

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Xromi 100 mg/ml Lösung zum Einnehmen

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Ein ml Lösung enthält 100 mg Hydroxycarbamid.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung

Ein ml Lösung enthält 0,5 mg Methyl-4-hydroxybenzoat (Ph. Eur.).

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile finden Sie unter Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Lösung zum Einnehmen.

Klare, farblose bis hellgelbe viskose Flüssigkeit

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Xromi ist zur Prävention vaso-okklusiver Komplikationen (Gefäßverschlüsse) infolge von Sichelzellanämie bei Patienten im Alter ab 9 Monaten indiziert.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Hydroxycarbamid-Behandlung muss von einem Arzt oder dem medizinischen Fachpersonal überwacht werden, die über Erfahrung in der Behandlung von Patienten mit Sichelzellanämie verfügen.

Dosierung

Die Dosierung wird anhand des Körpergewichts (kg) des Patienten berechnet.

Die übliche Anfangsdosis von Hydroxycarbamid beträgt 15 mg/kg/Tag und die übliche Erhaltungsdosis beträgt 20–25 mg/kg/Tag. Die Höchstdosis beträgt 35 mg/kg/Tag. In den ersten 2 Monaten nach der Einleitung der Behandlung muss einmal pro Monat ein großes Blutbild mit Differenzialblutbild der Leukozyten und Retikulozytenzahl angefertigt werden.

Als Ziel sollte eine absolute Neutrophilenzahl von 1 500–4 000/µl und die Beibehaltung einer Thrombozytenzahl > 80 000/µl angestrebt werden. Bei Auftreten von Neutropenie oder Thrombozytopenie muss die Hydroxycarbamid-Behandlung vorübergehend ausgesetzt und das große Blutbild mit Differenzialblutbild der Leukozyten wöchentlich angefertigt werden. Wenn das Blutbild wiederhergestellt ist, kann Hydroxycarbamid wieder mit einer Dosis von 5 mg/kg/Tag weniger als der Dosis, die vor Einsetzen von Zytopenien verabreicht wurde, angewendet werden.

Sollte eine Dosisescalation auf der Grundlage klinischer und Laborbefunde erforderlich sein, sollten folgende Schritte unternommen werden:

- Dosis muss alle 8 Wochen jeweils um 5 mg/kg/Tag erhöht werden.
- Dosiserhöhungen müssen bis zu einer Höchstdosis von 35 mg/kg/Tag fortgesetzt werden, bis eine milde Myelosuppression (absolute Neutrophilenzahl 1 500/ µl bis 4 000/ µl) erreicht ist.
- Bei Anpassung der Dosis muss mindestens alle 4 Wochen ein großes Blutbild mit

Differenzialblutbild der Leukozyten und Retikulozytenzahl angefertigt werden.

Nachdem die maximal verträgliche Dosis bestimmt wurde, sollte die Laborsicherheitsüberwachung alle 2 bis 3 Monate ein großes Blutbild mit Differenzialblutbild der Leukozyten, Retikulozyten- und Thrombozytenzahl umfassen.

Die Erythrozytenwerte (RBK), das durchschnittliche Zellvolumen (MCV) und der fetale Hämoglobinwert (HbF) sollten auf Nachweise eines konsistenten oder progressiven Laboransprechens überwacht werden. Allerdings stellt das Fehlen eines Anstiegs des MCV, HbF oder beider keine Indikation für das Absetzen der Therapie dar, wenn der Patient klinisch anspricht (z. B. verringertes Auftreten von Schmerzen oder Krankenhausaufenthalte).

Ein klinisches Ansprechen auf die Behandlung mit Hydroxycarbamid kann 3–6 Monate dauern und daher ist eine 6-monatige Studie bis zur maximal verträglichen Dosis vor der Erwägung eines Absetzens aufgrund von Behandlungsversagen notwendig (unabhängig davon, ob aufgrund von mangelnder Therapietreue oder des Nichtansprechens auf die Therapie).

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

Ältere Patienten können empfindlicher auf die myelosuppressive Wirkung von Hydroxycarbamid reagieren und möglicherweise ein geringeres Dosierungsschema erfordern.

Nierenfunktionsstörung

Da die Ausscheidung über die Nieren ein Weg der Eliminierung ist, sollte bei Patienten mit einer Nierenfunktionsstörung die Verringerung der Dosis von Hydroxycarbamid erwogen werden. Bei Patienten mit Kreatinin-Clearance (CrCl) ≤ 60 ml/min sollte die anfängliche Hydroxycarbamid-Dosis um 50 % gesenkt werden. Die engmaschige Überwachung der Blutparameter wird bei diesen Patienten empfohlen (siehe Abschnitt 4.4). Hydroxycarbamid darf nicht an Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (CrCl < 30 ml/min) verabreicht werden (siehe Abschnitte 4.3, 4.4 und 5.2).

Leberfunktionsstörung

Es liegen keine Daten vor, die spezifische Dosisanpassungen bei Patienten mit einer Leberfunktionsstörung unterstützen. Die engmaschige Überwachung der Blutparameter wird bei diesen Patienten empfohlen. Aufgrund von Sicherheitsgründen ist Hydroxycarbamid bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4.)

Kinder unter 9 Monaten

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Hydroxycarbamid bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 0 bis 9 Monaten ist bisher noch nicht erwiesen.

Art der Anwendung

Xromi ist zum Einnehmen.

Zwei Dosierspritzen (eine 3 ml und eine 10 ml) werden zur korrekten Abmessung der verschriebenen Dosis der Lösung zum Einnehmen mitgeliefert. Es wird empfohlen, dass das medizinische Fachpersonal den

Patienten oder Betreuer anweist, welche Spritze zu verwenden ist, um sicherzustellen, dass das korrekte Volumen verabreicht wird.

Die kleinere 3 ml-Spritze mit einer Skalierung von 0,5 ml bis 3 ml dient der Abmessung von Dosierungen von bis zu 3 ml. Diese Spritze sollte für Dosierungen von 3 ml oder weniger empfohlen werden (jede Abstufung von 0,1 ml enthält 10 mg Hydroxycarbamid). Die größere 10 ml-Spritze mit einer Skalierung von 1 ml bis 10 ml dient der Abmessung von Dosierungen von mehr als 3 ml. Diese Spritze sollte für Dosierungen von mehr als 3 ml empfohlen werden (jede Abstufung von 0,5 ml enthält 50 mg Hydroxycarbamid).

Bei Erwachsenen ohne Schluckbeschwerden können feste orale Formulierungen angemessener und geeigneter sein.

Xromi kann unabhängig von einer Mahlzeit zu jeder Tageszeit genommen werden, jedoch sollten die Patienten die Art der Anwendung und Tageszeit vereinheitlichen.

Um die korrekte und einheitliche Dosisfreisetzung in den Magen zu fördern, sollte nach jeder Dosis Xromi Wasser getrunken werden.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Schwere Leberfunktionsstörung (Child Pugh-Klassifikation C). Schwere Nierenfunktionsstörung (CrCl < 30 ml/min)

Myelosuppression im toxischen Bereich wie in Abschnitt 4.2 beschrieben. Stillzeit (siehe Abschnitt 4.6)

Schwangerschaft (siehe Abschnitt 4.6)
Gleichzeitige Behandlung mit antiretroviralen Arzneimitteln gegen eine HIV-Erkrankung (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5)

4.4 Besondere Warnhinweise und Vor-sichtsmaßnahmen für die Anwendung

Knochenmarksuppression

Vor und regelmäßig während der Behandlung müssen der gesamte Blutstatus, einschließlich Knochenmarkuntersuchung, falls angezeigt, sowie die Nieren- und Leberfunktion ermittelt werden. Sollte die Knochenmarkfunktion beeinträchtigt sein, sollte die Behandlung mit Hydroxycarbamid nicht eingeleitet werden.

Das große Blutbild mit Differenzialblutbild der Leukozyten, Retikulozyten- und Thrombozytenzahl sollte regelmäßig überprüft werden (siehe Abschnitt 4.2).

