

Xromi® (Hydroxycarbamid)

100 mg/ml Lösung zum Einnehmen



Leitfaden für Mediziner / medizinisches Fachpersonal

Wichtige Informationen zur Minimierung des Risikos von Medikationsfehlern und schweren Nebenwirkungen

Dieser Leitfaden ist verpflichtender Teil der Zulassung von Xromi® (Hydroxycarbamid) 100 mg/ml Lösung zum Einnehmen bei Sichelzellerkrankung und wurde als zusätzliche risikominimierende Maßnahme beauftragt, um das Risiko des Auftretens von schwerwiegenden Nebenwirkungen zu reduzieren und das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Hydroxycarbamid 100 mg/ml Lösung bei der Sichelzellerkrankung zu verbessern. Mit diesem Leitfaden soll daher sichergestellt werden, dass Angehörige der Heilberufe, die Hydroxycarbamid 100 mg/ml Lösung bei Sichelzellerkrankung verschreiben und zur Anwendung bringen, sowie Patienten die besonderen Sicherheitsanforderungen kennen und berücksichtigen.

Ein Patientenleitfaden ist verfügbar. Sie sind aufgefordert, jedem Patienten / Betreuer ein Exemplar des Patientenleitfadens zur Verfügung zu stellen, wenn Sie die Behandlung mit Hydroxycarbamid veranlassen.

Weitere Exemplare dieses Leitfadens und des Patienten-/Betreuerleitfadens können angefordert werden bei

Apocare Pharma GmbH, Hauptstraße 198, 33647 Bielefeld

Tel: +49 521 97 17 479, Fax: +49 521 98 911 898

E-Mail: medinfo@apocarepharma.de oder unter www.xromi.de und <https://www.bfarm.de/schulungsmaterial/> abgerufen werden.

Inhaltsverzeichnis

	Seite
1. Indikation, Dosierung und Dosisanpassung	3
2. Handhabung	5
3. Warnungen vor wichtigen Risiken bei der Anwendung	7
3.1 Medikationsfehler	
3.2 Myelosuppression	
3.3 Begleitende Verwendung von nukleosidischen Reverse-Transkriptase-Inhibitoren, Interferonen, anderen myelosuppressiven Mitteln oder Strahlentherapie	
3.4 Hautgeschwüre und Vaskulitis, Ulcera cruris	
3.5 Langfristige Sicherheit von Hydroxycarbamid: Mutagenität und Karzinogenität (sekundäre maligne Erkrankungen)	
3.6 Teratogenität, männliche Fertilität, Notwendigkeit von Verhütung bei Männern und Frauen, Stillzeit	
4. Nachbeobachtung von Patienten, die mit Hydroxycarbamid behandelt wurden	11
4.1 Hämatologische Nachuntersuchung	
4.2 Nachuntersuchung bei Nieren- und/oder Leberschäden	
5. Zusammenfassung der Produkteigenschaften	12

1. Indikation, Dosierung und Dosisanpassung

Indikation

Hydroxycarbamid ist zur Vorbeugung von vaso-okklusiven Komplikationen der Sichelzellerkrankung bei Patienten über 2 Jahren indiziert.

Dosierung und Dosisanpassung

Hydroxycarbamid ist zur oralen Anwendung bestimmt.

Die Hydroxycarbamid-Behandlung muss von Ärzten oder medizinischen Fachkräften überwacht werden, die über Erfahrung in der Behandlung von Patienten mit Sichelzellerkrankung verfügen.

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

- ◇ Hydroxycarbamid 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 Hydroxycarbamid Wasser getrunken werden.
- ◇ Bei Erwachsenen ohne Schluckbeschwerden können feste orale Formulierungen angemessener und geeigneter sein.

