behandlung mit Hydroxycarbamid kontrazeptive Maßnahmen anwenden.

Sollte trotzdem eine Schwangerschaft während der Behandlung auftreten, sollte die Möglichkeit einer genetischen Untersuchung genutzt werden. Hydroxycarbamid passiert die Plazenta.

##### Stillzeit

Da Hydroxycarbamid in die Muttermilch gelangt, muss vor Behandlungsbeginn abgestillt werden.

##### Fertilität

Hydroxycarbamid kann genotoxisch sein, daher ist eine genetische Beratung ratsam, falls eine Patientin nach Beendigung einer Therapie mit Hydroxycarbamid schwanger werden möchte.

Männer, die in Behandlung sind, sollten sichere kontrazeptive Maßnahmen während und mindestens 3 Monate nach der Behandlung anwenden. Sie sollten vor Behandlungsbeginn über die Möglichkeit der Spermakonservierung aufgeklärt werden.

#### 4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen

Das Reaktionsvermögen kann während der Behandlung mit Syrea® beeinträchtigt sein. Dies sollte berücksichtigt werden, wenn erhöhte Aufmerksamkeit erforderlich ist, z. B. beim Autofahren und beim Bedienen von Maschinen.

#### 4.8 Nebenwirkungen

Die Knochenmarkdepression ist die dosislimitierende Toxizität von Hydroxycarbamid. Gastrointestinale Nebenwirkungen sind häufig, erfordern aber nur selten eine Reduktion der Dosis oder eine Beendigung der Behandlung.

Häufig (> 1/100, < 1/10)	<i>Blut</i> : Knochenmarkdepression, Leukopenie, Megaloblastose. <i>Gastrointestinal</i> : Diarrhö, Obstipation.
Gelegentlich (> 1/1.000, < 1/100)	<i>Blut</i> : Thrombozytopenie, Anämie. <i>Gesamter Körper</i> : Übelkeit, Erbrechen, Anorexie, Stomatitis, Arzneimittel-Fieber, Schüttelfrost, Unwohlsein. <i>Haut</i> : Makulopapulöser Ausschlag, Gesichts-Erythem, acrales Erythem. <i>Leber</i> : Erhöhung der Leberenzyme, Bilirubin. <i>Urogenital</i> : Vorübergehende tubuläre Nierenfunktionsstörungen, die mit einer Erhöhung der Harnsäure, des Harnstoffs und des Kreatinins im Serum einhergehen.
Selten (> 1/10.000, < 1/1000)	<i>Gesamter Körper</i> : Überempfindlichkeitsreaktionen. <i>Haut</i> : Alopezie. <i>Respiratorisch</i> : Akute Lungenreaktionen, bestehend aus diffusen Lungeninfiltrationen, Fieber und Atemnot, allergische Alveolitis. <i>Urogenital</i> : Dysurie. <i>Neurologisch</i> : Seltene neurologische Störungen, die Kopfschmerzen, Schwindel, Desorientiertheit und Halluzinationen beinhalten.
Sehr selten (< 1/10.000)	<i>Haut</i> : Dermatomyositis-ähnliche Hautveränderungen, Hyperpigmentierung von Haut und Nägeln oder Haut- und Nagelatrophie, Hautulzera, insbesondere Unterschenkelulzera, Pruritus, aktinische Keratose, Hautkrebs (spinozelluläres Karzinom, Basaliom), violette Papeln, Desquamation. <i>Urogenital</i> : eingeschränkte Nierenfunktion.

Bei der Therapie mit Hydroxycarbamid kann eine Megaloblastose auftreten, die nicht auf eine Behandlung mit Folsäure oder Vitamin B<sub>12</sub> anspricht.

Die Knochenmarkdepression bildet sich bei Absetzen der Therapie zurück.

Starke gastrointestinale Beschwerden (Übelkeit, Erbrechen, Anorexie), die durch eine kombinierte Hydroxycarbamid- und Strahlentherapie verursacht werden können, können gewöhnlich durch vorübergehendes Absetzen der Hydroxycarbamid-Gabe kontrolliert werden.

Hydroxycarbamid kann durch Bestrahlung verursachte Schleimhautentzündungen verstärken. In vorbehandeltem Gewebe können verstärkt Erytheme und Hyperpigmentierungen auftreten (Recall-Phänomen). Erytheme, Atrophie von Haut- und Nägeln, Desquamation, violette Papeln, Alopezie, Dermatomyositis-ähnliche Hautveränderungen, aktinische Keratose, Hautkrebs (spinozelluläres Karzinom, Basaliom), Hautulzera, insbesondere Unterschenkelulzera, Pruritus und Hyperpigmentierung von Haut und Nägeln wurden in Einzelfällen nach mehrjähriger Erhaltungstherapie mit täglicher Einnahme von Hydroxycarbamid beobachtet.

Hohe Dosen können eine mäßige Schläfrigkeit verursachen.

Selten auftretende neurologische Störungen, z. B. Kopfschmerzen, Schwindelgefühl, Desorientiertheit, Halluzinationen und Krampfanfälle wurden berichtet.

In seltenen Fällen Dysurie oder eingeschränkte Nierenfunktion sowie Überempfindlichkeitsreaktionen.

In Einzelfällen allergische Alveolitis.

