



Hydroxycarbamid HEXAL® 500 mg Hartkapseln

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Hydroxycarbamid HEXAL® 500 mg
Hartkapseln

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Kapsel enthält 500 mg Hydroxycarbamid.

Hilfsstoffe mit bekannter Wirkung:

Jede Kapsel enthält 0,31 mmol (7,1 mg) Natrium.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Hartkapsel.

Weißes Kapsel-Unterteil und gelbes Ober-
teil

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Hydroxycarbamid HEXAL ist angezeigt zur Behandlung von Patienten mit

- chronisch myeloischer Leukämie (CML) in der chronischen oder akzelerierten Phase der Krankheit.
- essentieller Thrombozythämie oder Polycythämia vera mit hohem Risiko für thromboembolische Komplikationen.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung darf nur von einem in der Onkologie oder Hämatologie erfahrenen Arzt verabreicht werden. Die Dosierungen basieren auf dem tatsächlichen oder dem idealen Körpergewicht des Patienten, je nachdem welches niedriger ist.

Dosierung

Chronisch myeloische Leukämie

Für die chronisch myeloische Leukämie (CML) wird Hydroxycarbamid abhängig von der Anzahl weißer Blutkörperchen üblicherweise in einer Anfangsdosis von 40 mg/kg täglich verabreicht. Die Dosis wird um 50 % reduziert (20 mg/kg täglich), wenn die Anzahl weißer Blutkörperchen unter $20 \times 10^9/l$ fällt. Danach wird die Dosis individuell angepasst, um die Anzahl weißer Blutkörperchen bei $5-10 \times 10^9/l$ zu halten. Die Hydroxycarbamid-Dosis sollte reduziert werden, wenn die Anzahl weißer Blutkörperchen unter $5 \times 10^9/l$ fällt, und erhöht werden, wenn eine Anzahl der weißen Blutkörperchen von $> 10 \times 10^9/l$ beobachtet wird.

Wenn die Anzahl weißer Blutkörperchen unter $2,5 \times 10^9/l$ oder die Anzahl der Thrombozyten unter $100 \times 10^9/l$ fällt, sollte die Therapie unterbrochen werden, bis die

Anzahl signifikant in Richtung Normalisierung ansteigt. In diesen Fällen sollte die Thrombozytenzahl nach 3 Tagen erneut bestimmt werden.

Ein angemessener Testzeitraum, um die antineoplastische Wirkung von Hydroxycarbamid HEXAL zu bestimmen, beträgt 6 Wochen. Die Therapie sollte bei einem signifikanten Fortschreiten der Erkrankung abgebrochen werden. Bei einem signifikanten klinischen Ansprechen kann die Therapie unbegrenzt fortgesetzt werden.

Essentielle Thrombozythämie

Bei essentieller Thrombozythämie wird Hydroxycarbamid üblicherweise in einer Anfangsdosis von 15 mg/kg/Tag verabreicht und die Dosis angepasst, um die Anzahl der Thrombozyten unter $600 \times 10^9/l$ zu halten, ohne dabei die Anzahl weißer Blutkörperchen unter $4 \times 10^9/l$ zu senken. Kann der Thrombozytenwert und/oder Leukozytenwert angemessen unter Kontrolle gehalten werden und besteht kein Hinweis auf Resistenz oder Unverträglichkeit, sollte die Behandlung mit Hydroxycarbamid HEXAL zeitlich unbegrenzt fortgesetzt werden.

Polycythämia vera

Bei Polycythämia vera sollte Hydroxycarbamid in einer Anfangsdosis von 15-20 mg/kg/Tag verabreicht werden. Die Hydroxycarbamid-Dosis sollte individuell angepasst werden, um den Hämatokritwert unter 45 % und die Anzahl der Thrombozyten unter $400 \times 10^9/l$ zu halten.

Bei den meisten Patienten kann dies durch kontinuierliche Verabreichung von Hydroxycarbamid mit einer durchschnittlichen täglichen Dosis von 500-1.000 mg erreicht werden. Wenn der Hämatokritwert und die Thrombozytenzahl ausreichend kontrolliert werden können und kein Hinweis auf Resistenz oder Unverträglichkeit besteht, sollte die Behandlung unbegrenzt fortgesetzt werden.