Patienten	Empfohlene Dosierung und Einstellung
<p>Erwachsene</p> <p>UND</p> <p>Kinder und Jugendliche (2- 18 Jahre)</p>	<p>◇ Titration der Dosis auf Zielwert:</p> <ul style="list-style-type: none"> – absolute Neutrophilenzahl 1.500 - 4.000/mm³ UND – Thrombozytenzahl > 80.000/mm³ <p>◇ übliche Anfangsdosis: 15 mg/kg/Tag</p> <p>◇ alle 8 Wochen jeweils um 5 mg/kg/Tag bis zum Erreichen der Ziel-Zellzahlen erhöhen</p> <p>◇ übliche Erhaltungsdosis: zwischen 20-25 mg/kg/Tag</p> <p>◇ maximale Dosis: 35 mg/kg/Tag</p> <p>Hydroxycarbamid verursacht Knochenmarkdepression. Der hämatologische Status muss überwacht werden und die Hydroxycarbamid-Behandlung bei Auftreten von Neutropenie oder Thrombozytopenie vorübergehend ausgesetzt werden (siehe Abschnitt 3.2 und 4.1).</p>
<p>Nierenfunktionsstörung</p>	<p>Kreatinin-Clearance > 60 ml/min.: 15-30 mg/kg pro Tag.</p> <p>Kreatinin-Clearance 30 - 60 ml/min.: reduzieren Sie die Anfangsdosis um 50 %.</p> <p>Kreatinin-Clearance < 30 ml/min.:</p> <p>beenden Sie die Behandlung (siehe Kontraindikation in der Fachinformation)</p>

2. Handhabung

Jede Packung enthält

- ◇ eine Flasche 150 ml mit kindersicherem Verschluss,
- ◇ einen Flaschenadapter,
- ◇ zwei Dosierspritzen (orale Spritzen) zur genauen Dosierung der oralen Lösung.

Die nicht benötigte Spritze sollte entsorgt werden.

Inhalt der Verpackung



	Art der Dosierspritze	
Volumen	3 ml	12 ml
Farbe	Rot	Weiß
Graduierung	jede Graduierung von 0,1 ml fasst 10 mg Hydroxycarbamid	jede Graduierung von 0,25 ml fasst 25 mg Hydroxycarbamid
Dosisvolumen	Dosis bis 3 ml	Dosis mehr als 3 ml

Bitte teilen Sie dem Patienten oder der Pflegekraft mit, welche Spritze verwendet werden soll, um sicherzustellen, dass das richtige Volumen verabreicht wird.

- ◇ Im Kühlschrank (2° C - 8° C) aufbewahren. Nach dem ersten Öffnen der Flasche unverbrauchten Inhalt nach 12 Wochen entsorgen.
- ◇ Frauen, die schwanger sind, eine Schwangerschaft planen oder stillen, sollten nicht mit Hydroxycarbamid in Kontakt kommen.

- ◇ Vor und nach der Verabreichung einer Dosis die Hände waschen.
- ◇ Vor Gebrauch die Flasche nicht schütteln, um Luftblasen zu vermeiden.
- ◇ Verschüttete Mengen sofort aufwischen.
- ◇ Bei der Handhabung mit Hydroxycarbamid Einweghandschuhe verwenden.
- ◇ Sollte Lösung mit Haut oder Schleimhäuten in Berührung kommen, die betroffene Stelle unverzüglich und gründlich mit Seife und Wasser waschen.
- ◇ Stellen Sie sicher, dass der Patient / Pfleger gut über die Vorsichtsmaßnahmen für eine ordnungsgemäße Handhabung informiert ist.

3. Warnungen vor wichtigen Risiken bei der Anwendung

3.1 Medikationsfehler

Bei der Umstellung der Patienten von Kapseln oder Tabletten auf die orale Lösung gibt es ein Risiko von Medikationsfehlern.

Zur Vermeidung möglicher Medikationsfehler beachten Sie bitte Folgendes:

- ◇ Hydroxycarbamid 100 mg/ml orale Lösung ist bioäquivalent zu Tabletten- und Kapselformulierungen. Beim Wechsel der Formulierungen ist eine Dosisänderung nicht erforderlich.
- ◇ Patienten und Eltern/Pfleger sollten über das genaue Verabreichungsvolumen und die richtige Dosierspritze (3 ml oder 12 ml) informiert werden. Die nicht benötigte Spritze sollte entsorgt werden.

3.2 Myelosuppression

Knochenmarkdepression ist eine wichtige, dosisbezogene Nebenwirkung von Hydroxycarbamid. Sie geht meistens mit einer Neutropenie, Retikulozytopenie und Makrozytose einher und kann Dosisanpassungen oder den Therapieabbruch erfordern. Daher ist eine regelmäßige Überwachung der Blutwerte während der Behandlung mit Hydroxycarbamid erforderlich.

- ◇ Es wird eine stufenweise Titration der Dosis empfohlen, um schwerwiegende Knochenmarkdepressionen zu vermeiden.

Management der hämatologischen Toxizität

Die Myelotoxizität kann anhand der folgenden Ergebnisse der Blutuntersuchung charakterisiert werden:

**Neutrophile < 1.500/µl,
Thrombozyten < 80.000/µl,
Hämoglobin < 4.5 g/dl,
Retikulozyten < 80.000/µl, wenn die Hämoglobinkonzentration < 9 g/dl beträgt.**

- ◇ Wenn die Knochenmarkfunktion beeinträchtigt ist, sollte eine Behandlung mit Hydroxycarbamid nicht begonnen werden.
- ◇ Wenn Neutropenie oder Thrombozytopenie auftritt, stellen Sie die Verabreichung von Hydroxycarbamid vorübergehend ein.

- ◇ Eine Besserung der Myelosuppression erfolgt meist schnell, wenn die Hydroxycarbamid-Therapie unterbrochen wird.
- ◇ Die Hydroxycarbamid-Therapie kann dann mit einer um 5 mg/kg/Tag niedrigeren Dosis als vor Beginn der Zytopenie angegebenen Dosis wieder aufgenommen werden.

3.3 Begleitende Verwendung von nukleosidischen Reverse-Transkriptase-Inhibitoren, Interferonen, anderen myelosuppressiven Mitteln oder Strahlentherapie

- ◇ Hydroxycarbamid darf nicht in Kombination mit antiretroviralen Arzneimitteln angewendet werden. Es kann bei HIV-Patienten zu Therapieversagen und Toxizitäten (in einigen Fällen tödlich) führen.
- ◇ Die gleichzeitige Anwendung anderer myelosuppressiver Medikamente, Interferon oder Strahlentherapie kann die Knochenmarkdepression, Magen-Darm-Störungen, Mukositis oder Vaskulitis verstärken.
- ◇ Ein Erythem, das durch Strahlentherapie verursacht wurde, kann durch Hydroxycarbamid verstärkt werden.

Der Arzt sollte erfragen, ob der Patient eine antiretrovirale Therapie erhält oder erhielt, andere myelosuppressive Medikamente oder Interferon vom Patienten eingenommen werden und ob der Patient einer Strahlentherapie unterzogen wurde/wird.

3.4 Hautgeschwüre und Vaskulitis, Ulcera cruris

- ◇ Hydroxycarbamid ist bei Patienten mit Ulcera cruris (Beingeschwüre) mit Vorsicht anzuwenden.
- ◇ Wenn sich kutane Vaskulitis-Geschwüre bilden, sollte Hydroxycarbamid abgesetzt werden.

Der Arzt sollte prüfen, ob der Patient myeloproliferative Störungen hat, eine Interferontherapie erhielt/erhält und ob der Patient Beingeschwüre hat.

3.5 Langfristige Sicherheit von Hydroxycarbamid: Mutagenität und Karzinogenität (sekundäre maligne Erkrankungen)

Arzneimittel, die wie Hydroxycarbamid die DNA-Synthese beeinflussen, können starke mutagene Wirkstoffe sein.

Hydroxycarbamid zeigt sich in einem breiten Spektrum von Tests eindeutig **genotoxisch** und speziesübergreifend **karzinogen** (siehe Abschnitt 5.3 der Fachinformation).

Ärzte sollten:

- ◇ das mutagene Potential von Hydroxycarbamid sorgfältig abwägen bevor sie es männlichen oder weiblichen Patienten verabreichen, die eine Schwangerschaft planen.
- ◇ Patienten und/oder Eltern oder die jeweiligen rechtlichen Vertreter über das potenzielle karzinogene Risiko informieren. Dieses sollte überwacht und mit spezieller Vorsicht umgesetzt werden.

Hautkrebs wurde bei Patienten, die eine Langzeittherapie mit Hydroxycarbamid erhalten, berichtet.

Ärzte sollten:

- ◇ Patienten raten ihre Haut vor Sonneneinstrahlung zu schützen.
- ◇ Patienten zur Selbstuntersuchung der Haut raten.

Sekundäre Leukämien wurden bei Patienten, die eine Langzeittherapie mit Hydroxycarbamid gegen myeloproliferative Erkrankungen wie Polyzythämie erhalten, berichtet.

Ärzte sollten Patienten bei den routinemäßigen Nachuntersuchungsterminen auf sekundäre Malignitäten untersuchen.

3.6 Teratogenität, männliche Fertilität, Notwendigkeit von Verhütung bei Männern und Frauen, Stillzeit

Empfängnisverhütung

Hydroxycarbamid kann möglicherweise den Fötus schädigen, da es die Plazentaschranke überschreiten kann. **Reproduktionstoxizität** und **Mutagenität** wurden in tiereperimentellen Studien gezeigt (siehe Abschnitt 5.3).

Sowohl männliche als auch weibliche Patienten sollten dringend auf die Notwendigkeit der Verhütung vor und während der Behandlung mit Hydroxycarbamid hingewiesen werden.

Schwangerschaft

- ◇ Patientinnen, die Hydroxycarbamid einnehmen und eine Schwangerschaft planen, sollten die Behandlung, wenn möglich, 3 bis 6 Monate vor der Schwangerschaft beenden.
- ◇ Hydroxycarbamid darf nicht an schwangere Patientinnen verabreicht werden.
- ◇ Patientinnen sollten angewiesen werden, sich unverzüglich an einen Arzt zu wenden, wenn sie eine Schwangerschaft vermuten.
- ◇ Im Falle einer Schwangerschaft sollte eine sorgfältige Nachuntersuchung der schwangeren Patientin erfolgen, einschließlich geeigneter klinischer Untersuchungen, Labortests und Ultraschallbilder.

Stillzeit

Hydroxycarbamid geht in die Muttermilch über.

Aufgrund der möglichen schwerwiegenden Schäden für das Kind, muss während der Einnahme von Hydroxycarbamid abgestillt werden.

3.7 Nebenwirkungen, die am häufigsten bei Hydroxycarbamid beobachtet wurden:

Siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation.

4 Nachbeobachtung (Nachuntersuchung) von Patienten, die mit Hydroxycarbamid behandelt wurden:

4.1 Hämatologische Nachuntersuchung

Hydroxycarbamid verursacht Knochenmarkdepression. Daher müssen der hämatologische Status des Patienten vor und während der Behandlung genau überwacht werden. Falls angezeigt, sollte dies einschließlich mittels einer Knochenmarkuntersuchung gemacht werden.

Intervalle für die Anfertigung eines großen Blutbildes mit Differenzialblutbild der Leukozyten, Retikulozyten- und Thrombozytenzahl:

- ◇ Nach Beginn der Behandlung in den ersten zwei Monaten einmal pro Monat
- ◇ Bei Anpassung der Dosis auf eine maximal verträgliche Dosis mindestens einmal im Monat
- ◇ Nachdem die maximal verträgliche Dosis bestimmt wurde, alle 2-3 Monate.

Zielwerte: Absolute Neutrophilenzahl von 1.500-4.000/ μ l und Beibehaltung einer Thrombozytenzahl > 80.000/ μ l.

4.2 Nachuntersuchung bei Nieren- und/oder Leberschäden

- ◇ Bei Nieren- und/oder Leberfunktionsstörungen wird eine engmaschige Überwachung der Blutparameter empfohlen.
- ◇ Weitere Angaben bezüglich Niereninsuffizienz finden sich in Abschnitt 1 dieses Schulungsmaterials.
- ◇ Hydroxycarbamid ist bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung kontraindiziert (Child-Pugh-Klassifikation C).

5 Zusammenfassung der Produkteigenschaften

Weitere Exemplare dieses Leitfadens und des Patienten-/Betreuerleitfadens können unter <https://www.bfarm.de/schulungsmaterial/> oder www.xromi.de abgerufen werden.

Weitere Informationen finden Sie in der Fachinformation/Gebrauchsinformation von Xromi® (Hydroxycarbamid) und auf den Webseiten des Zulassungsinhabers <https://www.novalabs.co.uk>.

Die Fachinformation und Gebrauchsinformation ist auch unter <https://www.xromi.de/> und https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/xromi-epar-product-information_de.pdf verfügbar.

Die Zusammenfassung der Produkteigenschaften ist unter <https://www.xromi.de> und https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/xromi-epar-product-information_de.pdf verfügbar.

Meldung von vermuteten Nebenwirkungen

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

Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem [BfArM/ PEI] Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, <http://www.bfarm.de/> ODER Paul-Ehrlich-Institut, Paul-Ehrlich-Straße 51- 59, 63225 Langen, www.pei.de, anzuzeigen. Sie können Nebenwirkungen auch an medinfo@apocarepharma.de melden.

Datum der Genehmigung: 16.07.2021

Weitere Exemplare dieses Leitfadens und des Patienten-/Betreuerleitfadens können angefordert werden bei

Apocare Pharma GmbH, Hauptstraße 198, 33647 Bielefeld

Tel: +49 521 97 17 479, Fax: +49 521 98 911 898

E-Mail: medinfo@apocarepharma.de oder unter www.xromi.de und <https://www.bfarm.de/schulungsmaterial/> abgerufen werden.