Bei Patienten, die eine Langzeitbehandlung mit Hydroxycarbamid bei myeloproliferativen Krankheiten wie Polycythämia vera und Thrombozythämie erhalten, kann sich eine Sekundärleukämie entwickeln. Zur Zeit ist noch unbekannt, inwieweit dies auf die zugrundeliegende Krankheit oder auf die Behandlung mit Hydroxycarbamid zurückzuführen ist.

Hydroxycarbamid kann die Plasmaeisen-Clearance und Eisenverwertung durch Erythrozyten reduzieren. Es scheint jedoch die Überlebenszeit der roten Blutkörperchen nicht zu verändern.

#### 4.9 Überdosierung

Bei Patienten, die Hydroxycarbamid in einer Dosierung erhielten, die ein Mehrfaches über der empfohlenen Dosis lag, wurden akute Haut- und Schleimhautsymptome beobachtet. Wundsein, violette Erytheme, Ödeme an Handflächen und Fußsohlen gefolgt von Desquamation der Hände und Füße, starke allgemeine Hyperpigmentierung der Haut, und Stomatitis sind ebenfalls beobachtet worden.

Die Sofortbehandlung besteht aus einer Magenspülung, gefolgt von supportiven Maßnahmen und Kontrollen des hämatopoetischen Systems.

### 5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

#### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe:  
Andere antineoplastische Substanzen  
ATC-Code: L01X X05

Der genaue Wirkmechanismus von Hydroxycarbamid ist unbekannt. Der wichtigste Effekt von Hydroxycarbamid scheint die Blockade des Ribonukleotidreduktase-Systems zu sein, was zu einer Hemmung der DNS-Synthese führt. Eine zelluläre Resistenz wird häufig durch erhöhte Ribonukleotidreduktase-Spiegel als Folge einer Genamplifizierung verursacht.

medac

Syrea® 500 mg Kapsel

**5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften**

Informationen über die pharmakokinetischen Eigenschaften sind begrenzt. Hydroxycarbamid wird gut resorbiert und ist bei oraler Applikation vollständig bioverfügbar. Nach oraler Gabe werden in 0,5 bis zu 2 Stunden maximale Plasma-Konzentrationen erreicht. Hydroxycarbamid wird teilweise durch renale Exkretion ausgeschieden. Der Beitrag dieses Ausscheidungswegs zur gesamten Ausscheidung von Hydroxycarbamid ist unklar, da die Anteile der gegebenen Dosis, die im Urin wiedergefunden wurden, von 9 bis 95 % reichten. Die Metabolisierung von Hydroxycarbamid im Menschen wurde nicht untersucht.

Hydroxycarbamid durchdringt die Blut-Hirn-Schranke.

**5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit****Chronische Toxizität**

Knochenmarkschädigungen, lymphoide Atrophie in der Milz und degenerative Veränderungen im Epithel des Dün- und Dickdarmes sind toxische Effekte, die in Tierstudien beobachtet wurden. Das mögliche Risiko von ähnlichen Effekten beim Menschen muss berücksichtigt werden.

**Reproduktionstoxizität**

Die Teratogenität von Hydroxycarbamid wurde bei vielen Tierarten, darunter Ratte, Maus und Kaninchen, nachgewiesen. Die große Vielfalt teratogener Effekte beinhaltete den Tod einer großen Anzahl Embryos, deformierte Extremitäten, neurale Defekte und sogar Verhaltensstörungen. Außerdem beeinflusste Hydroxycarbamid bei wiederholter Gabe die Spermatogenese und die Motilität der Spermien von Mäusen.

**Genotoxizität**

Hydroxycarbamid zeigte in herkömmlichen Testsystemen genotoxische Eigenschaften.

**Karzinogenes Potential**

Die präklinischen Informationen über das karzinogene Potential von Hydroxycarbamid sind gering. Eine 12 Monats-Studie an Mäusen, bei der das Auftreten von Lungentumoren untersucht wurde, zeigte kein karzinogenes Potential von Hydroxycarbamid.

**6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN****6.1 Sonstige Bestandteile**

Kapselinhalt:  
Calciumcitrat 4 H<sub>2</sub>O  
Dinatriumhydrogencitrat 1,5 H<sub>2</sub>O  
Magnesiumstearat,  
Lactose-Monohydrat

Kapselhülle:  
Titanioxyd (E 171)  
Gelatine

**6.2 Inkompatibilitäten**

Nicht zutreffend

**6.3 Dauer der Haltbarkeit**

4 Jahre

**6.4 Besondere Lagerungshinweise**

Keine besonderen Anforderungen an die Lagerung

**6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

Die Kapseln sind in Blister aus Al/PVDC und PVC/PVDC, mit Titandioxyd eingefärbt, verpackt.

Erhältliche Packungsgrößen:  
50 und 100 Kapseln

**6.6 Hinweise für die Anwendung und Handhabung, Entsorgung**

Die Hinweise für die Handhabung und Entsorgung von Zytostatika sollten beachtet werden.

**7. PHARMAZEUTISCHER UNTERNEHMER**

medac  
Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH  
Fehlandtstraße 3  
D-20354 Hamburg  
Telefon: (04103) 80 06-0  
Telefax: (04103) 80 06-100

**8. ZULASSUNGSNUMMER**

50667.00.00

**9. DATUM DER ZULASSUNG**

08. 05. 2001

**10. STAND DER INFORMATION**

Juli 2005

**11. VERSCHREIBUNGSSTATUS/APOTHEKENPFLICHT**

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

FachInfo-Service

Postfach 11 01 71

10831 Berlin