Bei gleichzeitiger Behandlung mit Hydroxycarbamid HEXAL und myelosuppressiv wirkenden Arzneimitteln muss eventuell die Dosis von Hydroxycarbamid HEXAL angepasst werden.

Kinder und Jugendliche

Aufgrund der Seltenheit dieser Erkrankungen bei Kindern sind Dosierungsregime nicht etabliert.

Ältere Patienten

Ältere Patienten können empfindlicher auf die Wirkungen von Hydroxycarbamid reagieren und eine niedrigere Dosierung benötigen.

Patienten mit eingeschränkter Nieren- und/oder Leberfunktion

Hydroxycarbamid HEXAL wird zu einem großen Teil renal ausgeschieden. Dies sollte bei der Dosierung von Hydroxycarbamid HEXAL bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen bedacht und die Dosis gegebenenfalls reduziert werden. Für Patienten mit Leberfunktionsstörungen gibt es wenig Erfahrungswerte. Daher kann keine definitive Dosierungsempfehlung gegeben werden (siehe Abschnitt 4.4). Die engmaschige Überwachung der hämatologischen Parameter wird empfohlen.

Art der Anwendung

Die Kapseln sollten ganz und mit reichlich Flüssigkeit (z. B. einem Glas Wasser) geschluckt werden und dürfen sich nicht im Mund auflösen.

4.3 Gegenanzeigen

Hydroxycarbamid HEXAL ist bei Patienten mit Überempfindlichkeit gegen Hydroxycarbamid oder einen der sonstigen Bestandteile kontraindiziert. Die Therapie sollte abgebrochen werden, wenn eine Überempfindlichkeit gegenüber Hydroxycarbamid HEXAL auftritt.

Hydroxycarbamid HEXAL ist bei schwerer Knochenmarkdepression, Leukopenie ($< 2,5 \times 10^9$ Leukozyten/l), Thrombozytopenie ($< 100 \times 10^9$ Thrombozyten/l) oder schwerer Anämie kontraindiziert.

Patienten, die mit Hydroxycarbamid behandelt werden und immunsupprimiert sind, dürfen nicht mit Lebendimpfstoffen geimpft werden (siehe Abschnitt 4.5).

Die Anwendung von Hydroxycarbamid HEXAL ist während der Schwangerschaft und Stillzeit kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.6).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Hydroxycarbamid kann Knochenmarkdepression mit Leukopenie als erstem und häufigstem Symptom verursachen. 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 individualisiert werden, beträgt jedoch normalerweise 1 Woche. Wenn die Anzahl weißer Blutkörperchen unter $2,5 \times 10^9/l$ oder die Anzahl der Thrombozyten unter $100 \times 10^9/l$ fällt, sollte die Behandlung



Hydroxycarbamid HEXAL® 500 mg Hartkapseln

unterbrochen werden, bis sich die Werte wieder weitgehend normalisiert haben (siehe Abschnitt 4.2). Die Knochenmarkdepression bildet sich bei Absetzen der Therapie zurück.

Eine vorliegende schwere Anämie muss vor Beginn der Therapie mit Hydroxycarbamid HEXAL korrigiert werden.

Bei schwerer Anämie vor oder während der Therapie können die roten Blutkörperchen, falls erforderlich, ersetzt werden.

Auch schwere Anämien können normalerweise kontrolliert werden, ohne die Therapie mit Hydroxycarbamid HEXAL zu unterbrechen.

Bei der Therapie mit Hydroxycarbamid kann eine Megaloblastose auftreten, die nicht auf eine Behandlung mit Folsäure oder Vitamin B12 anspricht. Eine selbstlimitierende megaloblastische Erythropoese, wird häufig am Anfang der Behandlung mit Hydroxycarbamid beobachtet. Die morphologischen Veränderungen ähneln denen einer perniziösen Anämie, stehen jedoch nicht in Zusammenhang mit einem Vitamin B12- oder Folsäuremangel.

Die Makrozytose kann die Entwicklung eines Folsäuredefizits maskieren, daher wird eine regelmäßige Bestimmung des Folsäurespiegels empfohlen.

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

Während der Behandlung mit Hydroxycarbamid HEXAL sollten eine häufige Überwachung des Blutbilds sowie eine Überwachung der Leber- und Nierenfunktion regelmäßig durchgeführt werden. Es gibt begrenzte Erfahrungen mit Patienten mit Nieren- und/oder Leberfunktionsstörung. Daher sollte bei der Behandlung dieser Patienten besondere Vorsicht gewahrt werden, insbesondere zu Beginn der Behandlung.

Bei älteren Patienten muss die Dosis aufgrund höherer Empfindlichkeit gegenüber Hydroxycarbamid eventuell angepasst werden (siehe Abschnitt 4.2).

Patienten sollten angewiesen werden, reichlich zu trinken.

Hydroxycarbamid kann durch Bestrahlung verursachte Schleimhautentzündungen verstärken. In vorbehandeltem Gewebe können verstärkt Erytheme und Hyperpigmentierungen auftreten (Recall-Phänomen).

Bei Patienten, die eine Langzeitbehandlung mit Hydroxycarbamid bei myeloproliferativen Erkrankungen wie Polycythämia vera und Thrombozythämie erhalten, kann sich eine Sekundärleukämie entwickeln. Derzeit ist nicht bekannt, inwieweit dies auf die Grunderkrankung oder die Behandlung mit Hydroxycarbamid zurückzuführen ist.

Patienten sollten ihre Haut vor der Sonne schützen sowie ihre Haut auf Veränderungen selbst untersuchen. Weiterhin sollten Hautveränderungen während der Behandlung mit Hydroxycarbamid bei Routine-Arztbesuchen überwacht und auf Sekundärmalignitäten untersucht werden, da in vereinzelt Fällen Plattenepithelkarzinome beobachtet wurden.

Bei langfristig mit Hydroxycarbamid behandelten Patienten wurde über Hautkrebs berichtet. Patienten sind anzuweisen, die Haut vor Sonnenexposition zu schützen. Darüber hinaus sollten Patienten ihre Haut während der Behandlung und nach Absetzen der Therapie mit Hydroxycarbamid eigenständig untersuchen und im Rahmen von routinemäßigen Kontrollterminen auf sekundäre Malignome hin untersucht werden.

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

Vaskulitische Ulzerationen und Gangrän traten bei Patienten mit myeloproliferativen Erkrankungen während der Behandlung mit Hydroxycarbamid auf. Diese Vaskulitiden wurden zumeist bei Patienten beobachtet, die vorausgehend oder gleichzeitig eine Interferon-Therapie erhielten. Aufgrund des potenziell schwerwiegenden klinischen Verlaufs vaskulitischer Ulzerationen bei Patienten mit myeloproliferativen Erkrankungen sollte Hydroxycarbamid abgesetzt werden, wenn sich solche Ulzera entwickeln und die Therapie mit einem alternativen Arzneimittel fortgesetzt werden.

Hydroxycarbamid sollte Patienten, die mit einem anderen antineoplastischen Arzneimittel oder Strahlentherapie behandelt werden oder zuvor behandelt worden sind, mit Vorsicht verabreicht werden, da Nebenwirkungen häufiger auftreten und schwerer sein können als die, die bei alleiniger Anwendung von Hydroxycarbamid, anderen antineoplastischen Arzneimitteln oder Strahlentherapie berichtet wurden.

Diese Nebenwirkungen schließen Knochenmarkdepression, gastrointestinale Irritationen und Mukositis ein. Eine durch vorhergehende oder gleichzeitige Strahlentherapie verursachte Exazerbation von Erythemen kann auftreten.

Interstitielle Lungenerkrankung, einschließlich Lungenfibrose, Lungeninfiltration, Pneumonitis und Alveolitis/allergischer Alveolitis, wurden bei gegen myeloproliferative Neoplasien behandelten Patienten berichtet und können tödlich verlaufen. Patienten, bei denen Pyrexie, Husten, Dyspnoe oder andere Atemwegssymptome auftreten, sind engmaschig zu überwachen, zu untersuchen und zu behandeln. Ein abruptes Absetzen von Hydroxycarbamid sowie eine Behandlung mit Kortikosteroiden scheinen mit einem Abklingen der die Lunge betreffenden Ereignisse einherzugehen (siehe Abschnitt 4.8).

Es sind Fälle von Pankreatitis, auch mit tödlichem Ausgang, bei HIV-infizierten Patienten berichtet worden, die gleichzeitig eine Therapie mit Hydroxycarbamid und Didanosin, in Kombination mit oder ohne Stavudin, erhalten haben. Weiterhin sind Fälle von Lebertoxizität sowie Leberversagen auch mit tödlichem Ausgang bei HIV-infizierten Patienten bekannt geworden, die gleichzeitig Hydroxycarbamid sowie eine antiretrovirale Therapie erhielten. Tödliches Leberversagen wurde am häufigsten bei Patienten berichtet, die mit einer Kombination aus Hydroxycarbamid, Didanosin und Stavudin behandelt wurden. Diese Kombination sollte vermieden werden.

Neuropathien, teilweise mit schwerem Verlauf, wurden bei HIV-infizierten Patienten berichtet, die Hydroxycarbamid in Kombination mit antiretroviralen Arzneimitteln wie Didanosin, in Kombination mit oder ohne Stavudin, erhielten (siehe Abschnitt 4.5).

Patienten, die mit Hydroxycarbamid behandelt werden und immunsupprimiert sind, dürfen nicht mit Lebendimpfstoffen geimpft werden, da dies zu schweren Infektionen führen kann (siehe Abschnitte 4.3 und 4.5).

Empfängnisverhütende Maßnahmen

Geeignete kontrazeptive Maßnahmen sind zu ergreifen, wenn ein Partner mit Hydroxycarbamid HEXAL behandelt wird (siehe auch Abschnitt 4.6). Hydroxycarbamid kann erbgutschädigend wirken. Frauen dürfen während der Behandlung nicht schwanger werden. Männern, die mit Hydroxycarbamid behandelt werden, wird empfohlen, während und für mindestens 6 Monate nach der Behandlung kein



Hydroxycarbamid HEXAL® 500 mg Hartkapseln

Kind zu zeugen und sich vor Therapiebeginn wegen der Möglichkeit einer irreversiblen Infertilität durch die Therapie mit Hydroxycarbamid über eine Spermakonservierung beraten zu lassen.

Hydroxycarbamid darf bei Patientinnen, die schwanger sind, nicht angewendet werden, es sei denn, der Nutzen überwiegt die möglichen Risiken (siehe Abschnitt 4.6). Die Anwendung von Hydroxycarbamid in der Stillzeit ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Studien haben gezeigt, dass Hydroxycarbamid mit der Analyse von bestimmten Enzymen des Harnstoffwechsels (Urease, Uricase, Laktatdehydrogenase) interferiert und dadurch zu hohe Laborwerte dieser Enzyme bei Patienten liefert, die mit Hydroxycarbamid behandelt werden.

Hydroxycarbamid HEXAL enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Dosis, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Hydroxycarbamid sollte bei Patienten, die eine Behandlung mit anderen antineoplastischen Arzneimitteln oder eine Strahlentherapie begleitend erhalten oder erhalten haben, mit Vorsicht verabreicht werden, da Nebenwirkungen häufiger auftreten und schwerer sein können als die, die bei alleiniger Anwendung von Hydroxycarbamid, anderen antineoplastischen Arzneimitteln oder Strahlentherapie berichtet wurden. Diese Nebenwirkungen schließen Knochenmarkdepression, gastrointestinale Irritationen und Mukositis ein. Eine Exazerbation von durch vorhergehende oder gleichzeitige Strahlentherapie verursachten Erythemen kann auftreten.

Nahezu alle Patienten, die eine Behandlung mit Hydroxycarbamid HEXAL in Kombination mit einer Strahlentherapie erhalten, entwickeln eine Leukopenie. Im Zusammenhang mit einer ausgeprägten Leukopenie sind Thrombozytenwerte von unter 100.000/mm³ aufgetreten.

In-vitro-Studien haben die Fähigkeit von Hydroxycarbamid gezeigt, die Zytotoxizität von Cytarabin und Fluoropyrimidinen zu verstärken. Es ist unklar, ob diese Wechselwirkung klinisch zu kooperativer Toxizität führt oder eine Dosisanpassung fordert.

Bei Kombination von Hydroxycarbamid mit antiretroviralen Substanzen (Nukleosidanaloga) sind Pankreatitis und Leberschäden, teilweise mit tödlichem Ausgang, sowie schwere periphere Neuropathien berichtet worden. Eine Kombination

von Hydroxycarbamid HEXAL mit Nukleosidanaloga wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).

Bei gleichzeitiger Anwendung von Hydroxycarbamid HEXAL mit Lebendimpfstoffen ist das Risiko einer tödlichen systemischen Impfreaktion erhöht, da die normalen Immunabwehrmechanismen und die Immunantwort mit Antikörpern durch Hydroxycarbamid HEXAL vermindert bzw. unterdrückt sein können.

Die gleichzeitige Anwendung von Hydroxycarbamid HEXAL mit Lebendimpfstoffen bei immunsupprimierten Patienten kann zu schweren Infektionen führen. Die Anwendung von Lebendimpfstoffen sollte vermieden und erforderlichenfalls der Rat eines Spezialisten eingeholt werden.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Fertilität
Bei Männern wurde das Auftreten von Azoospermie und Oligospermie, das manchmal reversibel sein kann, beobachtet. Daher sollten männliche Patienten aufgrund des Risikos einer irreversiblen Infertilität vor Beginn der Behandlung über die Möglichkeit einer Samenkonservierung informiert werden. Männliche Patienten müssen während und mindestens 6 Monate nach Behandlung eine zuverlässige Empfängnisverhütung anwenden.

Schwangerschaft

Hydroxycarbamid ist genotoxisch. Studien mit Hydroxycarbamid in verschiedenen Tiermodellen haben ergeben, dass Hydroxycarbamid stark teratogen ist. Hierbei wurden embryo-fetaler Tod, fetale Missbildungen der Viscera sowie des Skelettes, Wachstumsstörungen und funktionelle Defekte beobachtet (siehe auch Abschnitt 5.3).

Hydroxycarbamid kann erbgutschädigend wirken, daher wird auch bei Kinderwunsch nach einer Therapie mit Hydroxycarbamid vorab eine genetische Beratung empfohlen.

Hydroxycarbamid HEXAL darf während der Schwangerschaft nicht angewendet werden. Bei vitaler Indikation zur Behandlung einer schwangeren Patientin muss eine medizinische Beratung über das mit der Behandlung verbundene Risiko von schädigenden Wirkungen auf das Kind erfolgen.

Frauen dürfen während der Behandlung mit Hydroxycarbamid HEXAL nicht schwanger werden. Geeignete Verhütungsmaßnahmen sind zu ergreifen, wenn ein Partner mit Hydroxycarbamid HEXAL behandelt wird (siehe Abschnitt 4.4).

Tritt während der Behandlung mit Hydroxycarbamid HEXAL eine Schwangerschaft ein, so ist wegen der potenziellen Schädigung des Fetus die Möglichkeit einer genetischen Beratung zu nutzen.

Stillzeit

Da Hydroxycarbamid in die Muttermilch gelangt, ist die Anwendung von Hydroxycarbamid HEXAL aufgrund der potenziellen Schäden für das Kind in der Stillzeit kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Ist eine Behandlung mit Hydroxycarbamid HEXAL in der Stillzeit notwendig, muss abgestellt werden.

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

Das Reaktionsvermögen des Patienten kann während der Behandlung mit Hydroxycarbamid HEXAL beeinträchtigt sein. Dieses sollte dem Patienten in Situationen bewusst sein, in denen 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.

