

## ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

LITALIR 500 mg-Kapseln

### 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Kapsel enthält 500 mg Hydroxycarbamid.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: 1 Kapsel enthält 42,2 mg Lactose-Monohydrat.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

### 3. DARREICHUNGSFORM

Hartkapsel

Opak grüne und rosa Kapseln mit dem Aufdruck „BMS 303“ aus schwarzer Tinte.

### 4. KLINISCHE ANGABEN

#### 4.1 Anwendungsgebiete

Litalir wird angewendet bei Erwachsenen zur

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

#### 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung soll nur von erfahrenen Onkologen oder Hämatologen durchgeführt werden.

Die Dosierung basiert auf dem tatsächlichen oder dem Idealgewicht des Patienten, je nachdem welches niedriger ist. Bei gleichzeitiger Gabe anderer myelosuppressiver Substanzen kann eine Dosisanpassung notwendig sein.

#### Chronisch myeloische Leukämie:

Bei der Behandlung der CML wird Hydroxycarbamid in Abhängigkeit von der Leukozytenanzahl üblicherweise in einer Anfangsdosis von 40 mg/kg täglich gegeben. Die Dosis wird um 50 % reduziert (20 mg/kg täglich), wenn die Anzahl der Leukozyten unter  $20 \times 10^9/l$  sinkt. Die Dosis wird dann individuell angepasst, um die Anzahl der Leukozyten bei  $5 - 10 \times 10^9/l$  zu halten. Die Hydroxycarbamid-Dosis ist zu reduzieren, wenn die Anzahl der Leukozyten unter  $5 \times 10^9/l$  fällt und erhöht werden, wenn eine Leukozytenanzahl von  $>10 \times 10^9/l$  beobachtet wird.

Das Blutbild ist engmaschig zu kontrollieren. Fallen die Leukozyten unter  $2.500/mm^3$  ( $2,5 \times 10^9/l$ ) oder die Thrombozyten unter  $100.000/mm^3$  ( $100 \times 10^9/l$ ), soll die Behandlung mit Litalir unterbrochen werden, bis sich die Werte deutlich normalisiert haben. Nach drei Tagen kann die Behandlung wiederaufgenommen werden, falls sich die Blutwerte wieder im Normbereich befinden. Die hämatopoetische Erholung erfolgt meist rasch. Kommt es während der kombinierten Strahlen- und Litalir-Therapie zu keiner Erholung, ist die Strahlentherapie auch zu unterbrechen. Eine Anämie kann auch ohne Unterbrechung der Litalir-Therapie unter Kontrolle gebracht werden.

Eine angemessene Testzeit, um die antineoplastische Wirksamkeit von Litalir zu bestimmen, beträgt sechs Wochen. Die Therapie ist für unbestimmte Zeit zu unterbrechen, wenn die Krankheit signifikant fortschreitet. Bei einem signifikanten klinischen Ansprechen kann die Therapie unbegrenzt fortgesetzt werden.

Essentielle Thrombozythämie:

Bei essentieller Thrombozythämie wird Hydroxycarbamid üblicherweise mit einer Anfangsdosis von 15 mg/kg/Tag gegeben mit Dosis-Anpassung, um die Anzahl der Thrombozyten unter  $600 \times 10^9/l$  zu halten, ohne dabei die Anzahl der Leukozyten unter  $4 \times 10^9/l$  zu mindern.

Litalir soll gegeben werden, bis die Anzahl der Thrombozyten und/oder die Anzahl der Leukozyten nicht mehr ausreichend kontrolliert werden können beziehungsweise bis eine Resistenz oder Intoleranz bewiesen werden kann.

Polycythaemia vera:

Bei Polycythaemia vera soll die Hydroxycarbamid-Therapie mit einer Dosierung von 15 – 20 mg/kg/Tag begonnen werden. Die Hydroxycarbamid-Dosis ist individuell anzupassen, um den Hämatokrit unter 45 % und die Anzahl der Thrombozyten unter  $400 \times 10^9/l$  ( $<400.000/mm^3$ ) zu halten. Bei den meisten Patienten kann dies mit einer kontinuierlich verabreichten Dosis von durchschnittlich 500 bis 1.000 mg pro Tag erzielt werden.

Die Behandlung mit Litalir kann solange fortgesetzt werden, bis der Hämatokrit und die Anzahl der Thrombozyten nicht mehr ausreichend unter Kontrolle gehalten werden können oder es Beweise für eine Resistenz oder Intoleranz gibt.

Ein komplettes Blutbild soll alle 6-8 Wochen erstellt werden.

Art der Anwendung:

Zum Einnehmen, unzerkaut mit ausreichend Flüssigkeit.

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

Weitere Hinweise für die Handhabung siehe unter Abschnitt 6.6.

Therapiedauer:

Als angemessener Zeitraum, um sich ein Bild von der Wirksamkeit von Litalir zu machen, gelten 6 Wochen. Hat sich Litalir als wirksam erwiesen, so kann die Therapie zeitlich unbeschränkt weitergeführt werden.

Spezielle Dosierungsanweisungen:

*Ältere Patienten (ab 65 Jahren)*

Ältere Patienten können empfindlicher auf die Wirkung von Litalir reagieren, die Dosierung soll deshalb eventuell reduziert werden.

*Kinder und Jugendliche*

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Litalir bei Kindern und Jugendlichen ist nicht erwiesen.

*Eingeschränkte Nierenfunktion*

Da die Elimination hauptsächlich über die Niere erfolgt, wird empfohlen, die Dosis bei eingeschränkter Nierenfunktion zu reduzieren. Eine strenge Überwachung der hämatologischen Parameter ist indiziert.

*Eingeschränkte Leberfunktion*

Für diese Patientengruppe liegen keine Daten vor. Eine strenge Überwachung der hämatologischen Parameter ist indiziert.

Litalir soll bei Patienten, die vor kurzem eine Strahlentherapie oder Chemotherapie mit anderen zytotoxischen Arzneistoffen erhielten, nur mit Vorsicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.4, 4.5 und 4.8).

Schmerzen und Beschwerden, die durch die Entzündung der Schleimhäute an der Stelle der Strahlentherapie (Mukositis) entstehen, können gewöhnlich durch topische Anästhetika und oral verabreichte Analgetika kontrolliert werden. Bei einer starken Reaktion kann die Therapie mit Litalir vorübergehend unterbrochen werden; bei einer extrem starken Reaktion muss eventuell zusätzlich die Strahlendosis vorübergehend verschoben werden.

### 4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- Schwere Knochenmarkdepression, Leukopenie ( $<2.500/\text{mm}^3$  bzw.  $2,5 \times 10^9/\text{l}$ ), Thrombozytopenie ( $<100.000/\text{mm}^3$  bzw.  $100 \times 10^9/\text{l}$ ) oder schwere Anämie.
- Stillzeit

### 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

**Dieses Arzneimittel darf nur von Ärzten eingesetzt werden, die genügend Erfahrung im Umgang mit Zytostatika haben.**

Litalir kann zu Knochenmarkdepression führen. Die Therapie mit Litalir sollte daher bei Knochenmarkdepression oder schwerer Anämie nicht begonnen werden.

Leukopenie ist die erste und am häufigsten vorkommende Erscheinung dieser Depression, Thrombozytopenie und Anämie treten weniger häufig und selten ohne eine vorhergehende Leukopenie auf. Die Myelosuppression tritt eher bei Patienten auf, die vorher eine Strahlentherapie erhielten oder mit zytotoxischen Chemotherapeutika behandelt wurden. Bei solchen Patienten sollte Litalir nur mit Vorsicht angewendet werden.

Ein Differentialblutbild, das die Bestimmung des Hämoglobingehalts, die Leukozytendifferenzierung und die Anzahl der Thrombozyten bestimmt, sollte regelmäßig durchgeführt werden, auch nachdem auf die individuell optimale Dosis eingestellt wurde. Das Kontroll-Intervall sollte individuell angepasst werden, aber normalerweise ist die Kontrolle einmal wöchentlich durchzuführen.

Sinkt die Zahl der Leukozyten unter  $2.500/\text{mm}^3$  ( $2,5 \times 10^9/\text{l}$ ) oder die Thrombozytenzahl unter  $100.000/\text{mm}^3$  ( $100 \times 10^9/\text{l}$ ), sollte die Therapie unterbrochen werden, solange bis die Normalwerte wieder erreicht sind. Die Erholung von der Myelosuppression erfolgt in der Regel rasch.

Falls eine Anämie vor oder während der Therapie mit Litalir auftritt, können die roten Blutkörperchen, falls erforderlich, ersetzt werden.

#### *Abnormalitäten der Erythrozyten*

Megaloplastische Erythropoese, die selbst-limitierend ist, tritt häufig zu Beginn der Litalir-Therapie auf. Diese morphologische Änderung gleicht jener bei perniziöser Anämie, ist aber nicht mit einem Vitamin B12- oder Folsäure-Mangel verbunden. Da die Makrozytose einen sich gelegentlich entwickelnden Folsäuremangel maskieren kann, ist eine regelmäßige Kontrolle des Folsäurespiegels empfohlen.

Hydroxycarbamid kann die Eisen-Clearance verzögern und den Anteil der Nutzung des Eisens durch Erythrozyten reduzieren, aber es verändert scheinbar nicht die Überlebenszeit der Erythrozyten.

Während der Therapie mit Litalir sollten die Blutwerte sowie die Leber- und Nierenfunktion regelmäßig überwacht werden. Bei Patienten mit Leber- und/oder Nierenfunktionsstörung ist die Erfahrung begrenzt. Daher sollte bei der Behandlung dieser Patienten besonders vorsichtig vorgegangen werden, insbesondere zu Beginn der Behandlung.

Während der Therapie mit Litalir soll auf eine genügende Flüssigkeitszufuhr geachtet werden.

Litalir sollte Patienten, die eine begleitende Behandlung mit antineoplastischen Arzneimitteln oder eine Strahlentherapie erhalten oder erhalten haben, vorsichtig verabreicht werden, da Nebenwirkungen

häufiger und stärker auftreten können als bei alleiniger Anwendung von Hydroxycarbamid, anderen antineoplastischen Arzneimitteln oder Strahlentherapie. Zu diesen Nebenwirkungen gehören Knochenmarkdepression, gastrointestinale Irritationen und Mucositis. Eine Verstärkung von Erythemen, die durch vorhergehende oder gleichzeitige Strahlentherapie verursacht werden, ist möglich. Nebenwirkungen wie Übelkeit, Erbrechen und Anorexie, die durch eine Kombinationstherapie von Litalir und Strahlen hervorgerufen werden, können durch ein vorübergehendes Absetzen von Litalir gebessert werden.

Hydroxycarbamid kann schmerzhafte Unterschenkelulzera verursachen, die normalerweise schwierig zu behandeln sind und eine Unterbrechung der Behandlung erfordern können. Ein Absetzen von Hydroxycarbamid führt normalerweise nach einigen Wochen zu einer langsamen Heilung der Ulzera. Bei Patienten mit myeloproliferativen Erkrankungen traten während der Therapie mit Hydroxycarbamid durch Vaskulitiden verursachte Ulzera und Gangrän auf. Diese Vaskulitiden wurden zumeist bei Patienten beobachtet, die außerdem zuvor oder gleichzeitig mit Interferon therapiert wurden. Aufgrund des möglicherweise schweren Verlaufes dieser durch Vaskulitiden verursachten Ulzera bei Patienten mit myeloproliferativen Erkrankungen sollte bei Auftreten solcher Ulzera die Therapie mit Hydroxycarbamid abgebrochen und mit einem anderen Arzneimittel fortgesetzt werden.

Bei Patienten, die eine Langzeitbehandlung mit Hydroxycarbamid bei myeloproliferativen Krankheiten wie Polycythaemia vera und Thrombozythämie erhalten, kann sich eine Sekundärleukämie entwickeln. Zur Zeit ist noch unbekannt, inwieweit dieses auf die zugrundeliegende Krankheit oder auf die Behandlung mit Hydroxycarbamid zurückzuführen ist.

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

#### *Atemwegserkrankungen*

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

#### *Empfängnisverhütende Maßnahmen*

Geeignete kontrazeptive Maßnahmen sind zu ergreifen, wenn ein Partner mit Litalir behandelt wird. Hydroxycarbamid kann erbgutschädigend wirken. Männern, die mit Hydroxycarbamid behandelt werden, wird empfohlen, während der Behandlung und mindestens 1 Jahr danach kein Kind zu zeugen und sich vor Therapiebeginn wegen der Möglichkeit einer irreversiblen Infertilität durch die Therapie mit Hydroxycarbamid über eine Spermakonservierung beraten zu lassen.

Frauen im gebärfähigen Alter sollen während einer Behandlung mit Litalir nicht schwanger werden und eine zuverlässige antikonzeptionelle Methode anwenden.

Bei HIV-infizierten Patienten, die mit einer Kombination von Hydroxycarbamid und Didanosin (mit oder ohne Stavudin) behandelt wurden, wurde Pankreatitis, auch mit tödlichem Ausgang, beobachtet. Bei HIV-infizierten Patienten, die Hydroxycarbamid gemeinsam mit antiretroviralen Arzneimitteln erhielten, wurde nach Markteinführung von Hepatotoxizität und Leberschäden berichtet. Leberschäden, die zum Tode führten, wurden am häufigsten bei den Patienten beobachtet, die gleichzeitig Hydroxycarbamid, Didanosin und Stavudin erhielten. Diese Kombination sollte vermieden werden. Periphere Neuropathien (in einigen Fällen schwerwiegend) wurden bei HIV-infizierten Patienten berichtet, die Hydroxycarbamid in Kombination mit antiretroviralen Arzneimitteln, insbesondere Didanosin (mit oder ohne Stavudin), erhielten (siehe Abschnitt 4.8).

### *Impfungen*

Die gleichzeitige Anwendung von Litalir und Lebendimpfstoffen kann möglicherweise die Replikation des Lebendvirus vervielfachen und/oder die Nebenwirkungen des Lebendvirus verstärken, da die natürlichen Abwehrkräfte durch Litalir unterdrückt sein können. Die Impfung mit einem Lebendvirus kann in Patienten, die Litalir einnehmen, zu einer schweren Infektion führen. Die Immunantwort der Patienten gegen Impfungen ist möglicherweise vermindert. Die Verwendung von Lebendimpfstoffen sollte vermieden werden und der Rat eines Spezialisten eingeholt werden (siehe Abschnitt 4.5).

Dieses Arzneimittel enthält 42,2 mg Lactose. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lapp-Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

### **4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

Studien zeigen eine analytische Interferenz zwischen Hydroxycarbamid und Enzymen, die Harnstoff, Harnsäure und Milchsäure abbauen (Urease, Uricase, Lactatdehydrogenase). Dies kann zu fälschlich erhöhten Werten dieser Substrate bei mit Litalir behandelten Patienten führen.

Da es unter einer Behandlung mit Litalir zu einem Anstieg der Serum-Harnsäure-Spiegel kommen kann, ist gegebenenfalls eine Anpassung der urikosurischen Behandlung erforderlich.

Die gleichzeitige Anwendung von Litalir mit anderen myelosuppressiven Substanzen oder Strahlentherapie steigert die Möglichkeit einer Knochenmarkdepression oder anderer Nebenwirkungen (siehe Abschnitt 4.4 sowie Abschnitt 4.8).

In-vitro-Studien haben gezeigt, dass Hydroxycarbamid die Zytotoxizität sowohl von Cytarabin (Ara-C) als auch von Fluoropyrimidinen verstärkt. Es ist unklar, ob diese Wechselwirkung klinisch zu einer kooperativen Toxizität oder zu der Notwendigkeit einer Dosisanpassung führt.

Bei Kombination von Hydroxycarbamid mit antiretroviralen Substanzen (Nukleosidanaloga) sind Pankreatitis und Leberschädigungen, zum Teil mit letalem Ausgang, sowie schwere periphere Neuropathien berichtet worden. Eine Kombination von Litalir mit Nukleosidanaloga (z.B. Didanosin, Stavudin) kann daher nicht empfohlen werden (siehe Abschnitt 4.4).

Bei gleichzeitigem Einsatz von Lebendimpfstoffen besteht ein erhöhtes Risiko für systemische Impfkrankheit mit tödlichem Ausgang. Lebendimpfungen sind für immunsupprimierte Patienten nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).

### **4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

#### Schwangerschaft

Hydroxycarbamid ist genotoxisch. Eine Vielfalt von Tierversuchen mit Hydroxycarbamid hat ergeben, dass Litalir stark teratogen ist. Hierbei wurden Embryo-fetaler Tod, fetale Missbildungen der Viscera sowie des Skelettes, Wachstumsstörungen und funktionelle Defekte beobachtet (siehe auch Abschnitt 5.3).

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

Frauen sollen während der Behandlung nicht schwanger werden. Geeignete kontrazeptive Maßnahmen sind zu ergreifen, wenn ein Partner mit Litalir behandelt wird (siehe Abschnitt 4.4).

Tritt während der Behandlung mit Litalir eine Schwangerschaft ein, so ist die Möglichkeit einer genetischen Beratung zu nutzen.

Hydroxycarbamid kann fetale Schäden hervorrufen, wenn es an eine schwangere Frau verabreicht wird, daher wird auch bei Kinderwunsch nach einer Therapie mit Hydroxycarbamid eine genetische Beratung empfohlen.

#### Stillzeit

Da Hydroxycarbamid in die Muttermilch ausgeschieden wird, ist die Anwendung von Litalir in der Stillzeit kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Ist aus therapeutischen Gründen eine Anwendung von Litalir in der Stillzeit notwendig, muss abgestillt werden.

#### Fertilität

Bei Männern wurden Azoospermie und Oligospermie, die manchmal reversibel waren, beobachtet. Männliche Patienten sollten daher vor Behandlungsbeginn über die Möglichkeit der Spermakonservierung aufgeklärt werden.

Hydroxycarbamid kann genotoxisch sein, daher ist eine genetische Beratung ratsam, falls eine Patientin nach Beendigung einer Therapie mit Hydroxycarbamid schwanger werden möchte.

Männer, die in Behandlung sind, sollten sichere kontrazeptive Maßnahmen während und mindestens 1 Jahr nach der Behandlung anwenden (siehe Abschnitt 4.4).

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

Das Reaktionsvermögen kann während der Behandlung mit Litalir beeinträchtigt sein. Dieses sollte dem Patienten in Situationen bewusst sein, in denen erhöhte Aufmerksamkeit erforderlich ist, z. B. beim Lenken eines Fahrzeugs und beim Bedienen von Maschinen.

### **4.8 Nebenwirkungen**

Die Knochenmarkdepression ist die dosislimitierende Toxizität von Hydroxycarbamid. Gastrointestinale Nebenwirkungen sind häufig, erfordern aber nur selten eine Reduktion der Dosis oder eine Beendigung der Behandlung.

Innerhalb jeder Systemorganklasse werden die Nebenwirkungen nach abnehmenden Schweregrad angegeben: Sehr häufig ( $\geq 1/10$ ), häufig ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), gelegentlich ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ), selten ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ), sehr selten ( $< 1/10.000$ ), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

<b>Systemorganklasse</b>	<b>Häufigkeit</b>	<b>MedDRA Terminologie</b>
<i>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems<sup>1)</sup></i>	Sehr häufig	Knochenmarkdepression, Megaloblastose, Leukopenie, Thrombozytopenie, Anämie, erniedrigte CD4 Lymphozyten
<i>Erkrankungen des Nervensystems</i>	Häufig	Krämpfe, Schwindel, periphere Neuropathie, Kopfschmerzen, Somnolenz
<i>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</i>	Häufig	Pulmonale Fibrose, Infiltration der Lunge, allergische Alveolitis
	Nicht bekannt	Interstitielle Lungenerkrankung
<i>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</i>	Sehr häufig	Diarrhoe, Verstopfung, Übelkeit, Erbrechen, Stomatitis, Dyspepsie, Pankreatitis <sup>2)</sup> , Bauchbeschwerden, Mucositis
<i>Erkrankungen der Nieren und Harnwege</i>	Sehr häufig	erhöhter Kreatininspiegel, erhöhter Harnstoffspiegel, erhöhter Harnsäurespiegel, Dysurie
<i>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes<sup>3)</sup></i>	Sehr häufig	(makulo-)papulöser Ausschlag, Erythem, Alopezie, Dermatomyositis, Atrophie der

Systemorganklasse	Häufigkeit	MedDRA Terminologie
		Haut, Abschuppung der Haut, kutane Vaskulitis, Hautulzeration, Hyperpigmentierung, Degeneration der Nägel
	Sehr selten	Systemischer und kutaner Lupus erythematodes
	Nicht bekannt:	Nagelpigmentierung
<i>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</i>	Sehr häufig	Anorexie
	Selten	Tumorlysesyndrom
<i>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</i>	Selten	Gangrän
<i>Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)</i>	Häufig	Hautkrebs
<i>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</i>	Sehr häufig	Fieber <sup>4)</sup> , Schüttelfrost, Malaise, Asthenie
<i>Leber- und Gallenerkrankungen</i>	Häufig	Lebertoxizität <sup>2)</sup> , erhöhte Leberenzymwerte, Cholestase, Hepatitis
<i>Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse</i>	Sehr häufig	Azoospermie, Oligospermie
<i>Psychiatrische Erkrankungen</i>	Häufig	Halluzinationen, Desorientierung

1) Es sind regelmäßige Kontrollen des Blutstatus (mindestens 1 x wöchentlich) erforderlich. Bei Patienten mit myeloproliferativen Erkrankungen, wie z. B. Polycythaemia vera und Thrombozytopenie, die eine Langzeittherapie mit Hydroxycarbamid erhielten, wurde von sekundärer Leukämie berichtet. Es ist nicht bekannt, ob dieser Effekt auf die Therapie mit Hydroxycarbamid oder die Krankheit des Patienten zurückzuführen ist.

Bei der Therapie mit Hydroxycarbamid kann eine Megaloblastose auftreten, die nicht auf eine Behandlung mit Folsäure oder Vitamin B12 anspricht.

Die Knochenmarkdepression bildet sich bei Absetzen der Therapie zurück.

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

2) Pankreatitis mit oder ohne tödlichem Ausgang, Hepatotoxizität sowie schwere periphere Neuropathien wurden von HIV-infizierten Patienten berichtet, die Hydroxycarbamid in Kombination mit antiretroviralen Arzneimitteln, insbesondere Didanosin und Stavudin, erhielten. In der Studie ACTG5025 sank bei Patienten, die mit einer Kombination aus Hydroxycarbamid, Didanosin, Stavudin und Indinavir behandelt wurden, die Zahl der CD4-Zellen um etwa 100/mm<sup>3</sup>.

3) Bei Patienten mit myeloproliferativen Erkrankungen traten während der Therapie mit Hydroxycarbamid durch Vaskulitiden der Haut verursachte Ulzera und Gangrän auf. Diese Vaskulitiden wurden zumeist bei Patienten mit vorhergehender oder gleichzeitiger Behandlung mit Interferon beobachtet (siehe Abschnitt 4.4).

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

### Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

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

Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das nationale Meldesystem anzuzeigen:

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen  
Traisengasse 5  
1200 WIEN  
ÖSTERREICH  
Fax: + 43 (0) 50 555 36207  
Website: <http://www.basg.gv.at/>

#### **4.9 Überdosierung**

Bei Patienten, die ein Vielfaches der empfohlenen Dosis erhielten, wurde über akut toxische Effekte an der Schleimhaut berichtet. Wundsein, violette Erytheme, Ödeme an den Handflächen und Fußsohlen mit nachfolgendem Abschuppen, ausgeprägte generalisierte Hyperpigmentation der Haut und schwere akute Stomatitis wurden beobachtet.

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

### **5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN**

#### **5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

Pharmakotherapeutische Gruppe: andere antineoplastische Mittel, ATC-Code: L01X X05

Der genaue Wirkmechanismus von Hydroxycarbamid ist unbekannt. Der wichtigste Effekt von Hydroxycarbamid scheint die Blockade des Ribonukleotidreduktase-Systems zu sein, was zu einer Hemmung der DNA-Synthese führt. Eine zelluläre Resistenz wird häufig durch erhöhte Ribonukleotidreduktase-Spiegel als Folge einer Genamplifizierung verursacht.

#### **5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften**

##### *Resorption*

Hydroxycarbamid wird gut resorbiert und ist bei oraler Applikation vollständig bioverfügbar.

Nach oraler Gabe werden in 0,5 bis zu 2 Stunden maximale Plasma-Konzentrationen erreicht.

Die maximalen Serumwerte  $C_{max}$  nach oralen Dosen von 40 bis 80 mg/kg betragen 0,5 bis 2,0 mmol/l.

Mit steigender Dosis wurde ein disproportionaler Anstieg der durchschnittlichen Spitzenplasmaspiegel und der AUC beobachtet.

##### *Verteilung*

Hydroxycarbamid verteilt sich rasch und breit im Körperwasser, passiert bei höheren Blutspiegeln die Blut-Hirnschranke (maximale Liquorkonzentrationen werden 3 Stunden nach einer oralen Verabreichung gefunden) und wurde in Aszites, Pleuraergüssen und der Muttermilch gefunden. Hydroxycarbamid reichert sich in Leukozyten und Erythrozyten an.

##### *Biotransformation*

Bis zu 50% einer oralen Dosis wird über Wege metabolisiert, die nicht vollständig aufgeklärt werden konnten. Hydroxycarbamid wird durch intestinale Ureasen zu N-Hydroxyacetamid abgebaut.

##### *Elimination*

Die Konzentration im Serum sinkt nach 24 Stunden fast auf den Nullwert. 30-55% unverändertes Hydroxycarbamid wird in 24-48 Stunden durch die Nieren ausgeschieden. Die Serum-Halbwertszeit beträgt 3,5 bis 5 Stunden. Fast 80 % einer oral oder intravenös verabreichten Dosis von 7 bis 30 mg/kg werden renal innerhalb von 12 Stunden ausgeschieden. Bei wiederholter täglicher Verabreichung entsteht keine Kumulation.

#### **5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit**



### *Chronische Toxizität*

Knochenmarkschädigungen, lymphoide Atrophie in der Milz und degenerative Veränderungen im Epithel des Dün- und Dickdarmes sind toxische Effekte, die in Tierstudien beobachtet wurden. Das mögliche Risiko von ähnlichen Effekten beim Menschen muss berücksichtigt werden.

### *Reproduktionstoxizität*

Die Teratogenität von Hydroxycarbamid wurde bei vielen Tierarten, darunter Ratte, Maus und Kaninchen, nachgewiesen. Die große Vielfalt teratogener Effekte beinhaltet den Tod einer großen Anzahl Embryos, deformierte Extremitäten, neurale Defekte und Verhaltensstörungen. Außerdem beeinflusste Hydroxycarbamid bei wiederholter Gabe die Spermatogenese und die Motilität der Spermien von Mäusen.

### *Genotoxizität*

Hydroxycarbamid zeigte in herkömmlichen Testsystemen genotoxische Eigenschaften.

### *Kanzerogenität*

Die präklinischen Informationen über das karzinogene Potential von Hydroxycarbamid sind gering. Eine 12 Monats-Studie an Mäusen, bei der das Auftreten von Lungentumoren untersucht wurde, zeigte kein karzinogenes Potential von Hydroxycarbamid.

## **6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

### **6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

Kapselinhalt: Zitronensäure, Natriummonohydrogenphosphat, Magnesiumstearat, Lactose-Monohydrat, Kapselhülle: Gelatine, Eisenoxid gelb (E172), Indigotin (E132), Titandioxid (E171), Erythrosin (E127), Schellack, Sojalecithin, Dimeticon, Eisenoxid schwarz (E172).

### **6.2 Inkompatibilitäten**

Nicht zutreffend.

### **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

3 Jahre

### **6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

Nicht über 25 °C lagern. Die Flasche gut verschlossen halten. Vor Hitze schützen.

### **6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

Braunglasflasche (III)

Schraubdeckel aus Aluminium-gold lackiert mit Dichtungseinlage (Polyethylen/PVDC)

Flasche mit 100 Hartkapseln.

### **6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung**

Vor und nach jedem Kontakt mit den Litalir Hartkapseln oder der Litalir Flasche sollten die Hände gewaschen werden. Sollte Pulver verschüttet werden, soll es sofort mit einem Wegwerftuch aufgewischt werden und mit der leeren Kapsel in einem verschlossenen Behältnis (z.B. Plastikbeutel) getrennt entsorgt werden. Menschen, die Litalir nicht einnehmen, sollten auch nicht mit Litalir in Berührung kommen. Litalir muss für Kinder und Tiere unzugänglich aufbewahrt werden.

Die Hinweise für die Handhabung und Entsorgung von Zytostatika sind zu beachten.

Es wurden verschiedenste Richtlinien zu diesem Thema veröffentlicht. Es gibt kein generelles Abkommen, dass die Verfahren, die in diesen Richtlinien empfohlen werden, notwendig oder geeignet sind. Um das Risiko einer dermalen Exposition zu minimieren sollten beim Hantieren mit Flaschen, die Litalir 500mg-Kapseln enthalten, Einweg-Handschuhe getragen werden. Das beinhaltet jeglichen Umgang mit dem Präparat in Kliniken, Apotheken, Lagerräumen und Heimpflegestationen. Außerdem während dem Auspacken und der Inspektion, während des Transports innerhalb eines Gebäudes und während der Zubereitung und Applikation der Dosis.

## **7. INHABER DER ZULASSUNG**

Bristol-Myers Squibb GesmbH, 1200 Wien

## **8. ZULASSUNGSNUMMER**

Z.Nr.: 1-23.227

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

Datum der Erteilung der Zulassung: 28. September 1999

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 15. November 2013

## **10. STAND DER INFORMATION**

09.2018

## **REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT**

Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten