

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Hydroxyurea medac 500 mg Hartkapseln

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Eine Kapsel enthält 500 mg Hydroxycarbamid.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:

Dieses Arzneimittel enthält 25 mg Lactose-Monohydrat pro Kapsel.

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Kapsel.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Hartkapsel (Kapsel)

Weißer 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 und Art der Anwendung

Dosierung

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 wieder weitgehend normalisiert haben.

Eine angemessene Testzeit, um die antineoplastische Wirksamkeit von Hydroxyurea medac zu bestimmen, beträgt sechs Wochen. Die Therapie sollte für unbestimmte Zeit unterbrochen 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 auf unter $4 \times 10^9/l$ zu verringern.

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 kontinuierlich verabreichten Dosis von durchschnittlich 500 bis 1000 mg pro Tag erzielt werden.

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

Kinder und Jugendliche

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

Ältere

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

Leber- und/oder Nierenfunktionsstörung

Es liegen keine Daten vor. Für Patienten mit Leber- und/oder Nierenfunktionsstörung kann keine Dosierungsempfehlung gegeben werden (siehe Abschnitt 4.4).

Art der Anwendung

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

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile. Die Behandlung sollte abgebrochen werden, wenn eine Überempfindlichkeit gegenüber Hydroxyurea medac auftritt.
- Schwere Knochenmarkdepression, Leukopenie ($< 2,5 \times 10^9$ Leukozyten/l), Thrombozytopenie ($< 100 \times 10^9$ Thrombozyten/l) oder schwere Anämie.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Hämatologische Toxizität

Hydroxycarbamid kann Knochenmarkdepression verursachen, mit Leukopenie als erstem und am häufigsten vorkommenden Zeichen. Thrombozytopenie und Anämie treten weniger häufig und selten ohne vorangehende Leukopenie auf. Ein Differentialblutbild, das den Hämoglobingehalt, die Leukozytendifferenzierung und die Anzahl der Thrombozyten bestimmt, sollte regelmäßig durchgeführt werden, auch nachdem auf die individuell optimale Dosis eingestellt wurde. Das Kontroll-Intervall 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 weitgehend normalisiert haben (siehe Abschnitt 4.2).

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 mit Hydroxycarbamid beobachtet. Die morphologische Veränderung ähnelt der perniziösen Anämie, ist aber nicht auf ein Vitamin-B12- oder Folsäuredefizit zurückzuführen. 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.

Überwachung während der Therapie

Während der Therapie mit Hydroxyurea medac sollten die Blutwerte sowie die Leber- und Nierenfunktion engmaschig 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.

Sekundärleukämie

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 dieses auf die zugrundeliegende Krankheit, oder auf die Behandlung mit Hydroxycarbamid zurückzuführen ist.

Hautkrebs

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.

Unterschenkelulzera

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

Vaskulitische Toxizität

Kutane vaskulitische Toxizität einschließlich vaskulitischer Ulzerationen und Gangrän sind bei Patienten mit myeloproliferativen Erkrankungen während der Therapie mit Hydroxycarbamid aufgetreten. Die Gefahr von vaskulitischen Toxizitäten ist bei Patienten erhöht, die zuvor oder gleichzeitig mit Interferon behandelt wurden bzw. werden. Aufgrund des möglicherweise schwerwiegenden klinischen Ausgangs bei kutanen vaskulitischen Ulzera, die bei Patienten mit myeloproliferativer Erkrankung berichtet wurden, sollte Hydroxycarbamid abgesetzt werden, wenn kutane vaskulitische Ulzerationen auftreten und eine Behandlung mit anderen zytoreduktiv wirkenden Arzneimitteln wie angegeben begonnen werden.

Interstitielle Lungenerkrankung

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).

Harnsäureanstieg im Serum

Die Möglichkeit eines Harnsäureanstiegs im Serum, der zur Entwicklung einer Gicht oder schlimmstenfalls zu Harnsäure-Nephropathie führen kann, ist bei Patienten zu berücksichtigen, die mit Hydroxycarbamid behandelt werden, insbesondere wenn es mit anderen zytotoxischen Mitteln angewendet wird. Daher ist es wichtig, die Harnsäurespiegel regelmäßig zu kontrollieren. Die Patienten sollten dazu angehalten werden, reichlich zu trinken.

Interferenz mit Labortests

Eine veröffentlichte Studie zeigte erhöhte Laborwerte für Harnstoff, Harnsäure (5 – 9 %) und Milchsäure (6 – 11 %), die anhand enzymatischer In-vitro-Assays gemessen wurden, bei gleichzeitigem Bestehen von Hydroxycarbamid (0,1 – 1 mM), was auf eine analytische Interferenz hinweist. Die klinische Relevanz dieser Ergebnisse ist unbekannt.

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.

Reverse-Transkriptase-Inhibitoren

Bei Kombination von Hydroxycarbamid mit nukleosidischen Reverse Transkriptase-Inhibitoren (NRTI) kann das Risiko für das Auftreten von Nebenwirkungen durch NRTI erhöht sein. Siehe auch Abschnitt 4.5.

Fertilität

Hydroxycarbamid kann genotoxisch sein. Daher sollten Frauen im gebärfähigen Alter während der Behandlung mit Hydroxycarbamid und nach Abschluss der Behandlung 6 Monate lang wirksame kontrazeptive Maßnahmen anwenden. Männern, die in Behandlung sind, wird empfohlen, sichere kontrazeptive Maßnahmen während und bis 3 Monate nach der Behandlung anzuwenden. 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 ist größer als die möglichen Risiken (siehe Abschnitt 4.6).

Lactose

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

Impfungen

Die gleichzeitige Anwendung von Hydroxyurea medac mit einem Lebendimpfstoff kann die Replikation des Impfvirus verstärken und/oder einige Nebenwirkungen des Impfvirus verstärken, da der natürliche Abwehrmechanismus durch Hydroxycarbamid unterdrückt werden kann. Eine Impfung mit Lebendimpfstoff bei einem Patienten, der Hydroxyurea medac nimmt, kann zu einer schweren

Infektion führen. Die Immunantwort des Patienten auf den Impfstoff kann vermindert sein. Die Verwendung von Lebendimpfstoff sollte während der Behandlung und für mindestens sechs Monate nach Beendigung der Behandlung vermieden und der Rat eines Spezialisten eingeholt werden (siehe Abschnitt 4.5).

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Hydroxycarbamid sollte bei Patienten, die eine begleitende Strahlentherapie oder eine Behandlung mit antineoplastischen Arzneimitteln erhalten haben oder eine solche Behandlung erhalten, mit Vorsicht angewendet werden. In diesen Fällen ist das Risiko der Patienten für eine Knochenmarkdepression, gastrointestinale Irritationen und Mukositis erhöht (schwerwiegender, häufiger). Zudem ist eine Verstärkung von Erythemen möglich, deren Ursache eine vorhergehende oder gleichzeitige Strahlentherapie ist.

In-vitro-Studien haben gezeigt, dass Hydroxycarbamid die Zytotoxizität sowohl von Ara-C als auch von Fluoropyrimidinen verstärkt.

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. Bei Patienten, die im Rahmen der Studie ACTG 5025 mit Hydroxycarbamid in Kombination mit Didanosin, Stavudin und Indinavir behandelt wurden, zeigte sich eine mediane Verminderung der CD4-Zellen von ungefähr 100/mm³. Hydroxycarbamid kann die möglichen Nebenwirkungen von Reverse Transkriptase-Inhibitoren, wie Hepatotoxizität, Pankreatitis und periphere Neuropathie, verstärken (siehe Abschnitt 4.8).

Impfungen

Bei der gleichzeitigen Anwendung von Lebendimpfstoff besteht ein erhöhtes Risiko für schwere oder tödliche Infektionen. Die Verwendung von Lebendimpfstoffen wird bei immunsupprimierten Patienten nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Verhütung bei Männern und Frauen

Aufgrund des genotoxischen Potenzials von Hydroxycarbamid (siehe Abschnitt 5.3) sollten Frauen im gebärfähigen Alter während der Behandlung mit Hydroxycarbamid und nach Abschluss der Behandlung 6 Monate lang wirksame kontrazeptive Maßnahmen anwenden. Männern wird empfohlen, während ihrer Behandlung mit Hydroxycarbamid und nach Abschluss der Behandlung 3 Monate lang wirksame kontrazeptive Maßnahmen anzuwenden und kein Kind zu zeugen.