Hydroxycarbamid kann Knochenmarkdepression auslösen; Leukopenie ist im Allgemeinen die erste und häufigste Manifestation. Thrombozytopenie und Anämie treten seltener auf und werden nur selten ohne vorherige Leukopenie gesehen. Knochenmarkdepression ist wahrscheinlicher bei Patienten, die zuvor eine Strahlentherapie oder zytotoxische Chemotherapeutika zur Krebstherapie erhalten haben; Hydroxycarbamid sollte bei diesen Patienten mit Vorsicht angewendet werden. Die Erholung von der Myelosuppression erfolgt rasch, wenn die Hydroxycarbamidtherapie unterbrochen wird.

Die Hydroxycarbamidtherapie kann dann mit einer niedrigeren Dosis neu eingeleitet werden (siehe Abschnitt 4.2).

Eine schwere Anämie muss vor der Aufnahme der Therapie mit Hydroxycarbamid mithilfe eines Vollblutersatzes behoben werden. Sollte während der Behandlung eine Anämie auftreten, kann sie ohne Unterbrechung der Hydroxycarbamidtherapie behoben werden. Erythrozytenanomalien; eine megaloblastische selbstbeschränkende Erythropoese wird im Verlauf einer Hydroxycarbamidtherapie oft frühzeitig gesehen. Die morphologische Veränderung gleicht der perniziösen Anämie, hängt jedoch nicht mit Vitamin B₁₂- oder Folsäuremangel zusammen. Die Makrozytose kann die zufällige Entwicklung von Folsäuremangel verschleiern; die regelmäßige Bestimmung der Folsäure im Serum wird empfohlen. Hydroxycarbamid kann auch die Clearance des Plasmaeisens verzögern und die Rate der Eisennutzung von Erythrozyten verringern, es scheint jedoch nicht die Überlebenszeit der Erythrozyten zu verändern.

Sonstige

Patienten, die in der Vergangenheit eine Bestrahlungstherapie erhalten haben, können eine Exazerbation von Erythemen nach der Bestrahlung haben, wenn Hydroxycarbamid verabreicht wird.

Eingeschränkte Nieren- oder Leberfunktion

Hydroxycarbamid ist bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion vorsichtig anzuwenden. Hydroxycarbamid kann eine Hepatotoxizität verursachen und während der Behandlung sollten Leberfunktionstests durchgeführt werden.

Die Blutparameter für eine eingeschränkte Nieren- und Leberfunktion sollten engmaschig überwacht werden und bei Bedarf sollte Hydroxycarbamid abgesetzt werden. Gegebenenfalls sollte Hydroxycarbamid mit einer niedrigeren Dosis erneut eingeleitet werden.

HIV-Patienten

Hydroxycarbamid darf nicht in Kombination mit antiretroviralen Arzneimitteln gegen HIV angewendet werden und kann zum Behandlungsversagen und zu Toxizitäten (in einigen Fällen tödlich) bei HIV-Patienten führen (siehe Abschnitte 4.3 und 4.5).

Sekundäre Leukämie und Hautkrebs

Bei Patienten, die eine Langzeittherapie mit Hydroxycarbamid gegen myeloproliferative Erkrankungen wie Polyzthämie erhalten, wurde sekundäre Leukämie berichtet. Es ist nicht bekannt, ob diese leukämische Wirkung sekundär zur Hydroxycarbamid-Behandlung ist oder mit der zugrundeliegenden Erkrankung des Patienten assoziiert wird. Bei Patienten, die eine langfristige Hydroxycarbamid-Behandlung erhalten, wurde Hautkrebs berichtet. Den Patienten sollte geraten werden, ihre Haut vor Sonneneinstrahlung zu schützen. Darüber hinaus sollten Patienten während der Behandlung und nach Absetzen der Hydroxycarbamidtherapie eine Selbstinspektion der Haut durchführen und bei den routinemäßigen Nachbeobachtungsterminen auf sekundäre Malignitäten untersucht werden.

Kutane Vaskulitis-Toxizitäten

Kutane Vaskulitis-Toxizitäten, einschließlich Vaskulitis-Geschwürbildungen und Gangrän traten bei Patienten mit myeloproliferativen Erkrankungen während der Therapie mit Hydroxycarbamid auf.

Das Risiko von Vaskulitis-Toxizitäten ist bei Patienten erhöht, die zuvor oder gleichzeitig eine Interferon-Therapie erhalten. Die digitale Verteilung dieser Vaskulitis-Geschwürbildungen und das progressive klinische Verhalten der peripheren Vaskulitis-Insuffizienz, die zu einem digitalen Infarkt oder Gangrän führen, waren deutlich anders als die typischen Hautgeschwüre, die im Allgemeinen für Hydroxycarbamid beschrieben werden. Aufgrund der potentiell schwerwiegenden klinischen Outcomes von kutanen Vaskulitis-Geschwürbildungen, die bei Patienten mit einer myeloproliferativen Erkrankung gemeldet wurden, sollte Hydroxycarbamid abgesetzt werden, wenn sich kutane Vaskulitis-Geschwüre bilden.

Impfungen

Die gleichzeitige Verwendung von Hydroxycarbamid mit einem Lebendvirusimpfstoff kann die Replikation des Impfvirus potenzieren und/oder die Nebenwirkungen des Impfvirus verstärken, da die normalen Verteidigungsmechanismen von Hydroxycarbamid unterdrückt werden können. Die Impfung mit einem Lebendimpfstoff bei einem Patienten, der Hydroxycarbamid nimmt, kann zu einer schweren Infektion führen. Die Antikörperreaktion des Patienten auf Impfstoffe kann verringert sein. Die Verwendung von Lebendimpfstoffen sollte während der Behandlung und für mindestens sechs Monate nach Beendigung der Behandlung vermieden werden und eine individuelle fachliche Beratung eingeholt werden (siehe Abschnitt 4.5).

Ulcera cruris (Geschwüre am Bein)

Hydroxycarbamid ist bei Patienten mit ulcera cruris (Geschwüren am Bein) vorsichtig anzuwenden. Ulcera cruris sind eine häufig auftretende Komplikation bei Sichelzellanämie, wurde aber auch bei Patienten berichtet, die mit Hydroxycarbamid behandelt wurden.

Karzinogenität

Hydroxycarbamid ist in einem breiten Spektrum an Testsystemen eindeutig genotoxisch. Von Hydroxycarbamid wird angenommen, dass es speziesübergreifend karzinogen ist (siehe Abschnitt 5.3).

Sichere Handhabung der Lösung

Eltern und Betreuer sollten den Haut- oder Schleimhautkontakt mit Hydroxycarbamid vermeiden. Wenn die Lösung mit Haut oder Schleimhäuten in Berührung kommt, sollte die betroffene Stelle unverzüglich und gründlich mit Seife und Wasser gewaschen werden (siehe Abschnitt 6.6).

Sonstige Bestandteile

Methyl-4-hydroxybenzoat (Ph. Eur.) (E 218) kann Überempfindlichkeitsreaktionen, auch Spätreaktionen, hervorrufen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Die myelosuppressive Aktivität kann durch eine vorherige oder gleichzeitige Strahlentherapie oder zytotoxische Therapie verstärkt werden.

Die gleichzeitige Anwendung von Hydroxycarbamid und anderen Myelosuppressiva oder einer Strahlentherapie kann Knochenmarkdepression, Magen-Darm-Beschwerden oder Mukositis verstärken. Ein Erythem, das durch die Strahlentherapie verursacht wurde, kann durch Hydroxycarbamid verstärkt werden.

Patienten dürfen nicht gleichzeitig mit Hydroxycarbamid und antiretroviralen Arzneimitteln behandelt werden (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).

Tödliche und nicht tödliche Pancreatitis trat bei mit HIV infizierten Patienten während der Therapie mit Hydroxycarbamid und Didanosin mit oder ohne Stavudin auf.

Hepatotoxizität und Lebersversagen, die zum Tod führten, wurden während der Überwachung nach der Zulassung bei HIV-infizierten Patienten gemeldet, die mit Hydroxycarbamid und anderen antiretroviralen Arzneimitteln behandelt worden waren. Tödliche hepatische Ereignisse wurden am häufigsten bei Patienten gemeldet, die mit der Kombination aus Hydroxycarbamid, Didanosin und Stavudin behandelt wurden.

Periphere Neuropathie, die in einigen Fällen schwer war, wurde bei mit HIV infizierten Patienten gemeldet, die Hydroxycarbamid in Kombination mit antiretroviralen Arzneimitteln, einschließlich Didanosin mit oder ohne Stavudin erhalten hatten (siehe Abschnitt 4.4).

Patienten, die Hydroxycarbamid in Kombination mit Didanosin, Stavudin und Indinavir erhalten hatten, zeigten einen medianen Rückgang der CD4-Zellen um circa 100/mm³.

Studien ergaben, dass eine analytische Interferenz zwischen Hydroxycarbamid und den Enzymen (Urease, Uricase und Milch-Dehydrogenase) besteht, die zur Bestimmung von Harnstoff, Harnsäure und Milchsäure verwendet werden, was bei mit Hydroxycarbamid behandelten Patienten zu fälschlich erhöhten Werten dieser führt.

Impfungen

Es besteht ein erhöhtes Risiko schwerer oder tödlicher Infektionen bei der gleichzeitigen Anwendung von Lebendimpfstoffen. Bei immungeschwächten Patienten werden Lebendimpfstoffe nicht empfohlen.

Die gleichzeitige Anwendung von Hydroxycarbamid und einem Lebendvirusimpfstoff kann die Replikation des Impfvirus verstärken und/oder die Nebenwirkung des Impfvirus erhöhen, da die normalen Abwehrmechanismen durch die Hydroxycarbamidtherapie unterdrückt sein können. Die Impfung eines Patienten, der Hydroxycarbamid erhält, mit einem Lebendimpfstoff kann zu schweren Infektionen führen. Im Allgemeinen kann die Antikörper-Reaktion des Patienten auf die Impfstoffe vermindert sein. Die Behandlung mit Hydroxycarbamid und die gleichzeitige Immunisierung mit Lebendvirusimpfstoffen sollte nur durchgeführt werden, wenn der

Nutzen gegenüber den potenziellen Risiken eindeutig überwiegt (siehe Abschnitt 4.4).

Kutane Vaskulitis-Toxizitäten, einschließlich Vaskulitis-Geschwürbildungen und Gangtraten bei Patienten mit myeloproliferativen Erkrankungen während der Therapie mit Hydroxycarbamid auf.

Diese Vaskulitis-Toxizitäten wurden am häufigsten bei Patienten mit einer früheren oder gleichzeitigen Interferon-Therapie berichtet (siehe Abschnitt 4.4).

Interferenz mit Systemen zur kontinuierlichen Glukoseüberwachung

Hydroxycarbamid kann die Sensor-Glukose-Ergebnisse von bestimmten Systemen zur kontinuierlichen Glukoseüberwachung (CGM) fälschlicherweise erhöhen und zu einer Hypoglykämie führen, wenn die Sensor-Glukose-Ergebnisse als Grundlage für die Insulindosierung verwendet werden.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter/Empfängnisverhütung bei Männern und Frauen

Arzneimittel, die die DNA-Synthese beeinflussen, wie Hydroxycarbamid, können stark mutagene Wirkstoffe sein. Diese Möglichkeit muss sorgfältig erwogen werden, bevor das Arzneimittel Patientinnen oder Patienten verabreicht wird, die eine Schwangerschaft planen.

Sowohl männliche als auch weibliche Patienten müssen darauf hingewiesen werden, vor, während und nach der Behandlung mit Hydroxycarbamid geeignete kontrazeptive Maßnahmen anzuwenden.

Die empfohlene Dauer der Kontrazeption bei männlichen und weiblichen Patienten nach dem Ende der Behandlung mit Hydroxycarbamid sollte 3 bzw. 6 Monate betragen.

Schwangerschaft

Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Patienten, die Hydroxycarbamid einnehmen, sollten auf die Risiken für den Fötus hingewiesen werden.

Bisher liegen unzureichende Daten zur Anwendung von Hydroxycarbamid bei schwangeren Frauen vor.

Hydroxycarbamid kann den Fötus schädigen, wenn es einer schwangeren Frau verabreicht wird. Daher darf es nicht Patientinnen verabreicht werden, die schwanger sind.

Patientinnen, die Hydroxycarbamid einnehmen, und eine Schwangerschaft planen, sollten die Behandlung wenn möglich 3 bis 6 Monate vor der Schwangerschaft beenden. Patientinnen sollten angewiesen werden, sich unverzüglich an einen Arzt zu wenden, wenn sie eine Schwangerschaft vermuten.

Stillzeit

Hydroxycarbamid geht in die Muttermilch über. Aufgrund der möglichen schwerwiegenden Schäden für das Kind, muss während der Einnahme von Hydroxycarbamid abgestellt werden.

Fertilität

Die Fertilität von Männern kann durch die Behandlung beeinträchtigt werden. Sehr häufig wurden bei Männern reversible Oligo-

und Azoospermie beobachtet, obwohl diese Störungen auch mit der zugrundeliegenden Erkrankung zusammenhängen können. Bei männlichen Ratten wurde eine eingeschränkte Fertilität beobachtet (siehe Abschnitt 5.3). Männliche Patienten sollten vor Beginn der Therapie vom medizinischen Fachpersonal über die Möglichkeit der Spermienkonservierung (Kryokonservierung) informiert werden.

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

Hydroxycarbamid hat geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Patienten sind anzuweisen, kein Fahrzeug zu führen und keine Maschinen zu bedienen, wenn sie sich während der Einnahme von Hydroxycarbamid schwindelig fühlen.

4.8 Nebenwirkungen

Das Sicherheitsprofil von Hydroxycarbamid bei Sichelzellanämie wurde in klinischen Studien ermittelt und in Langzeitkohortenstudien mit bis zu 1935 Erwachsenen und Kindern im Alter von über 9 Monaten bestätigt.

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die Knochenmarkdepression ist die wichtigste toxische Wirkung von Hydroxycarbamid und ist dosisbezogen. Bei geringeren Dosen wurden milde, vorübergehende und

reversible Zytopenien häufig bei Sichelzellanämie-Patienten berichtet, was basierend auf der Pharmakologie von Hydroxycarbamid zu erwarten ist.

Hydroxycarbamid beeinflusst die Spermatogenese und daher werden sehr häufig Oligospermie und Azoospermie gemeldet. Andere häufig berichtete Nebenwirkungen umfassen außerdem Übelkeit, Verstopfung, Kopfschmerzen und Schwindelgefühl.

Nebenwirkungen, die die Haut und das subkutane Gewebe betreffen wie die Dunkelverfärbung der Hautnagelbetten, trockene Haut, Hautgeschwüre und Alopezie treten in der Regel nach mehreren Jahren einer langfristigen täglichen Erhaltungstherapie auf. In seltenen Fällen wurden Ulcera cruris (Geschwüre am Bein) und sehr selten systemischer Lupus erythematosus gemeldet. Es besteht auch ein erhebliches Risiko für Leukämie und bei älteren Personen für Hautkrebs, obwohl die Häufigkeit nicht bekannt ist.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die Liste ist nach Systemorganklassen, bevorzugtem MedDRA-Terminus und Häufigkeit unter Verwendung der folgenden Kategorien für die Häufigkeit geordnet: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), selten ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$), sehr selten ($< 1/10000$) und nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Siehe Tabelle 1

Table 1: Nebenwirkungen

Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkung
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	Nicht bekannt	Leukämie, Hautkrebs (bei älteren Patienten)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Sehr häufig	Knochenmarkdepression, einschließlich Neutropenie ($< 1500/\mu\text{l}$), Retikulozytopenie ($< 80000/\mu\text{l}$), Makrozytose
	Häufig	Thrombozytopenie ($< 80000/\mu\text{l}$), Anämie (Hämoglobin $< 4,5 \text{ g/dl}$)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Nicht bekannt	Gewichtszunahme, Vitamin- D-Mangel
Erkrankungen des Nervensystems	Häufig	Kopfschmerzen, Schwindel
Gefäßerkrankungen	Nicht bekannt	Blutungen
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Häufig	Übelkeit, Verstopfung
	Gelegentlich	Stomatitis, Durchfall, Erbrechen
	Nicht bekannt	Störungen des Magen-Darm-Trakts, Gastrointestinalgeschwür, schwere Hypomagnesiämie
Leber- und Gallenerkrankungen	Gelegentlich	Erhöhte Leberenzyme, Hepatotoxizität
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Häufig	Hautgeschwür, oral, Nagel- und Hauthyperpigmentierung, trockene Haut, Alopezie
	Gelegentlich	Ausschlag
	Selten	Ulcera cruris (Geschwüre am Bein)
	Sehr selten	Systemischer und kutaner Lupus erythematosus
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brust	Sehr häufig	Oligospermie, Azoospermie
	Nicht bekannt	Amenorrhö
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Nicht bekannt	Fieber

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Im Falle einer Knochenmarkdepression tritt die hämatologische Wiederherstellung normalerweise innerhalb von zwei Wochen nach Absetzen von Hydroxycarbamid ein. Es wird eine stufenweise Titration der Dosis empfohlen, um schwerwiegendere Knochenmarkdepressionen zu vermeiden (siehe Abschnitt 4.2).

Die durch Hydroxycarbamid verursachte Makrozytose ist nicht von Vitamin B₁₂ oder Folsäure abhängig. Die häufig beobachtete Anämie ist vor allem auf eine Infektion mit dem Parvovirus, eine Milz- oder Lebersequstration oder Niereninsuffizienz zurückzuführen.

Die während der Behandlung mit Hydroxycarbamid beobachtete Gewichtszunahme kann eine Folge des verbesserten Allgemeinzustands sein.

Die durch Hydroxycarbamid verursachte Oligospermie und Azoospermie sind im Allgemeinen reversibel, müssen aber berücksichtigt werden, wenn eine Vaterschaft angestrebt wird (siehe Abschnitt 5.3). Diese Störungen werden auch mit der zugrundeliegenden Erkrankung assoziiert.

Kinder und Jugendliche

Es wird erwartet, dass Häufigkeit, Art und Schweregrad der Nebenwirkungen bei Kindern ähnlich sind wie bei Erwachsenen. Daten aus einer Beobachtungsstudie (ESCORT-HU) zu Hydroxycarbamid mit einer großen Anzahl von Patienten (n = 1 906) mit Sichelzellanämie haben gezeigt, dass bei Patienten im Alter von 2 bis 10 Jahren ein erhöhtes Risiko für Neutropenie und ein geringeres Risiko für trockene Haut, Alopezie, Kopfschmerzen und Anämie bestand. Bei Patienten im Alter von 10 bis 18 Jahren bestand ein geringeres Risiko für trockene Haut, Hautgeschwüre, Alopezie, Gewichtszunahme und Anämie im Vergleich zu Erwachsenen.

Es gibt nur begrenzte Sicherheitsdaten für Kinder unter 2 Jahren. Die „BABY HUG“-Studie, eine doppelblinde, multizentrische, randomisierte, kontrollierte Phase-III-Studie an Kleinkindern im Alter von 9 bis 18 Monaten, hat eine feste mittlere Dosis Hydroxycarbamid von 20 mg/kg/Tag mit Placebo verglichen (Wang et al. 2011). Leichte bis moderate Neutropenie (absolute Neutrophilenzahl [ANC] 500–1249/ μ l) trat häufiger in der Hydroxycarbamid-Gruppe auf: 107 Mal bei 45 Teilnehmern gegenüber 34 Mal bei 18 Teilnehmern in der Placebo-Gruppe. In-terminierende oder persistierende Neutropenie führte zu neun langfristigen Dosisreduzierungen (auf 17,5 mg/kg/Tag) in der Hydroxycarbamid-Gruppe und fünf in der Placebo-Gruppe ($p = 0,20$). Bei den mit Hydroxycarbamid behandelten Kleinkindern gab es keine signifikanten Unterschiede zu den mit Placebo behandelten Kleinkindern in Bezug auf schwere Neutropenie (ANC < 500/ μ l), Thrombozytopenie (Thrombozytenzahl < 80.000/ μ l), Anämie (Hämoglobin < 7 g/dl), Retikulozytopenie (absolute Retikulozytenzahl < 80.000/ μ l) oder anomale Leberwerte (Alanin-Aminotransferase > 150 Einheiten/l oder Bilirubin > 10 mg/dl).

Die Sicherheit von Xromi wurde in einer ein-armigen, offenen, prospektiven, multizentrischen Studie zur Pharmakokinetik, Sicherheit und Wirksamkeit (HUYP-Studie) bei 32 Kindern im Alter von 9 Monaten bis 18 Jahren mit Sichelzellanämie untersucht. Die Gesamtzahl der Hydroxycarbamid-bedingten Nebenwirkungen belief sich auf 28 (8,3 %) bei 9 (28 %) Patienten. Die hämatologische Toxizität dominierte mit 21 Meldungen (75 %) von Zytopenien, gefolgt von Haut- und Unterhauterkrankungen (5 Meldungen; 18 %). In der Gruppe der Patienten im Alter von 9 Monaten bis 2 Jahren traten 19 arzneimittelbedingte Ereignisse (29,2 %) auf, d. h. ein höherer Anteil als in der Gruppe der 2- bis 6-jährigen Patienten (5 Ereignisse; 3,4 %) und in der Gruppe der 6- bis 16-jährigen Patienten (4 Ereignisse; 3,2 %). Die gemeldeten Zytopenien waren in der Regel isoliert, vorübergehend und gutartig.

Die Langzeitsicherheit von Hydroxycarbamid, das bei Kindern unter 2 Jahren eingeleitet wird, ist bisher nicht bekannt.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung des Arzneimittels ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige der Gesundheitsberufe 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

Symptome

Akute mukokutane Toxizität wurde bei Patienten gemeldet, die Hydroxycarbamid in einer Dosis erhielten, die um ein Mehrfaches höher war als die empfohlene Dosis. Es wurden Wundsein, violette Erytheme, Ödeme an Handflächen und Fußsohlen mit anschließendem Abschuppen, schwere allgemeine Hyperpigmentierung der Haut und schwere akute Stomatitis beobachtet.

Bei Patienten mit Sichelzellanämie wurde in einzelnen Fällen einer Überdosierung von Hydroxycarbamid mit dem 2- bis 10-fachen der verordneten Dosis (bis zu 8,57 mal die empfohlene Höchstdosis von 35 mg/kg/Tag) eine schwere Knochenmarksdepression gemeldet. Es wird empfohlen, nach einer Überdosierung einige Wochen lang die Blutwerte zu überwachen, da sich die Erholung verzögern kann.

Behandlung

Die sofortige Behandlung besteht aus einer Magenspülung gefolgt von unterstützenden Therapiemaßnahmen für die kardiorespiratorischen Systeme, sofern erforderlich. Patienten sollten mindestens drei Wochen lang auf Vitalzeichen, Blut- und Urinchemie, Nieren- und Leberfunktion und Vollblutbild überwacht werden. Es können längere Überwachungszeiträume erforderlich sein. Falls notwendig, sollte Blut transfundiert werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antineoplastische Mittel, andere antineoplastische Mittel, ATC-Code: L01XX05.

Wirkmechanismus

Hydroxycarbamid ist ein oral wirkendes Antineoplastikum.

Obwohl der Wirkmechanismus noch nicht eindeutig definiert wurde, scheint Hydroxycarbamid durch die Interferenz mit der DNA-Synthese zu wirken, indem es als Ribonucleotidreduktase-Hemmer agiert, ohne die Synthese der Ribonucleinsäure oder des Proteins zu beeinträchtigen.

Einer der Wirkmechanismen von Hydroxycarbamid ist die Erhöhung der HbF-Konzentrationen bei Patienten mit Sichelzellanämie. HbF beeinträchtigt die Polymerisation von HbS (Sichelzellanämie) und behindert so die sichelartige Verformung der roten Blutzellen. In allen klinischen Studien gab es nach der Anwendung von Hydroxycarbamid einen signifikanten Anstieg von HbF im Vergleich zur Baseline.

Kürzlich wurde für Hydroxycarbamid gezeigt, dass es mit der Generierung von Stickstoffmonoxid assoziiert wird, was darauf hindeutet, dass Stickstoffmonoxid die zyklische Guanosinmonophosphat-Produktion (cGMP) stimuliert, die dann eine Proteinkinase aktiviert und die Produktion von HbF erhöht. Weitere bekannte pharmakologische Wirkungen von Hydroxycarbamid, die zu den positiven Wirkungen bei Sichelzellanämie beitragen können, umfassen die Abnahme von Neutrophilen, die verbesserte Deformabilität von Sichelzellen und die veränderte Adhäsion der Erythrozyten an das Endothel.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Nachweise für die Wirksamkeit von Hydroxycarbamid bei der Verringerung vaso-okklusiver Komplikationen bei Sichelzellanämie bei Kindern im Alter ab 9 Monaten stammen aus fünf randomisierten Kontrollstudien (Charache et al 1995 [MSH-Studie]; Jain et al 2012, Ferster et al 1996; Ware et al 2015 [TWITCH], Wang et al 2011 [BABY HUG]). Des Weiteren werden die Ergebnisse dieser pivotalen Studien durch Beobachtungsstudien, die teils langfristige Nachbeobachtungen umfassen, unterstützt.

Multizentrische Studie zu Hydroxycarbamid bei Sichelzellanämie (MSH)

Die MSH-Studie war eine multizentrische, randomisierte und doppelblinde Studie, in der Hydroxycarbamid mit Placebo bei Erwachsenen mit Sichelzellanämie (nur HbSS-Genotyp) verglichen wurde, mit dem Ziel, die Häufigkeit der Schmerzkrisen zu reduzieren. Insgesamt wurden 299 Studienteilnehmer randomisiert; 152 in die Hydroxycarbamid-Gruppe und 147 in die Gruppe mit dem entsprechenden Placebo. Hydroxycarbamid wurde in einer niedrigen Dosierung eingeleitet (15 mg/kg pro Tag) und in 12-wöchigen Intervallen um 5 mg/kg pro Tag erhöht, bis eine milde Knochenmarkdepression erreicht wurde, was entweder nach Neutropenie oder Thrombozytopenie beurteilt wurde. Nachdem das Blutbild wiederhergestellt war, wurde die Behandlung erneut mit 2,5 mg/

kg pro Tag weniger als der toxischen Dosis eingeleitet.

Es gab eine statistisch signifikante Differenz zwischen der Hydroxycarbamid-Gruppe und der Placebo-Gruppe bei der durchschnittlichen jährlichen Krisenrate (alle Krisen), bei der die mittlere Differenz $-2,80$ (95 % KI $-4,74$ bis $-0,86$) ($p = 0,005$) betrug, und bei Krisen, die einen Krankenhausaufenthalt erforderten, bei denen die mittlere Differenz $-1,50$ (95 % KI $-2,58$ bis $-0,42$) betrug ($p = 0,007$).

Die Studie ergab auch eine Verlängerung der medianen Zeit von der Behandlungseinleitung bis zur ersten Schmerzkrise (2,76 Monate im Hydroxycarbamid-Arm im Vergleich zu 1,35 Monaten im Placebo-Arm ($p = 0,014$), bis zur zweiten Schmerzkrise (6,58 Monate in der Hydroxycarbamid-Gruppe im Vergleich zu 4,13 Monaten in der Placebo-Gruppe ($p < 0,0024$) und bis zur dritten Schmerzkrise (11,9 Monate in der Hydroxycarbamid-Gruppe im Vergleich zu 7,04 Monaten in der Placebo-Gruppe ($p = 0,0002$)). Auch die Raten des akuten Thoraxsyndroms gingen bei denen, die Hydroxycarbamid einnahmen, im Vergleich zu jenen, die Placebo einnahmen, zurück; RR 0,44 (95 % KI 0,28 bis 0,68) ($p < 0,001$). Ähnliche Rückgänge wurde bei Bluttransfusionsraten, einem Surrogat für lebensbedrohliche Krankheiten, gesehen. Hydroxycarbamid verringerte im Vergleich zu Placebo nicht die Raten von Leber- oder Milzsequestrationen.

In Einklang mit dem Wirkmechanismus von Hydroxycarbamid ergab die MSH-Studie auch einen statistisch signifikanten Anstieg der HbF- (mittlere Differenz 3,9 % (95 % KI 2,69 bis 5,11 ($p < 0,0001$)) und Hämoglobinwerte (mittlere Differenz 0,6 g/dl (95 % KI 0,28 bis 0,92, $p < 0,0014$) und eine Abnahme der hämolytischen Marker in den mit Hydroxycarbamid behandelten Gruppen. Die MSH-Studie ergab eine erhöhte hämatologische Toxizität, was zu einer Dosisreduktion in der Hydroxycarbamid-Gruppe im Vergleich zu Placebo führte; es gab jedoch keine Infektionen im Zusammenhang mit Neutropenie oder Blutungsepisoden aufgrund von Thrombozytopenie.

Kinder und Jugendliche

Crossover-Vergleich mit Placebo (Ferster et al. 1996)

Es wurde eine randomisierte Crossover-Studie mit 25 Kindern und jungen Erwachsenen (Alterspanne: 2 bis 22 Jahre) mit homozygoter Sichelzellanämie und schweren klinischen Manifestationen (definiert als > 3 vaso-okklusive Krisen im Jahr vor dem Studieneintritt und/oder mit Schlaganfall, akutem Thoraxsyndrom, rezidiven Krisen ohne freies Intervall oder Milzsequestration in der Vorgeschichte) durchgeführt. Als primärer Zielparameter der Studie wurde die Anzahl und Dauer der Krankenhausaufenthalte gemessen. Patienten erhielten nach dem Zufallsprinzip in den ersten 6 Monaten entweder Hydroxycarbamid gefolgt von Placebo für 6 Monate oder zuerst Placebo und im Anschluss Hydroxycarbamid für 6 Monate. Hydroxycarbamid wurde in einer Anfangsdosis von 20 mg/kg/Tag verabreicht. Die Dosis wurde auf 25 mg/kg pro Tag erhöht, wenn die HbF-Veränderung nach 2 Monaten

< 2 % war. Bei einer Knochenmarktoxizität wurde die Dosis um 50 % verringert.

In der Studie wurde berichtet, dass 16 von 22 Patienten (73 %) keine Krankenhauseinweisung aufgrund von schmerzhaften Episoden benötigten, wenn sie mit Hydroxycarbamid behandelt wurden. Im Vergleich dazu waren es nur 3 von 22 (14 %), die mit Placebo behandelt wurden. Darüber hinaus gab es eine Verringerung der durchschnittlichen Dauer des Krankenhausaufenthaltes; 5,3 Tage in der Hydroxycarbamid-Gruppe und 15,2 Tage in der Placebo-Gruppe. In der Studie wurden keine Todesfälle gemeldet. Für die Hydroxycarbamid-Gruppe wurden ein Anstieg von HbF und eine Abnahme der absoluten Neutrophilenzahl gemeldet. Auf ähnliche Weise gab es nach sechs Monaten Behandlung in der Hydroxycarbamid-Gruppe einen signifikanten Anstieg der Hämoglobin- und MCV-Werte und eine signifikante Abnahme der Thrombozytenzahl sowie Leukozytenzahl. Die Ergebnisse dieser Studie sind den Tabellen 2 und 3 unten zu entnehmen.

Tabelle 2: Anzahl der Krankenhauseinlieferungen und Anzahl der Tage im Krankenhaus per Behandlung (beide Phasen kombiniert) (Ferster et al., 1996)

	Hydroxycarbamid (n = 22)	Placebo (N = 22)
Anzahl der Krankenhauseinlieferungen		
0	16	3
1	2	13
2	3	2
3	0	3
4	1	0
5	0	1
Anzahl der Krankenhaustage		
0	16	3
1–10	2	13
> 10	4	6
Spektrum	0–19	0–104

Siehe Tabelle 3

Niedrige Festdosis Hydroxycarbamid bei Kindern mit Sichelzellanämie (Jain et al. 2012)

In einer randomisierten doppelblinden placebokontrollierten Studie, die in einem tertiären Krankenhaus in Indien durchgeführt wurde, wurden 60 Kinder (im Alter von 5–18 Jahren) mit jährlich mindestens drei Bluttransfusionen oder vaso-okklusiven Krisen, die einen Krankenhausaufenthalt erforderten, nach dem Zufallsprinzip Gruppen mit einer Festdosis Hydroxycarbamid von 10 mg/kg pro Tag ($n = 30$) oder einem entsprechenden Placebo ($n = 30$) zugeteilt. Der primäre Zielparameter war die Abnahme der Häufigkeit vaso-okklusiver Krisen pro Patient pro Jahr. Sekundäre Zielparameter umfassten die Abnahme der Häufigkeit von Bluttransfusionen und Krankenhauseinweisungen und den Anstieg des HbF-Spiegels.

Nach 18 Monaten Behandlung gab es eine signifikante Differenz der Anzahl vaso-okklusiver Krisen zwischen der Hydroxycarbamid-Gruppe und der Placebo-Gruppe. Die mittlere Differenz betrug $-9,60$ (95 % KI $-10,86$ bis $-8,34$) ($p < 0,00001$). Es gab auch eine signifikante Differenz zwischen der Hydroxycarbamid-Gruppe und der Placebo-Gruppe bei der Anzahl der Bluttransfusionen mit einer mittleren Differenz von $-1,85$ (95 % KI $-2,18$ bis $-1,52$) ($p < 0,00001$), der Anzahl der Krankenhauseinlieferungen mit einer mittleren Differenz von $-8,89$ (95 % KI $-10,04$ bis $-7,74$) ($p < 0,00001$) und der Dauer des Krankenhausaufenthaltes mit einer mittleren Differenz von $-4,00$ Tagen (95 % KI $-4,87$ bis $-3,13$) ($p < 0,00001$). Die wichtigsten Ergebnisse werden in Tabelle 4 dargestellt.

Die Studie ergab auch einen statistisch signifikanten Anstieg der HbF- und Hb-Werte und eine Abnahme der hämolytischen Marker in den mit Hydroxycarbamid behandelten Gruppen.

Siehe Tabelle 4 auf Seite 6

Wirksamkeit und Sicherheit bei Kleinkindern („BABY HUG“-Studie)

BABY HUG war eine doppelblinde, multizentrische, randomisierte, Placebo-kontrollierte Phase-III-Studie mit Kleinkindern im Alter von 9 bis 18 Monaten. Die Studienteilnehmer erhielten eine Hydroxycarbamid-Lösung zum Einnehmen in einer Dosis von 20 mg/kg/Tag ohne Dosissteigerung oder Placebo über einen Zeitraum von zwei Jah-

Tabelle 3: Mittlere hämatologische Werte vor und nach 6 Monaten Behandlung mit Hydroxycarbamid (Ferster et al., 1996)

	Vor Hydroxycarbamidtherapie (Mittelwert ± SD)	Nach Hydroxycarbamidtherapie (Mittelwert ± SD)	P-Wert
Hämoglobin (Hb) (g/dl)	8,1 ± 0,75	8,5 ± 0,83	Nicht signifikant
MCV (fL)	85,2 ± 9,74	95,5 ± 11,57	$< 0,001$
Mittlere korpuskuläre Hämoglobin-Konzentration (MCHC) (%)	33,0 ± 2,08	32,3 ± 1,12	Nicht signifikant
Thrombozyten (× 109/l)	443,2 ± 189,1	386,7 ± 144,6	Nicht signifikant
Großes Blutbild (× 109/l)	12,47 ± 4,58	8,9 ± 2,51	$< 0,001$
HbF (%)	4,65 ± 4,81	15,34 ± 11,3	$< 0,001$
Retikulozyten (%)	148,6 ± 53,8	102,7 ± 48,5	$< 0,001$

Tabelle 4: Vergleich der Anzahl an klinischen Ereignissen von und nach der Intervention in den Hydroxycarbamid- und Placebo-Gruppen

Anzahl der Ereignisse/Patient/ Jahr	Hydroxycarbamid		Placebo		P-Wert ¹	P-Wert ²
	Vorher	Nach 18 Monaten	Vorher	Nach 18 Monaten		
Vaso-okklusive Krisen	12,13 ± 8,56	0,6 ± 1,37	11,46 ± 3,01	10,2 ± 3,24	0,10	< 0,001
Bluttransfusionen	2,43 ± 0,69	0,13 ± 0,43	2,13 ± 0,98	1,98 ± 0,82	0,25	< 0,001
Krankenhauseinlieferungen	10,13 ± 6,56	0,70 ± 1,28	9,56 ± 2,91	9,59 ± 2,94		< 0,001

¹. Der P-Wert dient dem Vergleich zwischen der Hydroxycarbamid- und der Placebo- Gruppe zur Baseline.

². Der P-Wert dient dem Vergleich zwischen der Hydroxycarbamid- und der Placebo- Gruppe nach 18 Monaten.

ren. Am Anfang wurden die Kleinkinder alle zwei Wochen auf Nebenwirkungen und Labortoxizitäten untersucht, bis die Verträglichkeit der Dosis bestätigt war, und anschließend alle vier Wochen. Die primären Studienendpunkte waren die Milzfunktion (qualitative Aufnahme auf 99mTc-Milzszintigraphie) und Nierenfunktion (glomeruläre Filtrationsrate durch 99mTc-DTPA-Clearance). Weitere Untersuchungen umfassten Blutbild, HbF, chemische Profile, Biomarker der Milzfunktion, Osmolalität des Urins, neurologische Entwicklung, transkraniale Dopplersonographie (TCD), Wachstum und Mutagenität. 96 Teilnehmer erhielten Hydroxycarbamid und 97 Placebo; 86 % beendeten die Studie.

Im Hinblick auf die primären Endpunkte hatten 19 der 70 Patienten der Hydroxycarbamid-Gruppe am Ende eine beeinträchtigte Milzfunktion ggü. 28 der 74 Patienten in der Placebo-Gruppe und einen Unterschied im durchschnittlichen Anstieg der glomerulären Filtrationsrate (durch DTPA-Clearance) in der Hydroxycarbamid-Gruppe im Vergleich zur Placebo-Gruppe von 2 ml/min pro 1,73 m². Im Hinblick auf die sekundären Endpunkte wurde Folgendes beobachtet: 177 Schmerzereignisse bei 62 Patienten in der Hydroxycarbamid-Gruppe ggü. 375 Ereignissen bei 75 Patienten in der Placebo-Gruppe und 24 Daktylis-Ereignisse bei 14 Patienten in der Hydroxycarbamid-Gruppe ggü. 123 Ereignissen bei 42 Patienten in der Placebo-Gruppe. Der Hämoglobinwert und der fetale Hämoglobinwert stiegen in der Hydroxycarbamidstoff-Gruppe im Vergleich zur Placebo-Gruppe an, während die Leukozytenzahl abnahm. Der Unterschied bei den Endpunkten zwischen den Gruppen war statistisch nicht signifikant. Zur Toxizität gehörte eine leichte bis moderate Neutropenie.

Primäre Schlaganfall-Prävention (TWITCH-Studie)

Die multizentrische, randomisierte klinische Studie der Phase III zur Umstellung von transkranieller Doppler-Sonographie (TCD) mit Transfusionen auf Hydroxycarbamid (TWITCH) umfasste den Vergleich der 24-monatigen Standardbehandlung (monatliche Bluttransfusionen) mit einer alternativen Behandlung (Hydroxycarbamid). An der Studie (Sponsor: NHLBI) nahmen 121 Kinder im Alter von 4 bis 16 Jahren teil, die an Sichelzellanämie litten und auffällige Strömungsgeschwindigkeiten in der TCD (≥ 200 cm/s) aufwiesen, mindestens 12 Monate lang chronische Transfusionen erhalten hatten und keine schwere Vaskulopathie, keinen nachgewiesenen klinischen Schlaganfall bzw. keine transitorische ischämische Attacke gehabt hatten. Das primäre Ziel dieser Studie war zu untersuchen, ob

Hydroxycarbamid die Strömungsgeschwindigkeiten in der TCD nach einer einleitenden Phase mit Transfusionen genauso wirksam beibehalten kann wie chronische Bluttransfusionen.

Die Studienteilnehmer, die der Standardbehandlung zugeordnet wurden (n = 61), erhielten weiterhin monatliche Bluttransfusionen, um 30 % HbS oder weniger beizubehalten. Jene, die der alternativen Behandlung zugeordnet wurden (n = 60) begannen, nachdem sie über einen durchschnittlichen Zeitraum von 4,5 Jahren (± 2,8) Bluttransfusionen erhalten hatten, orales Hydroxycarbamid in einer Dosis von 20 mg/kg/Tag einzunehmen, was bis zur maximal verträglichen Dosis jedes Patienten gesteigert wurde. Diese Studie wurde als Nichtunterlegenheitsstudie aufgebaut und der primäre Endpunkt war die Strömungsgeschwindigkeit in der TCD nach 24 Monaten, welche in Bezug auf die Baseline-(Aufnahme-)Werte kontrolliert wurde. Die Nichtunterlegenheitsgrenze betrug 15 cm/s. Bei der ersten geplanten Zwischenanalyse wurde die Nichtunterlegenheit gezeigt und der Sponsor beendete die Studie. Endgültige auf Modellen basierende Strömungsgeschwindigkeiten in der TCD betrugen 143 cm/s (95 % KI 140–146) bei Kindern, die die Standardtransfusionen erhalten hatten und 138 cm/s (95 % KI 135–142) bei jenen, die Hydroxycarbamid erhalten hatten. Die Differenz betrug 4,54 cm/s (95 % KI 0,10–8,98). Nichtunterlegenheit (p = 8,82 × 10⁻¹⁶) und post-hoc-Überlegenheit (p = 0,023) wurden erreicht. Es gab keinen Unterschied bei lebensbedrohlichen neurologischen Ereignissen zwischen den Behandlungsgruppen. Die Eisenüberladung verbesserte sich stärker im Hydroxycarbamid als im Transfusionsarm, mit einer höheren durchschnittlichen Veränderung des Serumferritins (–1805 ggü. –38 ng/ml; p < 0,0001) und der Eisenkonzentration in der Leber (Durchschnitt = –1,9 mg/g ggü. + 2,4 mg/g Trockengewicht der Leber; p = 0,0011).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Nach oraler Verabreichung wird Hydroxycarbamid leicht aus dem Gastrointestinaltrakt resorbiert. Spitzenplasmakonzentrationen wurden innerhalb von 2 Stunden erreicht und nach 24 Stunden betrug die Serumkonzentration de facto Null. Die Bioverfügbarkeit ist bei Krebspatienten vollständig oder fast vollständig.

Nach oraler Verabreichung der Hydroxycarbamid-Lösung bei Kindern im Alter von 6 Monaten bis 18 Jahren mit Sichelzellanämie wurden die Spitzenplasmakonzentrationen innerhalb von 0 bis 2 Stunden erreicht. Die

durchschnittlichen Spitzenplasmakonzentrationen und die Flächen unter der Kurve nehmen proportional zum Anstieg der Dosis zu.

In einer vergleichenden Bioverfügbarkeitsstudie mit gesunden erwachsenen Freiwilligen (n = 28) wurde für eine 500 mg-Hydroxycarbamid-Lösung zum Einnehmen gezeigt, dass sie mit der 500 mg- Referenzkapsel in Bezug auf sowohl die Spitzenkonzentration als auch die Fläche unter der Kurve bioäquivalent ist. Es gab eine statistisch signifikante Verringerung der Zeit bis zur Spitzenkonzentration mit Hydroxycarbamid-Lösung zum Einnehmen im Vergleich zur 500 mg- Referenzkapsel (0,5 ggü. 0,75 Stunden, p = 0,0467), was auf eine schnellere Resorptionsrate hindeutet.

In einer Studie mit Kindern mit Sichelzellanämie ergaben die Flüssig- und Kapselformulierungen eine ähnliche Fläche unter der Kurve, Spitzenkonzentrationen und Halbwertszeit. Der größte Unterschied im pharmakokinetischen Profil war eine Tendenz zu einer geringeren Zeitspanne bis zur Spitzenkonzentration nach Ingestion der Flüssigkeit im Vergleich zur Kapsel, dieser Unterschied erreichte jedoch keine statistische Signifikanz (0,74 ggü. 0,97 Stunden, p = 0,14).

Verteilung

Hydroxycarbamid verteilt sich schnell im gesamten menschlichen Körper, geht in den Liquor über, erscheint in der Peritonealflüssigkeit und dem Aszites und konzentriert sich in den Leukozyten und Erythrozyten. Das geschätzte Verteilungsvolumen von Hydroxycarbamid entspricht dem gesamten Wassergehalt des Körpers. Das Verteilungsvolumen nach der oralen Dosierung von Hydroxycarbamid entspricht ungefähr dem Gesamtkörperwasser: es wurden folgende Werte für Erwachsene gemeldet: 0,48–0,90 l/kg, bei Kindern wurde eine Populationsschätzung von 0,7 l/kg gemeldet. Der Umfang der Proteinbindung von Hydroxycarbamid ist nicht bekannt.

Biotransformation

Es scheint, dass Nitroxyl, die entsprechende Carbonsäure und Stickstoffmonoxid Metaboliten sind: Auch für Urea wurde gezeigt, dass es ein Metabolit von Hydroxycarbamid ist. Bei 30, 100 und 300 µM wird Hydroxycarbamid nicht in vitro durch das Zytrochrom P450s des humanen Lebermikrosoms metabolisiert. Bei Konzentrationen von 10 bis 300 µM stimuliert Hydroxycarbamid nicht die In-vitro- ATPase-Aktivität des rekombinanten humanen P-Glykoproteins (P-gp), was darauf hindeutet, dass Hydroxycarbamid kein P-gp-Substrat ist. Daher wird keine Wechselwirkung im Falle einer gleich-

zeitigen Verabreichung mit Substanzen erwartet, die Substrate der Zytochrome P450 oder P-gp sind.

Elimination

Die Gesamtkörper-Clearance von Hydroxycarbamid bei erwachsenen Patienten mit Sichelzellanämie ist 0,17 l/h/kg. Der entsprechende Wert bei Kindern war ähnlich: 0,22 l/h/kg.

Ein wesentlicher Anteil von Hydroxycarbamid wird nicht über die Nieren (sondern hauptsächlich die Leber) ausgeschieden. Bei Erwachsenen betrug die im Harn festgestellte Menge unveränderten Arzneimittels etwa 37 % der oralen Dosis bei normaler Nierenfunktion. Bei Kindern betrug der Anteil an Hydroxycarbamid, der unverändert in den Urin ausgeschieden wurde, etwa 50 %. Bei erwachsenen Krebspatienten wurde Hydroxycarbamid mit einer Halbwertszeit von etwa 2–3 Stunden eliminiert. Bei Kindern mit Sichelzellanämie wurde eine durchschnittliche Halbwertszeit von 3,9 Stunden gemeldet.

Ältere Patienten

Obwohl es keinen Nachweis für eine Alterswirkung auf das pharmakokinetisch-pharmakodynamische Verhältnis gibt, können ältere Patienten möglicherweise empfindlicher auf Hydroxycarbamid reagieren und daher sollte erwogen werden, mit einer niedrigeren Anfangsdosis zu beginnen und vorsichtiger bei der Dosisescalation vorzugehen. Die engmaschige Überwachung der Blutparameter wird empfohlen (siehe Abschnitt 4.2).

Nierenfunktionsstörung

Da die Ausscheidung über die Nieren ein Weg der Eliminierung ist, sollte bei Patienten mit einer Nierenfunktionsstörung die Verringerung der Dosis von Hydroxycarbamid erwogen werden. In einer offenen Einzeldosisstudie mit erwachsenen Patienten mit Sichelzellanämie wurde der Einfluss der Nierenfunktion auf die Pharmakokinetik von Hydroxycarbamid bewertet. Patienten mit normaler (CrCl > 90 ml/min) bzw. leichter (CrCl 60–89 ml/min), mäßiger (CrCl 30–59 ml/min), schwerer (CrCl 15–29 ml/min) Nierenfunktionsstörung oder terminaler Niereninsuffizienz (CrCl < 15 ml/min) erhielten Hydroxycarbamid als Einzeldosis von 15 mg/kg Körpergewicht. Bei Patienten, deren CrCl unter 60 ml/min lag oder bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz war die mittlere Exposition gegenüber Hydroxycarbamid circa 64 % höher als bei Patienten mit normaler Nierenfunktion.

Es wird empfohlen, dass die Anfangsdosis bei Patienten mit einer CrCl < 60 ml/min um 50 % reduziert wird (siehe Abschnitte 4.2 und 4.3).

Die engmaschige Überwachung der Blutparameter wird bei diesen Patienten empfohlen.

Leberfunktionsstörung

Es liegen keine Daten vor, die spezifische Empfehlungen für eine Dosisanpassung bei Patienten mit einer Leberfunktionsstörung unterstützen, aus Sicherheitsgründen ist Hydroxycarbamid jedoch kontraindiziert bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (siehe Abschnitt 4.3). Die engmaschige Überwachung der Blutparameter wird bei

Patienten mit Leberfunktionsstörung empfohlen.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Präklinische Toxizitätsstudien ergaben, dass die am häufigsten beobachteten Wirkungen Knochenmarkdepression bei Ratten, Hunden und Affen umfassen. Bei einigen Arten wurden auch kardiovaskuläre und hämatologische Wirkungen beobachtet. Beobachtungen bei Affen ergaben des Weiteren lymphoide Atrophie und degenerative Veränderungen des Dünn- und Dickdarms. In Toxikologiestudien wurde auch Hodenatrophie mit verminderter Spermatogenese und Spermienzahl bei Ratten gezeigt sowie ein verringertes Hodengewicht und verringerte Spermienzahl bei Mäusen. Im Gegenzug wurde bei Hunden ein reversibler Ausfall der Spermatogenese beobachtet.

Hydroxycarbamid ist in einem breiten Spektrum von Testsystemen eindeutig genotoxisch und obwohl keine konventionellen Langzeitstudien zur Kanzerogenität durchgeführt wurden, wird von Hydroxycarbamid angenommen, dass es speziesübergreifend karzinogen ist, was auf ein Krebsrisiko für den Menschen hindeutet.

Hydroxycarbamid passiert die Plazenta, nachgewiesen in Muttertieren, die während der Trächtigkeit Hydroxycarbamid ausgesetzt wurden. Embryotoxizität war durch geringere Lebensfähigkeit der Feten, geringere Wurfgrößen und verzögerte Entwicklung charakterisiert. Embryotoxizität wurde bei vielen Tierarten beobachtet, darunter Mäuse, Hamster, Katzen, Hunde und Affen, und zwar bei Dosierungen, die mit den Dosierungen für den Menschen vergleichbar sind. Teratogene Wirkungen zeigten sich als teilweise verknöcherte Schädelknochen, Fehlen der Augenhöhlen, Wasserkopf, zweiteilige Sternbrae und fehlende Lendenwirbel.

Die Gabe von Hydroxycarbamid an männliche Ratten in einer Dosis von 60 mg/kg Körpergewicht/Tag (circa das Doppelte der empfohlenen Maximaldosis für den Menschen) führte zu Hodenatrophie, verminderter Spermatogenese und einem signifikanten Rückgang ihrer Fähigkeit, weibliche Tiere zu befruchten.

Die Exposition gegenüber Hydroxycarbamid führt insgesamt zu Anomalien bei verschiedenen Versuchstierarten und wirkt sich auf die Fortpflanzungsfähigkeit von Männchen und Weibchen aus.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

- Xanthangummi (E 415)
- Sucralose (E 955)
- Erdbeer-Aroma, flüssig, 501099 A, Firmenich
- Methyl-4-hydroxybenzoat (Ph. Eur.) (E 218)
- Natriumhydroxid (E 524)
- Gereinigtes Wasser

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre.
Nach dem erstmaligen Öffnen: 12 Wochen

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2° C–8° C).

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Braune Glasflasche (Typ III) mit kindergesichertem Originalitätsverschluss (Polypropylen hoher Dichte [HDPE] mit Einsatz aus geschäumtem Polyethylen) mit 150 ml Lösung zum Einnehmen.

Jede Packung enthält eine Flasche, einen LDPE-Flaschenadapter und zwei Dosierspritzen (eine 3 ml-Spritze mit Skalierung und eine 10 ml-Spritze mit Skalierung).

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Sichere Handhabung

Personen, die Hydroxycarbamid handhaben, sollten Ihre Hände vor und nach dem Verabreichen einer Dosis waschen. Um das Expositionsrisiko zu reduzieren, sollten Eltern und Pflegekräfte bei der Handhabung von Hydroxycarbamid Einweghandschuhe tragen. Zur Minimierung von Luftblasen sollte die Flasche vor der Verabreichung nicht geschüttelt werden.

Eine Berührung von Hydroxycarbamid mit der Haut oder Schleimhäuten muss vermieden werden. Wenn Hydroxycarbamid mit der Haut oder Schleimhäuten in Berührung kommt, sollte die betroffene Stelle unverzüglich und gründlich mit Seife und Wasser gewaschen werden. Verschüttete Mengen sind sofort aufzunehmen.

Frauen, die schwanger sind, beabsichtigen, schwanger zu werden oder stillen, sollten Hydroxycarbamid nicht handhaben.

Eltern/Betreuer und Patienten sollten darauf hingewiesen werden, Hydroxycarbamid für Kinder unzugänglich aufzubewahren. Bei versehentlicher Einnahme besteht für Kinder Lebensgefahr.

Bewahren Sie die Flasche fest verschlossen auf, um die Integrität des Arzneimittels zu schützen und das Risiko eines versehentlichen Verschüttens zu minimieren.

Die Spritzen sind vor der nächsten Verwendung abzuspülen, mit kaltem oder warmem Wasser zu waschen und vollständig abzutrocknen. Spritzen sind an einem hygienischen Ort zusammen mit dem Arzneimittel aufzubewahren.

Entsorgung

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

Nova Laboratories Ireland Limited
3rd Floor
Ulysses House
Foley Street, Dublin 1
D01 W2T2
Irland

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/19/1366/001

**9. DATUM DER ERTEILUNG DER
ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG
DER ZULASSUNG**

Datum der Erteilung der Zulassung:

01. Juli 2019

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 16. Mai 2024

10. STAND DER INFORMATION

März 2025

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

Rote Liste Service GmbH

www.fachinfo.de

Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt

