

ANHANG I

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

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 2 Jahren 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/ μ l und die Beibehaltung einer Thrombozytenzahl > 80 000/ μ l 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/ μ l bis 4 000/ μ l) 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 2 Jahren

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Hydroxycarbamid bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 0 bis 2 Jahren ist bisher noch nicht erwiesen. Begrenzte Daten deuten darauf hin, dass 20 mg/kg/Tag schmerzhafte Episoden reduzierten und bei Kindern unter 2 Jahren sicher waren, aber die Sicherheit einer Langzeitbehandlung muss noch nachgewiesen werden. Daher kann keine Empfehlung für eine Dosierung gegeben werden.

Art der Anwendung

Xromi ist zum Einnehmen.

Zwei Dosierspritzen (eine rote Spritze mit Einteilung bis 3 ml und eine weiße Spritze mit einer Einteilung bis 12 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 3ml-Spritze (rot) 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 12ml-Spritze (weiß) mit einer Skalierung von 1 ml bis 12 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 0,25 ml enthält 25 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 Vorsichtsmaßnahmen 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 Krebsbehandlung 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 Plasmas eisens 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 Polyzythämie 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 spezieübergreifend 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.)(E218) 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.

Hepatoxizität und Leberversagen, 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-Geschwülbildungen und Gangrän traten 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).

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 und während der Behandlung mit Hydroxycarbamid geeignete kontrazeptive Maßnahmen anzuwenden.

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 abgestillt 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 1903 Erwachsenen und Kindern im Alter von über 2 Jahren 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 Dunkelfärbung 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 ($\geq 1/10.000, < 1/1000$), sehr selten ($< 1/10.000$) und unbekannt (kann anhand der verfügbaren Daten nicht geschätzt werden).

Tabelle 1: Nebenwirkungen

Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkung
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	Unbekannt	Leukämie, Hautkrebs (bei älteren Patienten)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Sehr häufig	Knochenmarkdepression, einschließlich Neutropenie (< 1 500/ μ l), Retikulozytopenie (< 80 000/ μ l), Makrozytose
	Häufig	Thrombozytopenie (< 80 000/ μ l), Anämie (Hämoglobin < 4,5 g/dl)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Unbekannt	Gewichtszunahme, Vitamin-D-Mangel
Erkrankungen des Nervensystems	Häufig	Kopfschmerzen, Schwindel
Gefäßerkrankungen	Unbekannt	Blutungen
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Häufig	Übelkeit, Verstopfung
	Gelegentlich	Stomatitis, Durchfall, Erbrechen
	Unbekannt	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
	Unbekannt	Amenorrhö
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Unbekannt	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 Lebersequestration 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.

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 über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem 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 2-10-fachen der verordneten Dosis (bis zu 8,57mal 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 (Sichelzellhämoglobin) 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 Patienten im Alter ab 2 Jahren stammen aus vier randomisierten Kontrollstudien (Charache *et al* 1995 [MSH-Studie]; Jain *et al* 2012, Ferster *et al* 1996; Ware *et al* 2015 [TWITCH]). 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 Thrombocytopenie 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 wurden 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 (Altersspanne: 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 Hydroxypyrimid 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

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

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 Krankenhausaufenthalts 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.

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
Krankenhauseslieferungen	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.

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 ($\pm 2,8$) 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 ($p = 8,82 \times 10^{-16}$) 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.

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 Zytochrom 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 gleichzeitigen 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. In einer Einzeldosisstudie mit Kindern mit Sichelzellanämie wurde eine durchschnittliche Halbwertszeit von 1,7 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 ($\text{CrCl} > 90 \text{ ml/min}$) bzw. leichter ($\text{CrCl} 60\text{-}89 \text{ ml/min}$), mäßiger ($\text{CrCl} 30\text{-}59 \text{ ml/min}$), schwerer ($\text{CrCl} 15\text{-}29 \text{ ml/min}$) Nierenfunktionsstörung oder terminaler Niereninsuffizienz ($\text{CrCl} < 15 \text{ ml/min}$)

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 Sternebrae 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 (E415)
Sucralose (E955)
Erdbeer-Aroma, flüssig, 501099 A, Firmenich
Methyl-4-hydroxybenzoat (Ph.Eur.) (E218)
Natriumhydroxid (E524)
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 kindegesichertem Originalitätsverschluss (Polypropylen hoher Dichte [HDPE] mit Einsatz aus geschäumtem Polyethylen) mit 150 ml Lösung zum Einnehmen.

Jede Packung enthält eine Flasche, einen HDPE-Flaschenadapter und zwei Dosierspritzen aus Polyethylen (eine rote 3ml-Spritze mit Skalierung und eine weiße 12ml-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 warmen 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

10. STAND DER INFORMATION

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

ANHANG II

- A. HERSTELLER DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST**
- B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**
- C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**
- D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

A. HERSTELLER, DER (DIE) FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST (SIND)

Name und Anschrift des (der) Hersteller(s), der (die) für die Chargenfreigabe verantwortlich ist (sind)

Pronav Clinical Ltd.
Unit 5
Dublin Road Business Park
Carraroe, Sligo
F91 D439
Irland

B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung
(siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2).

C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND ANFORDERUNGEN FÜR DIE GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

- **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte [Periodic Safety Update Reports (PSURs)]**

Die Anforderungen an die Einreichung von PSURs für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) und allen künftigen Aktualisierungen festgelegt.

D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS

- **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
 - jedes Mal wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).
- **Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung**

Vor der Einführung von Xromi in jedem Mitgliedstaat muss der Inhaber der Zulassung (MAH) mit der zuständigen nationalen Behörde den Inhalt und das Format des Informationsprogramms, einschließlich Kommunikationsmedien, Abgabemodalitäten und anderer Aspekte des Programms, absprechen.

Ziel des Informationsprogramms ist, die sichere und wirksame Verwendung des Produkts zu gewährleisten, die nachfolgend aufgeführten Risiken zu minimieren und die Belastung durch Nebenwirkungen von Xromi zu verringern.

Der Inhaber der Zulassung stellt sicher, dass in sämtlichen Mitgliedstaaten, in denen Xromi in Verkehr gebracht wird, alle Angehörigen der Gesundheitsberufe und alle Patienten/Betreuer, von denen erwartet wird, dass sie Xromi verschreiben und anwenden, Zugang zu den folgenden Informationspaketen haben oder diese bereitgestellt bekommen, die von den Berufsverbänden verbreitet werden sollen:

- Schulungsmaterial für Ärzte
- Informationsmaterialien für Patienten

Das **Schulungsmaterial für Ärzte** muss Folgendes enthalten:

- Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels
- Leitfaden für Angehörige der Gesundheitsberufe

Der Leitfaden für Angehörige der Gesundheitsberufe muss folgende wesentliche Elemente enthalten:

- Anwendungsgebiet, Dosierung und Dosisanpassung;
- Beschreibung der sicheren Handhabung von Xromi, einschließlich der Risiken eines Medikationsfehlers durch die Verwendung zweier verschiedener Dosierspritzen;
- Warnhinweise über wichtige Risiken, die mit der Anwendung von Xromi assoziiert werden;
 - Umstellung von Patienten von der Kapsel und Tablette auf die Flüssigformulierung;
 - Notwendigkeit der Empfängnisverhütung;
 - Risiken für die männliche und weibliche Fruchtbarkeit, potentiell Risiko für den Feten und in der Stillzeit;
 - Behandlung von Nebenwirkungen

Die **Informationsmaterialien für Patienten** müssen Folgendes enthalten:

- Packungsbeilage für Patienten
- Behandlungsleitfaden für Patienten/Betreuer

Der Behandlungsleitfaden für Patienten/Betreuer muss die folgenden wichtigen Mitteilungen enthalten:

- Anwendungsgebiet;
- Anweisungen für die ordnungsgemäße und sichere Verwendung des Produktes, einschließlich klarer Anweisungen zur Verwendung der zwei verschiedenen Dosierspritzen zur Vermeidung des Risikos eines Medikationsfehlers;
- Notwendigkeit der Empfängnisverhütung
- Risiken für die männliche und weibliche Fruchtbarkeit, potentiell Risiko für den Feten und in der Stillzeit

ANHANG III
ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE

A. ETIKETTIERUNG

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Xromi 100 mg/ml Lösung zum Einnehmen
Hydroxycarbamid

2. WIRKSTOFF(E)

Ein ml Lösung enthält 100 mg Hydroxycarbamid.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält auch: Methyl-4-hydroxybenzoat (Ph.Eur.) (E218) Nähere Informationen sind der Packungsbeilage zu entnehmen.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Lösung zum Einnehmen.

Flasche Flaschenadapter
3 ml- und 12 ml-Dosierspritzen.

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Vor der Anwendung Packungsbeilage beachten.

Zum Einnehmen.

Nach Anweisung Ihres Arztes unter Verwendung der bereitgestellten Dosierspritzen einnehmen.

Die Flasche nicht schütteln.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

Zytotoxisch: Vorsichtig handhaben.

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis:

12 Wochen nach dem erstmaligen Öffnen entsorgen.

Öffnungsdatum: _____

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Im Kühlschrank lagern.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

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

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/19/1366/001

13. CHARGENBEZEICHNUNG<, SPENDER- UND PRODUKTCODE>

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Xromi

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES
FORMAT**

PC:
SN:
NN:

ANGABEN AUF DEM BEHÄLTNIS

FLASCHENETIKETT

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Xromi 100 mg/ml Lösung zum Einnehmen
Hydroxycarbamid

2. WIRKSTOFF(E)

Ein ml Lösung enthält 100 mg Hydroxycarbamid.

3. LISTE DER SONSTIGEN BESTANDTEILE

Enthält auch: Methyl-4-hydroxybenzoat (Ph.Eur.) (E218) Nähere Informationen sind der Packungsbeilage zu entnehmen.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Lösung zum Einnehmen.

150 ml

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Vor der Anwendung Packungsbeilage beachten.

Zum Einnehmen.

Nach Anweisung Ihres Arztes unter Verwendung der bereitgestellten Dosierspritzen einnehmen.

Nicht schütteln.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

Zytotoxisch: Vorsichtig handhaben.

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis:

12 Wochen nach dem erstmaligen Öffnen entsorgen.

Öffnungsdatum: _____

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Im Kühlschrank lagern.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

Nicht verwendetes Arzneimittel ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

11. NAME UND ANSCHRIFT DES INHABERS DER ZULASSUNG

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/19/1366/001

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

B. PACKUNGSBEILAGE

Gebrauchsinformation: Information für Anwender

Xromi 100 mg/ml Lösung zum Einnehmen Hydroxycarbamid

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Einnahme dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist Xromi und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Xromi beachten?
3. Wie ist Xromi einzunehmen?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Xromi aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist Xromi und wofür wird es angewendet?

Xromi enthält Hydroxycarbamid, eine Substanz, die das Wachstum und Vermehrung einiger Zellen im Knochenmark verringert. Diese Wirkung führt zu einer Verringerung der zirkulierenden roten und weißen Blutkörperchen und Blutgerinnungszellen. Bei der Sichelzellerkrankung verhindert Hydroxycarbamid auch, dass die roten Blutkörperchen die anomale Sichelform annehmen. Sichelzellerkrankung ist eine angeborene Bluterkrankung, die sich auf die scheibenförmigen roten Blutkörperchen auswirkt.

Einige Zellen werden anormal und starr und nehmen die Form eines Halbmonds oder einer Sichel an, was zu Anämie (Blutarmut) führt.

Die Sichelzellen bleiben auch in den Blutgefäßen stecken und blockieren den Blutfluss. Dies kann akute Schmerzkrisen und Organschäden zur Folge haben.

Xromi wird zur Prävention vaso-okklusiver Komplikationen (Gefäßverschlüsse) infolge von Sichelzellerkrankung bei Patienten im Alter ab 2 Jahren verwendet. Xromi verringert die Anzahl der Schmerzkrisen sowie die Notwendigkeit der Krankenhausaufnahme aufgrund der Erkrankung.

2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Xromi beachten?

Xromi darf nicht eingenommen werden,

- wenn Sie allergisch gegen Hydroxycarbamid oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind;
- wenn Sie eine schwere Lebererkrankung haben;
- wenn Sie eine schwere Nierenerkrankung haben;
- wenn Sie eine verminderte Produktion roter oder weißer Blutkörperchen oder von Blutgerinnungszellen haben („Myelosuppression“) wie in Abschnitt 3 „Wie ist Xromi einzunehmen, Nachbeobachtung“ beschrieben ist;
- wenn Sie schwanger sind oder stillen (siehe Abschnitt „Schwangerschaft, Stillzeit und Fortpflanzungsfähigkeit“);

- wenn Sie antiretrovirale Arzneimittel zur Behandlung des Humanen Immundefizienzvirus (HIV), das Virus, das Aids verursacht, nehmen.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Tests und Überprüfungen

Ihr Arzt wird Bluttests durchführen:

- um Ihr Blutbild vor und während der Behandlung mit Xromi zu prüfen
- um Ihre Leber vor und während der Behandlung mit Xromi zu prüfen
- um Ihre Nieren vor und während der Behandlung mit Xromi zu prüfen

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt, Apotheker oder dem medizinischen Fachpersonal, bevor Sie Xromi einnehmen:

- wenn Sie extreme Müdigkeit, Schwäche und Kurzatmigkeit verspüren, was Symptome für einen Mangel an roten Blutkörperchen (Anämie) sein können;
- wenn Sie Blutungen haben oder schnell blaue Flecken bekommen, weil dies Symptome für einen niedrigen Spiegel der Blutzellen, die als Plättchen bekannt sind, sein können;
- wenn Sie eine Lebererkrankung haben (zusätzliche Überwachung kann erforderlich sein);
- wenn Sie eine Nierenerkrankung haben (die Dosis muss ggf. angepasst werden);
- wenn Sie Geschwüre an den Beinen haben;
- wenn Sie einen bekannten Vitamin B12- oder Folsäuremangel haben.

Sollten Sie sich nicht sicher sein, ob die oben genannten Fälle auf Sie zutreffen, sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker, bevor Sie Xromi anwenden.

Bei Patienten, die eine langfristige Hydroxycaramid-Behandlung erhalten, wurde Hautkrebs gemeldet. Sie sollten Ihre Haut vor der Sonne schützen und Ihre Haut während und nach Absetzen der Hydroxycaramid-Therapie regelmäßig untersuchen. Ihr Arzt wird Ihre Haut ebenfalls bei den routinemäßigen Nachbeobachtungsterminen untersuchen.

Kinder

Dieses Arzneimittel darf bei Kindern im Alter von 0 bis 2 Jahren nicht angewendet werden, da Bedenken hinsichtlich der Sicherheit bestehen.

Anwendung von Xromi zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen haben oder beabsichtigen, andere Arzneimittel einzunehmen.

Informieren Sie insbesondere dann Ihren Arzt, das medizinische Fachpersonal oder Apotheker, wenn Sie eines der folgenden Arzneimittel einnehmen:

- andere Myelosuppressiva (solche Arzneimittel, die die Produktion roter, weißer Blutkörperchen oder Blutgerinnungszellen verringern)
- Strahlentherapie oder Chemotherapie
- andere Arzneimittel zur Behandlung von Krebs, insbesondere Interferon-Therapie – bei Anwendung mit Xromi besteht eine größere Wahrscheinlichkeit, dass Nebenwirkungen wie Anämie auftreten
- Antiretrovirale Arzneimittel (solche, die einen Retrovirus wie z. B. HIV hemmen oder zerstören), z. B. Didanosin, Stavudin und Indinavir (die Anzahl weißer Blutkörperchen kann abnehmen)
- Lebendimpfstoffe, z. B. Masern, Mumps, Röteln (MMR), Windpocken

Schwangerschaft, Stillzeit und Fortpflanzungsfähigkeit

Nehmen Sie Xromi nicht, ohne vorher Ihren Arzt um Rat zu fragen, wenn Sie eine Schwangerschaft planen. Dies betrifft sowohl Männer als auch Frauen. Xromi kann Ihre Spermien oder Eier schädigen.

Xromi darf nicht während der Schwangerschaft angewendet werden. Xromi muss 3 bis 6 Monate vor Beginn einer Schwangerschaft abgesetzt werden, wenn möglich.

Bitte wenden Sie sich unverzüglich an Ihren Arzt, wenn Sie denken, dass Sie schwanger sind.

Die Verwendung wirksamer Verhütungsmittel wird sowohl männlichen als auch weiblichen Patienten nachdrücklich empfohlen.

Sollte die Partnerin eines Patienten, der Xromi einnimmt, schwanger werden oder eine Schwangerschaft planen, wird Ihr Arzt mit Ihnen den potenziellen Nutzen und die potenziellen Risiken einer fortgesetzten Einnahme von Xromi besprechen.

Hydroxycarbamid, der Wirkstoff von Xromi, geht in die Muttermilch über. Stillen Sie nicht, wenn Sie Xromi einnehmen. Fragen Sie Ihren Arzt oder Apotheker um Rat.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Nach der Einnahme von Xromi können Sie sich schläfrig fühlen. Sie sollten kein Fahrzeug führen oder Maschinen bedienen, sofern nicht gezeigt wurde, dass Sie nicht betroffen sind und Sie dies mit Ihrem Arzt abgesprochen haben.

Xromi enthält Methyl-4-hydroxybenzoat (Ph.Eur.) (E218)

Methyl-4-hydroxybenzoat (Ph.Eur.) (E218) kann Überempfindlichkeitsreaktionen, auch mit zeitlicher Verzögerung, hervorrufen.

3. Wie ist Xromi einzunehmen?

Nehmen Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt oder Apotheker ein. Fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

Xromi sollte Ihnen nur von einem Facharzt verabreicht werden, der Erfahrung mit der Behandlung von Bluterkrankungen hat.

- Wenn Sie Xromi einnehmen, wird Ihr Arzt regelmäßig Bluttests durchführen. Damit werden die Anzahl und Art der Zellen in Ihrem Blut sowie Ihre Leber und Nieren geprüft.
- Abhängig von der Dosis, die Sie einnehmen, können diese Tests zunächst einmal pro Monat und dann alle 2 bis 3 Monate durchgeführt werden.
- Abhängig von diesen Ergebnissen kann Ihr Arzt Ihre Xromi-Dosis ändern.

Fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht sicher sind. Die normale Anfangsdosis für Erwachsene, Jugendliche und Kinder ab 2 Jahren beträgt 15 mg/kg täglich und die normale Erhaltungsdosis liegt zwischen 20-25 mg/kg. Ihr Arzt wird Ihnen die richtige Dosis verschreiben. Mitunter kann Ihr Arzt Ihre Dosis Xromi ändern, beispielsweise aufgrund verschiedener Tests. Sollten Sie sich nicht sicher sein, wie viel Arzneimittel Sie nehmen sollen, fragen Sie stets Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal.

Einnahme von Xromi zusammen mit Nahrungsmitteln und Getränken

Sie können dieses Arzneimittel unabhängig von einer Mahlzeit zu jeder beliebigen Tageszeit einnehmen. Allerdings sollte die Art der Anwendung und der Tageszeit jeden Tag einheitlich sein.

Anwendung bei älteren Menschen

Sie können empfindlicher auf die Wirkungen von Xromi reagieren und Ihr Arzt kann Ihnen ggf. eine niedrigere Dosis geben.

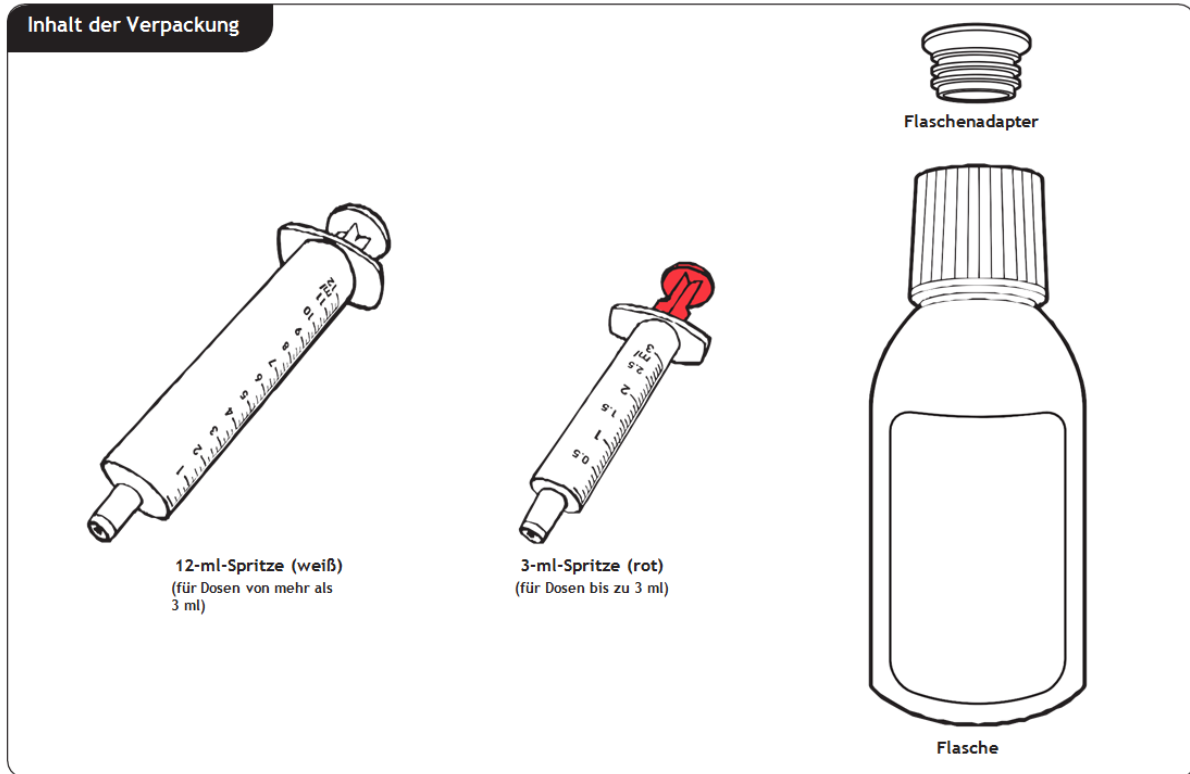
Wenn Sie eine Nierenerkrankung haben

Ihr Arzt kann Ihnen eine niedrigere Dosis geben.

Sie sollten Xromi nicht nehmen, wenn Sie eine schwere Nierenerkrankung haben.

Handhabung

Ihre Packung Xromi enthält eine Flasche mit dem Arzneimittel, einen Verschluss, einen Flaschenadapter und zwei Dosierspritzen (eine rote 3ml-Spritze und eine weiße 12ml-Spritze). Verwenden Sie zur Einnahme Ihres Arzneimittels stets die bereitgestellten Spritzen.



Es ist wichtig, dass Sie die korrekte Dosierspritze für Ihr Arzneimittel verwenden. Ihr Arzt oder Apotheker wird Sie beraten, welche Spritze je nach der verschriebenen Dosis zu verwenden ist.

Die kleinere 3ml-Spritze (rot) mit einer Skalierung von 0,5 ml bis 3 ml dient der Abmessung von Dosierungen von bis zu 3 ml. Sie sollten sie verwenden, wenn die Gesamtmenge, die Sie einnehmen müssen, weniger oder gleich 3 ml beträgt (jeder Skalierstrich von 0,1 ml enthält 10 mg Hydroxycarbamid).

Die größere 12ml-Spritze (weiß) mit einer Skalierung von 1 ml bis 12 ml dient der Abmessung von Dosierungen von mehr als 3 ml. Sie sollten sie verwenden, wenn die Gesamtmenge, die Sie einnehmen müssen, mehr als 3 ml beträgt (jeder Skalierstrich von 0,25 ml enthält 25 mg Hydroxycarbamid).

Wenn Sie als Eltern oder Pflegekraft das Arzneimittel verabreichen, waschen Sie Ihre Hände vor und nach der Gabe einer Dosis. Nehmen Sie verschüttete Mengen sofort auf. Zur Verringerung des Expositionsrisikos sollten bei der Handhabung von Xromi Einweghandschuhe getragen werden. Zur Reduzierung von Luftblasen sollte die Flasche vor Verabreichung der Dosis nicht geschüttelt werden.

Wenn Xromi mit der Haut, den Augen oder der Nase in Berührung kommt, sollte die betroffene Stelle unverzüglich und gründlich mit Seife und Wasser gewaschen werden.

Beachten Sie bei der Anwendung des Arzneimittels die folgenden Anweisungen:



1. Vor der Handhabung von Xromi Einweghandschuhe anziehen.
2. Entfernen Sie den Flaschenverschluss (Abbildung 1) und drücken Sie den Adapter fest in den Flaschenhals, wo er für weitere Dosierungen verbleibt (Abbildung 2).
3. Schieben Sie die Spitze der Dosierspritze in das Loch des Adapters (**Abbildung 3**). **Ihr Arzt oder Apotheker wird Ihnen mitteilen, welche Spritze Sie verwenden sollen, entweder die 3 ml- (rot) oder die 12 ml-Spritze (weiß), damit Sie die korrekte Dosis verabreichen.**
4. Stellen Sie die Flasche auf den Kopf (Abbildung 4).
5. Ziehen Sie den Kolben der Spritze zurück, sodass das Arzneimittel aus der Flasche in die Spritze gezogen wird. Ziehen Sie den Kolben bis zu der Markierung zurück, die Ihrer verordneten Dosis entspricht (Abbildung 4). Sollten Sie sich nicht sicher sein, wie viel Arzneimittel Sie in die Spritze ziehen sollen, fragen Sie stets Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal um Rat.
6. Stellen Sie die Flasche wieder richtig herum und entfernen Sie die Spritze vorsichtig aus dem Adapter; halten Sie sie dabei am Spritzenkörper und nicht am Kolben fest.
7. Geben Sie die Spitze der Spritze behutsam in Ihren Mund und richten Sie sie gegen die Wangeninnenseite.
8. Drücken Sie den Kolben langsam und behutsam herunter, um vorsichtig das Arzneimittel gegen die Wangeninnenseite zu spritzen. Schlucken Sie es hinunter. Drücken Sie den Kolben NICHT mit übermäßiger Kraft herunter und spritzen Sie das Arzneimittel NICHT gegen den hinteren Teil des Mundes oder den Rachen, da dies zu Würgen führen kann.
9. Entfernen Sie die Spritze aus Ihrem Mund.
10. Schlucken Sie das Arzneimittel und trinken Sie etwas Wasser nach; stellen Sie dabei sicher, dass kein Arzneimittel in Ihrem Mund verbleibt.
11. Den Verschluss wieder an der Flasche anbringen; dabei den Adapter angebracht lassen. Mit dem Verschluss die Flasche fest verschließen.
12. Waschen Sie die Spritze mit kaltem oder warmen Leitungswasser und spülen Sie sie gründlich ab. Halten Sie die Spritze unter Wasser und bewegen Sie den Kolben nach oben und nach unten, um sicherzustellen, dass die Innenseite der Spritze sauber ist. Lassen Sie die Spritze vollständig trocknen, bevor Sie diese Spritze für eine erneute Dosis verwenden. Bewahren Sie die Spritze an einem hygienischen Ort zusammen mit dem Arzneimittel auf.

Wiederholen Sie die obenstehenden Schritte für jede Dosis gemäß den Anweisungen Ihres Arztes oder Apothekers.

Wenn Sie eine größere Menge von Xromi eingenommen haben, als Sie sollten

Sollten Sie mehr Xromi eingenommen haben, als Sie sollten, sagen Sie dies unverzüglich Ihrem Arzt oder begeben Sie sich in ein Krankenhaus. Nehmen Sie die Verpackung des Arzneimittels und dieses Informationsblatt mit. Die häufigsten Symptome einer Überdosis Xromi sind:

- Hautrötungen,
- Schmerzempfindlichkeit (Schmerzen bei Berührung) und Anschwellen der Handflächen und Fußsohlen mit nachfolgendem Abschuppen
- Starke Pigmentierung der Haut (lokale Farbveränderungen)
- Wunde Stellen oder Schwellungen im Mund.

Wenn Sie die Einnahme von Xromi vergessen haben

Sprechen Sie mit Ihrem Arzt. **Nehmen Sie nicht die doppelte Menge ein, wenn Sie die vorherige Einnahme vergessen haben.**

Wenn Sie die Einnahme von Xromi abbrechen

Brechen Sie die Einnahme Ihres Arzneimittels nicht ab, sofern Sie nicht von Ihrem Arzt dazu aufgefordert wurden. Wenn Sie weitere Fragen zur Einnahme dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Wenn Sie eine der folgenden Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder begeben Sie sich unverzüglich in ein Krankenhaus.

Sehr häufig: kann mehr als 1 von 10 Personen betreffen

- Eine schwere Infektion
- Fieber oder Schüttelfrost
- Müdigkeit und/oder Blässe

Häufig: kann bis zu 1 von 10 Personen betreffen

- Unerklärliche Hämatome (Blutansammlungen unter der Haut) oder Blutungen
- Wunde Stellen (offene Hautinfektion) auf Ihrer Haut

Gelegentlich: kann bis zu 1 von 100 Personen betreffen

- Gelbfärbung des weißen Teils der Augen oder der Haut (Gelbsucht)

Selten: kann bis zu 1 von 1 000 Personen betreffen

- Geschwüre oder Wunden an Ihren Beinen

Sehr selten: kann bis zu 1 von 10 000 Personen betreffen

- Entzündung der Haut, die rote schuppige Flecken erzeugt und möglicherweise zusammen mit Gelenkschmerzen auftritt

Weitere Nebenwirkungen, die nicht oben genannt wurden, sind im Folgenden aufgeführt. Sprechen Sie mit Ihrem Arzt, wenn Sie Bedenken aufgrund einer dieser Nebenwirkungen haben.

Sehr häufig: kann mehr als 1 von 10 Personen betreffen

- Keine oder wenige Spermien in der Samenflüssigkeit (Azoospermie oder Oligospermie)

Häufig: (kann bis zu 1 von 10 Personen betreffen):

- Übelkeit
- Kopfschmerzen
- Schwindelgefühl
- Verstopfung
- Dunkelverfärbung von Haut, Nägeln und Mund
- Trockene Haut
- Haarausfall

Gelegentlich: (kann bis zu 1 von 100 Personen betreffen)

- Juckender roter Ausschlag auf der Haut (Ausschlag)
- Durchfall
- Erbrechen

- Entzündung oder Geschwürbildung im Mund
- Erhöhte Leberenzyme

Sonstige Nebenwirkungen (Häufigkeit ist nicht bekannt)

- Vereinzelt Fälle einer bösartigen Erkrankung der Blutzellen (Leukämie)
- Hautkrebs bei älteren Patienten
- Magenschmerzen oder Sodbrennen
- Geschwüre im Gastrointestinaltrakt
- Fieber
- Ausbleiben der Menstruationszyklen (Amenorrhoe)
- Gewichtszunahme
- Geringe Vitamin-D-Konzentration im Bluttest
- Geringe Magnesiumkonzentration im Bluttest
- Blutungen

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über [das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem](#) anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist Xromi aufzubewahren?

- Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf. Bei versehentlicher Einnahme besteht für Kinder Lebensgefahr.
- Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Umkarton und der Flasche nach „Verw. bis“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.
- Nach dem ersten Öffnen der Flasche muss der unverbrauchte Inhalt nach 12 Wochen entsorgt werden.
- Im Kühlschrank lagern (2° C – 8° C).
- Halten Sie die Flasche fest verschlossen, um den Verderb des Arzneimittels zu vermeiden und das Risiko eines versehentlichen Verschüttens zu vermindern.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was Xromi enthält

Der Wirkstoff ist Hydroxycarbamid. Ein ml Lösung enthält 100 mg Hydroxycarbamid.

Die weiteren Bestandteile sind Xanthan, Sucralose (E955), Erdbeergeschmack, Methyl-4-hydroxybenzoat (Ph.Eur.) (E218), Natriumhydroxid und gereinigtes Wasser. Siehe Abschnitt 2 „Xromi enthält Methyl-4-hydroxybenzoat“.

Wie Xromi aussieht und Inhalt der Packung

Xromi ist eine klare, farblose bis blassgelbe Lösung zum Einnehmen. Es wird in 150 ml-Glasflaschen mit einem kindergesicherten Verschluss geliefert. Jede Packung enthält eine Flasche, einen Flaschenadapter und zwei Dosierspritzen (eine rote Spritze mit einer Einteilung bis 3 ml und eine weiße Spritze mit einer Einteilung bis 12 ml).

Ihr Arzt oder Apotheker wird Sie beraten, welche Spritze je nach der verschriebenen Dosis zu verwendet ist.

Inhaber der Zulassung

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

Hersteller

Pronav Clinical Ltd.
Unit 5
Dublin Road Business Park
Carraroe, Sligo
F91 D439
Irland

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im

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