Schwangerschaft

Hydroxycarbamid könnte stark mutagen wirken. Tierexperimentelle Studien mit Hydroxycarbamid wiesen auf ein häufigeres Vorkommen von kongenitalen Missbildungen hin (siehe Abschnitt 5.3) hin. Hydroxyurea medac sollte während der Schwangerschaft nicht angewendet werden, es sei denn, dass eine Behandlung mit Hydroxycarbamid aufgrund des klinischen Zustandes der Frau erforderlich ist. Sollte trotzdem eine Schwangerschaft während der Behandlung auftreten, sollte die Möglichkeit einer genetischen Beratung genutzt werden. Hydroxycarbamid passiert die Plazenta.

Stillzeit

Hydroxycarbamid wird in die Muttermilch ausgeschieden. Aufgrund der Möglichkeit Hydroxycarbamid-bedingter schwerer Nebenwirkungen beim Säugling muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen zu unterbrechen ist oder ob die Behandlung mit Hydroxyurea medac zu unterbrechen ist. Dabei soll der Nutzen des Arzneimittels für die Frau berücksichtigt werden.

Fertilität

Hydroxycarbamid kann genotoxisch sein, daher ist eine genetische Beratung ratsam, falls eine Patientin nach Beendigung einer Therapie mit Hydroxycarbamid Kinder bekommen möchte. Männer sollten vor Behandlungsbeginn über die Möglichkeit der Spermakonservierung aufgeklärt werden. Die Fertilität von Männern kann durch die Behandlung beeinträchtigt werden. Reversible Oligo- und Azoospermie werden sehr häufig beobachtet.

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

Das Reaktionsvermögen kann während der Behandlung mit Hydroxyurea medac beeinträchtigt sein. Dieses sollte dem Patienten in Situationen bewusst sein, in denen erhöhte Aufmerksamkeit erforderlich ist, z. B. beim Lenken eines Fahrzeugs 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 den Häufigkeitsangaben zu den Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt: Sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), sehr selten ($< 1/10.000$), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Selten Gangrän
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	Häufig Hautkrebs (Plattenepithelkarzinom, Basalzellkarzinom)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Sehr häufig Knochenmarkdepression, CD4-Lymphozyten vermindert, Leukozytopenie, Anämie, Thrombozytopenie Häufig Megaloblastose Nicht bekannt Hämolytische Anämie
Erkrankungen des Immunsystems	Selten Überempfindlichkeitsreaktionen

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	<p>Sehr häufig Anorexie</p> <p>Selten Tumorlysesyndrom</p> <p>Nicht bekannt Hyperkaliämie</p>
Psychiatrische Erkrankungen	<p>Häufig Halluzinationen, Desorientiertheit</p>
Erkrankungen des Nervensystems	<p>Häufig Periphere Neuropathie¹, Somnolenz, neurologische Störungen, die Kopfschmerzen, Schwindel und Krämpfe beinhalten</p>
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	<p>Häufig Lungenfibrose, Lungenödem, akute Lungenreaktionen, bestehend aus diffusen Lungeninfiltrationen, Fieber und Atemnot</p> <p>Nicht bekannt Interstitielle Lungenerkrankung, Pneumonitis, Alveolitis, allergische Alveolitis, Husten</p>
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	<p>Sehr häufig Pankreatitis¹, Übelkeit, Erbrechen, Diarrhö, Obstipation, Stomatitis, Mukositis, Magenbeschwerden, Dyspepsie, Abdominalschmerzen, Meläna</p>
Leber- und Gallenerkrankungen	<p>Häufig Hepatotoxizität¹, Erhöhung der Leberenzyme, Cholestase, Hepatitis</p> <p>Gelegentlich Erhöhung des Bilirubins im Blut</p>
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	<p>Sehr häufig Hautulzera (insbesondere Unterschenkelulzera), kutane Vaskulitis, Pruritus, violette Papeln, Dermatomyositis-ähnliche Hautveränderungen, Alopezie, makulopapulöser Ausschlag, Hautabschuppung, Hautatrophie, Erythem (z. B. Gesichtse-rythem, akrales Erythem), Hyperpigmentierung der Haut, Nagelerkrankung (z. B. Hyperpigmentierung der Nägel, Nagelatrophie)</p> <p>Gelegentlich Aktinische Keratose</p> <p>Sehr selten Systemischer und kutaner Lupus erythematoses</p> <p>Nicht bekannt Trockene Haut</p>

Erkrankungen der Nieren und Harnwege	<p>Sehr häufig Dysurie, vorübergehende tubuläre Nierenfunktionsstörungen, die mit einer Erhöhung der Harnsäure, des Harnstoffs und des Kreatinins im Blut einhergehen</p> <p>Sehr selten Eingeschränkte Nierenfunktion</p>
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	<p>Sehr häufig Azoospermie, Oligospermie</p>
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	<p>Sehr häufig Arzneimittel- Fieber, Asthenie, Schüttelfrost, Unwohlsein</p>
<p>[†]Tödlich und nicht-tödlich verlaufende Pankreatitis und Hepatotoxizität und schwere periphere Neuropathie wurden bei HIV-infizierten Patienten berichtet, die mit Hydroxycarbamid in Kombination mit antiretroviralen Wirkstoffen, insbesondere Didanosin plus Stavudin, behandelt wurden.</p>	

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.

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 Immunsystems

Überempfindlichkeitsreaktionen: Hohes Fieber (> 39 °C), das in manchen Fällen eine stationäre Behandlung erforderte, wurde begleitend zu gastrointestinalen, pulmonalen, muskuloskelettalen, hepatobiliären, dermatologischen oder kardiovaskulären Manifestationen berichtet. Das Fieber trat üblicherweise innerhalb von 6 Wochen nach Beginn der Behandlung auf und ging nach Absetzen von Hydroxycarbamid rasch wieder zurück. Bei erneuter Gabe trat das Fieber innerhalb von 24 Stunden erneut auf.

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Im Rahmen der Anwendungsbeobachtungen nach Markteinführung wurden Fälle von Hyponatriämie beobachtet.

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, Hautabschuppung, violette Papeln, Alopezie, Dermatomyositis-ähnliche Hautveränderungen, aktinische Keratose, Hautulzera (insbesondere Unterschenkelulzera), kutane Vaskulitis, Pruritus, Hyperpigmentierung von Haut und Nägeln und trockene Haut wurden nach zum Teil mehrjähriger Erhaltungstherapie mit täglicher Einnahme von Hydroxycarbamid beobachtet.

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

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen

Traisengasse 5

1200 WIEN

ÖSTERREICH

Fax: + 43 (0) 50 555 36207

Website: <http://www.basg.gv.at/>

anzuzeigen.

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 in 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: L01XX05

Wirkmechanismus

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.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Informationen über die pharmakokinetischen Eigenschaften sind begrenzt. Hydroxycarbamid wird gut resorbiert und ist bei oraler Applikation vollständig bioverfügbar. Nach oraler Gabe werden innerhalb von 0,5 bis 2 Stunden maximale Plasma-Konzentrationen erreicht.

Verteilung

Hydroxycarbamid durchdringt die Blut-Hirn-Schranke.

Biotransformation

Die Metabolisierung von Hydroxycarbamid im Menschen wurde nicht genau untersucht.

Elimination

Hydroxycarbamid wird teilweise renal 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 – 95 % reichten

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Toxizität nach wiederholter Gabe

Knochenmarkschädigungen, lymphoide Atrophie in der Milz und degenerative Veränderungen im Epithel des Dünn- und Dickdarms 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 nachgewiesen, darunter Ratte, Maus und Kaninchen. Die große Vielfalt teratogener Effekte beinhaltete 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.

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, zeigt kein karzinogenes Potential von Hydroxycarbamid.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Kapselinhalt: Calciumcitrat, Dinatriumcitrat, Magnesiumstearat, Lactose-Monohydrat
Kapselhülle: Titandioxid (E 171), Gelatine

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

4 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Die Kapseln sind in Blistern aus Al und PVC/PVDV, mit Titandioxid eingefärbt, verpackt.

Erhältliche Packungsgrößen: 50 und 100 Kapseln.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

medac
Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH
Theaterstraße 6
22880 Wedel
Deutschland

8. ZULASSUNGSNUMMER

1-24090

9. DATUM DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 21. Mai 2001

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 01. Oktober 2009

10. STAND DER INFORMATION

10.2024

VERSCHREIBUNGSPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

NR, apothekenpflichtig