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeitsangaben zugrunde gelegt:

Sehr häufig	(≥ 1/10)
Häufig	(≥ 1/100 bis < 1/10)
Gelegentlich	(≥ 1/1.000 bis < 1/100)
Selten	(≥ 1/10.000 bis < 1/1.000)
Sehr selten	(< 1/10.000)
Nicht bekannt	(Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Infektionen und parasitäre Erkrankungen

Selten: Gangrän

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Sehr häufig: Knochenmarkdepression, Leukopenie, Thrombozytopenie, Megaloblastose, Anämie, verminderte Zahl an CD4-Lymphozyten

Psychiatrische Erkrankungen

Häufig: Desorientiertheit, Halluzinationen

Erkrankungen des Nervensystems

Häufig: neurologische Störungen (z. B. Kopfschmerzen, Schwindel und Krämpfe), periphere Neuropathien¹

Hohe Dosen können eine mäßige Schläfrigkeit verursachen.



Erkrankungen des Urogenitaltrakts

Sehr häufig: Dysurie, eingeschränkte Nierenfunktion; vorübergehende tubuläre Nierenfunktionsstörungen, die mit einer Erhöhung der Harnsäure, des Harnstoffs und des Kreatinins im Serum einhergehen

Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse

Sehr häufig: Azoospermie, Oligospermie

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

Häufig: akute Lungenreaktionen, bestehend aus diffusen Lungeninfiltraten und Atemnot, Fibrose, allergische Alveolitis
Nicht bekannt: Interstitielle Lungenerkrankung

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Sehr häufig: Diarrhö, Verstopfung, Pankreatitis¹, Mukositis, Stomatitis, Dyspepsie, starke gastrointestinale Beschwerden (Übelkeit, Erbrechen, Anorexie)²

Leber- und Gallenerkrankungen

Häufig: Erhöhung der Leberenzyme und von Bilirubin, Hepatotoxizität¹, Cholestase, Hepatitis

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Selten: Tumorlyse-Syndrom

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Sehr häufig: ³makulopapulöser Ausschlag, Gesichts-Erythem, acrales Erythem, Alopezie; kutane Vaskulitis⁴, Dermatomyositis-ähnliche Hautveränderungen, Hyperpigmentierung von Haut und Nägeln, Haut- und Nagelatrophie, Unterschenkelulzera, Pruritus, aktinische Keratose, violette Papeln, Desquamation; Abschälung der Haut, Hauttumoren

Häufig: Hautkrebs

Sehr selten: systemischer und kutaner Lupus erythematodes

Nicht bekannt: Nagelpigmentierung

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Sehr häufig: Arzneimittelfieber⁵, Schüttelfrost, Unwohlsein, Überempfindlichkeitsreaktionen, Asthenie

¹ Pankreatitis und Hepatotoxizität, auch mit tödlichem Ausgang, wurden bei HIV-infizierten Patienten berichtet, die Hydroxycarbamid in Kombination mit antiretroviralen Substanzen, insbesondere Didanosin und Stavudin, erhielten.
² Diese gastrointestinales Nebenwirkungen, die durch eine kombinierte Hydroxycarbamid- und Strahlentherapie verursacht werden können, sind gewöhnlich durch vorübergehendes Absetzen der

Hydroxycarbamid-Gabe kontrollierbar.

³ Erytheme, Atrophie von Haut- und Nägeln, Desquamation, violette Papeln, Alopezie, Dermatomyositis-ähnliche Hautveränderungen, aktinische Keratose, Hautkrebs, Unterschenkelulzera, Pruritus und Hyperpigmentierung von Haut und Nägeln wurden nach mehrjähriger Erhaltungstherapie mit täglicher Einnahme von Hydroxycarbamid beobachtet.

⁴ Bei Patienten mit myeloproliferativen Erkrankungen, wie Polycythämia vera und Thrombozythämie, sind während der Behandlung mit Hydroxycarbamid durch Vaskulitiden verursachte Ulzera und Gangräne aufgetreten, insbesondere bei vorangegangener oder gleichzeitiger Interferon-Therapie (siehe auch Abschnitt 4.4).

⁵ Über einige Fälle von hohem Fieber (> 39 °C) bei gleichzeitigem Auftreten von gastrointestinales, pulmonalen, muskuloskeletalen, hepatobiliären, dermatologischen oder kardiovaskulären Manifestationen, die eine Hospitalisierung erforderten, wurde berichtet. Diese Symptome traten typischerweise innerhalb von 6 Wochen nach Therapiebeginn auf und verschwanden unmittelbar nach Abbruch der Hydroxycarbamid-Therapie. Nach Wiederaufnahme der Therapie trat das Fieber innerhalb von 24 Stunden erneut auf.

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 dem

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte

Abt. Pharmakovigilanz

Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3

D-53175 Bonn

Website: www.bfarm.de

anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Akute mukokutane Toxizität wurde bei Patienten berichtet, die Hydroxycarbamid in einer um ein Mehrfaches höheren als der empfohlenen Dosierung erhielten. Wundsein, violette Erytheme, Ödeme an Handflächen und Fußsohlen gefolgt von Desquamation, starke allgemeine Hyperpigmentierung der Haut und Stomatitis wurden ebenfalls beobachtet.

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

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antineoplastische Mittel und immunmodulierende Mittel/andere antineoplastische Mittel
ATC-Code: L01XX05

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 normalerweise durch erhöhte Ribonukleotidreduktase-Spiegel als Folge einer Genamplifizierung verursacht.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Informationen zur Pharmakokinetik sind begrenzt. Hydroxycarbamid wird gut resorbiert und die orale Bioverfügbarkeit ist vollständig. Nach oraler Verabreichung werden innerhalb von etwa 0,5-2 Stunden maximale Plasma-Konzentrationen erreicht. Hydroxycarbamid wird teilweise über die Nieren ausgeschieden. Der Beitrag dieses Ausscheidungswegs an der Gesamtausscheidung von Hydroxycarbamid ist unklar, da die Anteile der gegebenen Dosis, die im Urin wiedergefunden wurden, von 9-95 % reichten. Die Metabolisierung von Hydroxycarbamid im Menschen wurde nicht gründlich untersucht.

Hydroxycarbamid durchdringt die Blut-Hirn-Schranke.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

In präklinischen Toxizitätsstudien waren die häufigsten Auswirkungen Knochenmarkdepression, Lymphoidatrophie und degenerative Veränderungen des Epithels von Dünndarm und Dickdarm. Das mögliche Risiko von ähnlichen Effekten beim Menschen muss berücksichtigt werden.

Hydroxycarbamid ist in einem breiten Spektrum von Testsystemen eindeutig genotoxisch.

Hydroxycarbamid zeigte in herkömmlichen Testsystemen genotoxische Eigenschaften.

Hydroxycarbamid ist plazentagängig und hat sich in einer Vielzahl von Tiermodellen in 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 Sternbrae, fehlenden Lendenwirbeln.

Die Teratogenität von Hydroxycarbamid wurde bei vielen Tierarten, darunter Ratte, Maus und Kaninchen, nachgewiesen. Die



große Vielfalt teratogener Effekte beinhalten den Tod einer großen Anzahl Embryos, deformierte Extremitäten, neurale Defekte und Verhaltensstörungen. Außerdem beeinflusste Hydroxycarbamid bei wiederholter Gabe die Spermatogenese und die Motilität der Spermien von Mäusen.

Die Embryotoxizität war durch geringere Lebensfähigkeit der Föten, 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.

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 Liste der sonstigen Bestandteile

Kapselinhalt

- Citronensäure
- Dinatriumhydrogenphosphat
- Magnesiumstearat (Ph.Eur.) [pflanzlich]

Kapselhülle

- Gelatine
- Titandioxid (E 171)
- Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (E 172)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 30 °C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Die Kapseln sind in PVC/PVDC/Aluminium Blistern verpackt, die in einen Umkarton eingelegt sind.

Packungen mit 20, 25, 50, 100 und 120 Kapseln

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

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

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

Hexal AG
 Industriestraße 25
 83607 Holzkirchen
 Telefon: (08024) 908-0
 Telefax: (08024) 908-1290
 E-Mail: medwiss@hexal.com

8. ZULASSUNGSNUMMER

71991.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
 26. April 2010

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:
 20. März 2018

10. STAND DER INFORMATION

Oktober 2018

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig