FACHINFORMATION/
ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Hydroxycarbamid Hikma 500 mg Hartkapseln

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Hartkapsel enthält 500 mg Hydroxycarbamid.
Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: jede Kapsel enthält 41 mg Lactose.
Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Kapsel, d.h. es ist nahezu „natriumfrei".
Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Hartkapsel
Hartkapseln der Größe 0, undurchsichtige rosa Kapsel mit undurchsichtiger hellgrüner Kappe, schwarz bedruckt mit dem Logo „HH3", enthält ein weißes homogenes Pulver.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Hydroxycarbamid Hikma wird angewendet zur Behandlung von Patienten mit:
- chronischer myeloischer Leukämie (CML) in der chronischen oder akzelerierten Phase
- essentieller Thrombozythämie oder Polycythämia vera mit hohem Risiko für thromboembolische Komplikationen.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Hydroxycarbamid Behandlung sollte nur von erfahrenen Onkologen oder Hämatologen durchgeführt und beaufsichtigt werden. Die Dosierung basiert auf dem tatsächlichen oder dem Idealgewicht des Patienten, je nachdem welches niedriger ist. Während der Behandlung sollte das Blutbild wiederholt kontrolliert werden.

Dosierung

Erwachsene:
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 x 10^9/l sinkt. Die Dosis wird dann individuell angepasst, um die Anzahl der Leukozyten bei 5-10 x 10^9/l zu halten. Die Hydroxycarbamid-Dosis sollte reduziert werden, wenn die Anzahl der Leukozyten unter 5 x 10^9/l fällt und erhöht werden, wenn eine Leukozytenanzahl von >10 x 10^9/l beobachtet wird.

Wenn die Anzahl der Leukozyten unter 2,5 x 10^9/l oder die Anzahl der Thrombozyten unter 100 x 10^9/l sinkt, sollte die Therapie unterbrochen werden, bis sich die Werte deutlich normalisiert haben. In diesen Fällen sollten die Leukozytenzahl und die Thrombozytenzahl alle 3 Tage erneut bestimmt werden.

Eine angemessene Testzeit, um die antineoplastische Wirksamkeit von Hydroxycarbamid zu bestimmen, beträgt sechs Wochen. Bei einem signifikanten klinischen Ansprechen kann die Therapie unbegrenzt

fortgesetzt werden, vorausgesetzt der Patient ist unter hinreichender Beobachtung und zeigt keine ungewöhnlichen oder schweren Reaktionen.

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 x 10^9/l zu halten, ohne dabei die Anzahl der Leukozyten unter 4 x 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 x 10^9/l zu halten. Bei den meisten Patienten kann dies mit einer kontinuierlich eingenommenen Dosis von durchschnittlich 500 bis 1000 mg pro Tag erzielt werden.

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

Kinder und Jugendliche
Da diese Erkrankungen bei Kindern nur selten vorkommen, liegen keine Daten zur Sicherheit und Wirksamkeit bei Kindern vor.

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

Nierenfunktionsstörung
Da Hydroxycarbamid zu einem großen Teil renal ausgeschieden wird sollte eine Dosisreduzierung bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen in Betracht gezogen werden. Bei Patienten mit einer Kreatinin Clearance ≤60 ml/min sollte die initiale Hydroxycarbamid Dosis um 50% reduziert werden. Die Blutparameter dieser Patienten sollten engmaschig überwacht werden (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

Leberfunktionsstörung
Für Patienten mit Leberfunktionsstörungen gibt es keine Erfahrungswerte zu spezifischen Dosisanpassungen. Eine regelmäßige Überwachung der Blutparameter wird empfohlen.

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

Sollte der Patient es wollen, oder nicht in der Lage sein, die Kapseln im Ganzen zu schlucken, können sie geöffnet werden, der Inhalt in einem Glas Wasser aufgelöst und sofort getrunken werden. Patienten sollten angewiesen werden reichlich zu trinken. Der Inhalt der Kapseln darf nicht inhaliert werden oder in Kontakt mit der Haut oder den Schleimhäuten kommen. Verschüttetes muss sofort weggewischt werden.

4.3 Gegenanzeigen

Hydroxycarbamid Hikma ist in den folgenden Fällen kontraindiziert:
- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- ausgeprägter Leukopenie (<2,5 x 10^9 Leukozyten/l), Thrombozytopenie (<100 x 10^9 Thrombozyten/l) oder schwerer Anämie

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Die Behandlung mit Hydroxycarbamid erfordert eine regelmäßige klinische Überwachung. Der hämatologische Zustand als auch die Leber- und Nierenfunktion müssen vorher und wiederholt während der Behandlung bestimmt werden. Die Bestimmung des Hämoglobingehalts, die Anzahl der Leukozyten und die Anzahl der Thrombozyten muss mindestens einmal pro Woche während des Behandlungszyklus durchgeführt werden. Wenn die Anzahl der Leukozyten unter 2,5 x 10^9/l oder die Anzahl der

Thrombozyten unter 100 x 10^9/l sinkt, sollte die Therapie unterbrochen werden. Nach 3 Tagen sollten die Werte erneut bestimmt werden. Die Behandlung kann fortgesetzt werden, wenn die Werte sich wieder weitgehend normalisiert haben.

Die Behandlung mit Hydroxycarbamid sollte unterbrochen werden, wenn die Knochenmarksfunktion merklich geschwächt ist. Neutropenie ist im Allgemeinen das erste und am häufigsten vorkommende Zeichen einer eingeschränkten Knochenmarksfunktion. Thrombozytopenie und Anämie treten weniger häufig und selten ohne vorangehende Neutropenie auf. Eine Erholung der Myelosuppression tritt meist schnell nach Absetzen der Therapie ein. Die Hydroxycarbamidbehandlung kann dann mit einer niedrigeren Dosis wieder begonnen werden (siehe Abschnitt 4.2).

Eine vorliegende schwere Anämie muss vor Beginn der Therapie mit Hydroxycarbamid Hikma durch Transfusion korrigiert werden. Falls eine Anämie während der Therapie auftritt, sind ggf. weitere Transfusionen in Betracht zu ziehen. Die Therapie mit Hydroxycarbamid muss dabei nicht unterbrochen werden. Erythrozytenanomalien, im Sinne einer megaloblastären Erythropoese, die meist selbstlimitierend verlaufen, werden häufig am Anfang der Behandlung beobachtet. Die morphologischen Veränderungen ähneln denen bei perniziöser Anämie, sind aber nicht auf ein Vitamin B12- oder Folsäuredefizit zurückzuführen. Die Makrozytose kann jedoch das Auftreten eines Folsäuremangels maskieren, daher kann die prophylaktische Gabe von Folsäure notwendig sein. Hydroxycarbamid kann die Plasmaeisen-Clearance und Eisenverwertung durch Erythrozyten reduzieren. Es scheint jedoch die Überlebenszeit der roten Blutkörperchen nicht zu verändern.

Es wurde von Fällen einer hämolytischen Anämie bei Patienten berichtet, die aufgrund myeloproliferativer Erkrankungen mit Hydroxycarbamid behandelt wurden. Bei Patienten, die eine schwere Anämie entwickeln, sollten die Laboruntersuchungen hinsichtlich einer Hämolyse beurteilt werden. Wenn eine hämolytische Anämie diagnostiziert wird, sollte Hydroxycarbamid abgesetzt werden.

Hydroxycarbamid sollte in Patienten mit leichter bis mäßiger Nierenfunktionsstörung mit Vorsicht angewendet werden, da keine Daten vorhanden sind. Dies gilt auch für Patienten mit leichter bis mäßiger Leberfunktionsstörung (siehe Abschnitt 4.2).

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

Die Entwicklung einer Hyperurikämie und u.U. die Entwicklung einer Gichtsymptomatik bzw. im schlimmsten Fall einer hyperurikämischen Nephropathie, sollte bei Patienten, die mit Hydroxycarbamid behandelt werden, in Betracht gezogen werden. Dies gilt besonders, wenn sie gleichzeitig andere zytotoxische Medikamente erhalten. Daher ist es wichtig die Harnsäure regelmäßig zu kontrollieren und eine hohe Flüssigkeitsaufnahme während der Behandlung zu gewährleisten.

Hydroxycarbamid ist nicht für die Behandlung in Kombination mit antiretroviralen Medikamenten bei HIV-Infektion vorgesehen, da es zu Therapieversagen und Toxizität (in manchen Fällen mit tödlichem Ausgang) in HIV-Patienten kommen kann (siehe Abschnitt 4.5).

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

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

Bei Patienten mit myeloproliferativen Erkrankungen traten während der Anwendung von Hydroxycarbamid durch Vaskulitiden verursachte Ulzera und Gangräne auf. Diese Vaskulitiden wurden zumeist bei Patienten beobachtet, die außerdem zuvor oder gleichzeitig mit Interferon therapiert wurden. Die Verteilung der Vaskulitiden und das progressive klinische Verhalten der peripheren Vaskulitiden führt zu Ulzera und Gangränen, die sich deutlich von den Hautulzera unterscheiden, die üblicherweise bei Hydroxycarbamid beschrieben wurden. Aufgrund des möglicherweise schweren Verlaufes dieser durch Vaskulitiden verursachten Ulzera bei Patienten mit myeloproliferativen Erkrankungen sollte bei Auftreten

solcher Ulzera die Therapie mit Hydroxycarbamid abgebrochen und mit einem anderen Arzneimittel fortgesetzt werden.

Hydroxycarbamid ist eindeutig in einem breiten Spektrum von Tests genotoxisch.
Hydroxycarbamid ist mutmaßlich ein speziesübergreifendes Karzinogen.
Die Überwachung von Hautveränderungen ist während der Behandlung mit Hydroxycarbamid ratsam, da in Einzelfällen über Plattenepithelkarzinome der Haut berichtet wurde.

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.

Interferenz mit Systemen zur kontinuierlichen Überwachung des Blutzuckerspiegels:
Hydroxycarbamid kann die Messergebnisse der Glucosesensoren bestimmter Systeme zur kontinuierlichen Glucoseüberwachung (CGM) fälschlicherweise erhöhen, was zu Hypoglykämie führen kann, wenn die Messergebnisse der Glucosesensoren für die Insulindosierung herangezogen werden.
Wenn CGM-Systeme gleichzeitig zu einer hydroxycarbamidhaltigen Therapie verwendet werden sollen, konsultieren Sie den verschreibenden Arzt des CGM-Systems bezüglich der Notwendigkeit, alternative Methoden zur Glucoseüberwachung in Betracht zu ziehen.

Atemwegserkrankungen:
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).

Dieses Arzneimittel enthält Lactose.
Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht anwenden.

Dieses Arzneimittel enthält Natrium.
Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Kapsel, d.h. es ist nahezu „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Spezifische Interaktionsstudien wurden mit Hydroxycarbamid nicht durchgeführt.

Die gleichzeitige Behandlung mit Hydroxycarbamid und anderen myelosuppressiven Arzneimitteln oder Strahlentherapie führt zu einem Anstieg der Knochenmarkdepression, gastrointestinale Irritationen oder Mucositis. Eine Verstärkung von Erythemen, die durch vorhergehende oder gleichzeitige Strahlentherapie verursacht werden, ist möglich.

Es sind Fälle von möglicherweise tödlicher Pankreatitis und Hepatotoxizität sowie schwerer peripherer Neuropathie bei HIV-infizierten Patienten berichtet worden, die gleichzeitig eine Therapie mit Hydroxycarbamid und antiretroviralen Substanzen wie Didanosin und Stavudin, erhalten haben. Patienten, die mit Hydroxycarbamid in Kombination mit Didanosin, Stavudin und Indinavir behandelt wurden, zeigten eine mediane Abnahme der CD4 Zellen um etwa 100/mm^3.

Die gleichzeitige Anwendung von Hydroxycarbamid und Lebendvakzinen kann die Replikation der Vakzin-Viren und/oder die Nebenwirkungen der Impfung verstärken, da die normalen Abwehrmechanismen durch die Hydroxycarbamid Behandlung unterdrückt sind. Die Impfung mit Lebendvakzinen bei Patienten, die Hydroxycarbamid einnehmen, kann zu schweren Infektionen führen. Im Allgemeinen ist die Antikörperantwort auf die Vakzine vermindert. Die Behandlung mit Hydroxycarbamid bei gleichzeitiger Immunisierung mit Lebendvakzinen sollte nur durchgeführt werden, wenn der Nutzen das Risiko klar überwiegt.

Studien haben gezeigt, dass Hydroxycarbamid mit der Analyse von bestimmten Enzymen (Urease,

Uricase, Laktatdehydrogenase), die zur Bestimmung von Harnstoff, Harnsäure und Milchsäure eingesetzt werden, interferiert und dadurch fälschlicherweise zu hohe Laborwerte dieser Enzyme bei Patienten liefert, die mit Hydroxycarbamid behandelt werden.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter / Kontrazeption bei Männern und Frauen
Frauen im gebärfähigen Alter dürfen während der Behandlung mit Hydroxycarbamid nicht schwanger werden. Sie müssen sofort ihren Arzt informieren, falls eine Schwangerschaft eintritt.
Geeignete kontrazeptive Maßnahmen sind bei Frauen im gebärfähigen Alter unbedingt zu ergreifen.
Bei einer Therapie unter Hydroxycarbamid und Kinderwunsch sollte, wenn möglich, die Therapie 3-6 Monate vor Eintritt der Schwangerschaft abgebrochen werden. Die Abschätzung des Nutzen/Risiko Verhältnisses muss auf individueller Basis durchgeführt werden und sollte das Risiko einer Hydroxycarbamid Therapie gegen einen Wechsel in ein Bluttransfusionssystem abwiegen.

Schwangerschaft:
In einer retrospektiven Analyse einer Kohorte von 123 Erwachsenen mit Hydroxycarbamid behandelten Patienten, wurden über 23 Schwangerschaften von 15 mit Hydroxycarbamid behandelten Frauen und Partnerinnen von 3 mit Hydroxycarbamid behandelten Männern berichtet. Bei den meisten (61%) verlief die Schwangerschaft im Hinblick auf Dauer und Geburt normal. In den anderen Fällen, bei denen die Entwicklung bekannt war, wurde die Schwangerschaft entweder auf eigenen Wunsch oder auf ärztlichen Rat abgebrochen. Daher geben die Daten zu einer begrenzen Zahl von exponierten Schwangeren keinen Hinweis auf unerwünschte Wirkungen auf die Schwangerschaft oder auf die Gesundheit des Feten/Neugeborenen. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Patienten, die mit Hydroxycarbamid behandelt werden, sollten auf das mögliche Risiko für den Feten hingewiesen werden. In Anbetracht der begrenzt vorliegenden Datenmenge ist im Falle der Einnahme von Hydroxycarbamid bei schwangeren Patientinnen oder schwangeren Partnern von männlichen Patienten, die mit Hydroxycarbamid behandelt werden, eine sorgfältige Beobachtung mit angemessenen klinischen, biologischen und Ultraschall-Untersuchungen in Erwägung zu ziehen.

Stillzeit:
Hydroxycarbamid wird in die Muttermilch ausgeschieden. Aufgrund der möglichen schwerwiegenden Schäden für das Kind durch Hydroxycarbamid, sollte, unter Berücksichtigung der Bedeutung des Arzneimittels für die Mutter, entschieden werden, ob abgestillt oder die Therapie mit Hydroxycarbamid Hikma unterbrochen werden soll.

Fertilität:
Die Fertilität bei Männern kann durch die Behandlung beeinträchtigt werden. Reversible Azoo und Oligospermie wurden selten beobachtet, wobei diese auch mit der Grunderkrankung zusammenhängen können. Verminderte Fertilität wurde bei männlichen Ratten beobachtet (siehe Abschnitt 5.3).

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

Das Reaktionsvermögen kann während der Behandlung mit Hydroxycarbamid Hikma 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. 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, < 1/10)
Gelegentlich (≥1/1.000, <1/100)
Selten (≥1/10.000, <1/1.000)
Sehr selten (<1/10.000)
Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

System Organ Klasse	Häufigkeit	MedDRA Term
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	selten	Gangräne
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	häufig	Hautkrebs
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	sehr häufig	Knochenmarkdepression, verminderte Zahl an CD4-Lymphozyten, Leukopenie, Thrombozytopenie, Anämie
	häufig	Megaloblastose
	nicht bekannt	hämolytische Anämie
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	sehr häufig	Anorexie
	nicht bekannt	Gewichtszunahme
Psychiatrische Erkrankungen	häufig	Halluzinationen, Desorientiertheit
Erkrankungen des Nervensystems	häufig	Krämpfe, Schwindel, periphere Neuropathie[1], Schläfrigkeit, Kopfschmerzen
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	häufig	Lungenfibrose und Ödeme, Lungeninfiltrationen, Dyspnoe
	selten	allergische Alveolitis
	nicht bekannt	interstitielle Lungenerkrankung, Pneumonitis, Alveolitis, Husten
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	sehr häufig	Pankreatitis[1], Übelkeit, Erbrechen, Diarrhö, Stomatitis, Obstipation, Mucositis, Magenbeschwerden, Dyspepsie, abdominale Schmerzen, Meläna
Leber- und Gallenerkrankungen	häufig	Lebertoxizität[1], Erhöhung der Leberenzyme, Cholestase, Hepatitis
	gelegentlich	Gelbsucht
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	sehr häufig	kutane Vaskulitis, Dermatomyositis, Alopezie, Makulopapulöser Ausschlag, Papeln, Hautablösungen, Hautatrophie, Hautulzera, Erytheme, Hyperpigmentierung, Nagelerkrankungen
	sehr selten	systemischer und kutaner Lupus erythematodes
	nicht bekannt	Porphyria cutanea tarda
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	nicht bekannt	Muskelschmerzen
Erkrankungen des Urogenitaltrakts	sehr häufig	Dysurie, Erhöhung der Harnsäure, des Harnstoffs und des Kreatinins im Blut
	nicht bekannt	Miktionsbeschwerden, Nierenversagen

Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	sehr häufig	Azoospermie, Oligospermie
	nicht bekannt	Gynäkomastie
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	sehr häufig	Pyrexie, Asthenie, Schüttelfrost, Unwohlsein
	selten	Überempfindlichkeitsreaktionen

[1]: Tödliche und nicht tödliche Pankreatitis und Hepatotoxizität sowie schwere periphere Neuropathie wurden bei HIV-infizierten Patienten berichtet, die Hydroxyharnstoff in Kombination mit antiretroviralen Mitteln, insbesondere Didanosin und Stavudin, erhielten.

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems:
Bei der Therapie mit Hydroxycarbamid kann eine Megaloblastose auftreten, die nicht auf eine Behandlung mit Folsäure oder Vitamin B12 anspricht. Knochenmarkdepression bildet sich bei Absetzen der Therapie zurück.
Hydroxycarbamid kann die Plasmaeisen-Clearance und Eisenverwertung durch Erythrozyten reduzieren. Es scheint jedoch die Überlebenszeit der roten Blutkörperchen nicht zu verändern.

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts:
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.

Erkrankungen der Haut- und des Unterhautzellgewebes:
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, Alopezie, Dermatomyositis-ähnliche Hautveränderungen, Hautkrebs, Hautulzera (insbesondere Unterschenkelulzera) und Hyperpigmentierung von Haut und Nägeln wurden in Einzelfällen nach zum Teil mehrjähriger Erhaltungstherapie mit täglicher Einnahme von Hydroxycarbamid beobachtet.

Erkrankungen des Nervensystems:
Hohe Dosen können eine mäßige Schläfrigkeit verursachen.

Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen):
Bei Patienten, die eine Langzeitbehandlung mit Hydroxycarbamid bei myeloproliferativen Krankheiten wie Polycythämia vera und Thrombozythämie erhalten, kann sich eine Sekundärleukämie entwickeln. Zurzeit ist noch unbekannt, inwieweit dies auf die zugrundeliegende Krankheit oder auf die Behandlung mit Hydroxycarbamid zurückzuführen ist.

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

4.9 Überdosierung

Die Sofortbehandlung besteht aus einer Magenspülung, gefolgt von supportiven Maßnahmen und Kontrollen des kardio-respiratorischen Systems. Auf lange Zeit ist die sorgfältige Überwachung des hämatopoetischen Systems wichtig. Gegebenenfalls kann Blut transfundiert werden.

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

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Andere antineoplastische Mittel
ATC-Code: L01XX05

Hydroxycarbamid ist eine oral wirksame antineoplatische Substanz.
Wenn auch der genaue Wirkmechanismus von Hydroxycarbamid noch unbekannt ist, scheint Hydroxycarbamid dadurch zu wirken, dass es bei der DNA-Synthese interferiert.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption
Nach oraler Gabe von 20 mg/kg Hydroxycarbamid wurde eine schnelle Resorption mit einem Plasma Peak Level von 30 mg/l nach 0,75 und 1,2 Stunden in Kindern und erwachsenen Patienten beobachtet. Die Gesamtexposition beträgt bis zu 24 Stunden nach Gabe 124 mg*h/l in Kindern und Jugendlichen und 135 mg*h/l in Erwachsenen. Hydroxycarbamid ist bei oraler Applikation 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 ist 0,57 l/kg (das entspricht etwa 72 l bei Kindern und 90 l bei Erwachsenen). Das Ausmaß der Proteinbindung von Hydroxycarbamid ist nicht bekannt.

Biotransformation
Die Biotransformationswege und die Metaboliten sind noch nicht vollständig aufgeklärt. Ein Metabolit von Hydroxycarbamid ist Harnstoff. Hydroxycarbamid in Konzentrationen von 30, 100 und 300 µM wird in vitro von Cytochrom P450 aus humanen Leberzellmikrosomen nicht metabolisiert. In Konzentrationen von 10 bis 300 µM stimuliert Hydroxycarbamid die in-vitro ATPase-Aktivität von rekombinantem humanem P-Glykoprotein (PGP) nicht, was darauf hinweist, dass Hydroxycarbamid kein PGP-Substrat ist. Daher sind bei der gleichzeitigen Anwendung von Substanzen, die Substrate von Cytochrom- P450-Enzymen oder P-Glykoprotein sind, keine Wechselwirkungen zu erwarten.

Eliminierung
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.

Die mittlere kumulative Hydroxycarbamid-Ausscheidung im Urin war 35 – 40% in Krebspatienten.

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

Niereninsuffizienz
Da die renale Ausscheidung einer der Eliminierungswege ist, sollte bei Patienten mit Niereninsuffizienz eine Reduktion der Dosierung von Hydroxycarbamid in Betracht gezogen werden. 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. 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 plazentagängig 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 Lendenwirbeln. 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

Citronensäure-Monohydrat
Dinatriumhydrogenphosphat, wasserfrei
Magnesiumstearat
Lactose-Monohydrat

Kapselhülle:
Gelatine
Erythrosin (E127)
Titandioxid (E171)
Eisen(II,III)-oxid (E172)
Patentblau V (E131)
Eisen(III)-hydroxid-oxid x H_2O (E172)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 30°C lagern.
In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Packung mit 30, 50 oder 100 Hartkapseln, PVC/Aluminium Blisterpackungen.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Alle Personen, die Hydroxycarbamid Hikma nicht einnehmen, sollten vermeiden, in direkten Kontakt mit Hydroxycarbamid zu kommen.
Um das Risiko einer Exposition zu minimieren, sollten beim Hantieren mit Kapseln, die Hydroxycarbamid enthalten, Einweg-Handschuhe getragen werden. Jeder, der Hydroxycarbamid handhabt, sollte die Hände vorher und nachher waschen. Schwangere dürfen Hydroxycarbamid Hikma nicht handhaben.

Um das Risiko einer dermalen Exposition zu minimieren, sollten beim Hantieren mit Kapseln, die Hydroxycarbamid enthalten, Einweg-Handschuhe getragen werden. Das beinhaltet jeglichen Umgang mit dem Präparat in Kliniken, Apotheken, Lagerräumen und Heimpflegestationen. Außerdem während dem Auspacken und der Inspektion, während des Transports innerhalb eines Gebäudes und während der Zubereitung und Applikation der Dosis.

Die lokalen Richtlinien für die Handhabung und Entsorgung von Zytostatika müssen beachtet werden.

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

Hikma Farmacêutica (Portugal), S.A.
Estrada do Rio da Mó n°8, 8A - 8B, Fervença
2705-906 Terrugem SNT
Portugal

Mitvertrieb:
Hikma Pharma GmbH
Lochhamer Str. 13
82152 Martinsried
Deutschland

8. ZULASSUNGSNUMMER

89658.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 20. August 2014

10. STAND DER INFORMATION

11.2024

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig