

## 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Litalir® 500 mg Hartkapseln

## 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Hartkapsel enthält 500 mg Hydroxycarbamid.

Sonstige Bestandteile:  
Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

## 3. DARREICHUNGSFORM

Hartkapsel

## 4. KLINISCHE ANGABEN

### 4.1 Anwendungsgebiete

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

### 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

#### Dosierung

Die Behandlung sollte nur von erfahrenen Onkologen oder Hämatologen durchgeführt werden. Die Dosierung basiert auf dem tatsächlichen oder dem Idealgewicht des Patienten, je nachdem welches niedriger ist.

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

Wenn die Anzahl der Leukozyten unter  $2,5 \times 10^9/l$  oder die Anzahl der Thrombozyten unter  $100 \times 10^9/l$  sinkt, sollte die Therapie unterbrochen werden, bis sich die Werte deutlich normalisiert haben. In diesen Fällen sollte die Thrombozytenzahl nach 3 Tagen erneut bestimmt werden.

Eine angemessene Testzeit, um die anti-neoplastische Wirksamkeit von Litalir zu bestimmen, beträgt sechs Wochen. Die Therapie sollte abgebrochen werden, wenn die Krankheit signifikant fortschreitet. Bei einem signifikanten klinischen Ansprechen kann die Therapie unbegrenzt fortgesetzt werden.

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

Kann der Thrombozytenwert und/oder Leukozytenwert angemessen unter Kontrolle gehalten werden und besteht kein Hinweis auf Resistenz oder Unverträglichkeit, sollte die Behandlung mit Litalir zeitlich unbegrenzt fortgesetzt werden.

Bei Polycythämia vera sollte die Hydroxycarbamid-Therapie mit einer Dosierung von 15–20 mg/kg/Tag begonnen werden. Die Hydroxycarbamid-Dosis sollte individuell angepasst werden, um den Hämatokrit unter 45 % und die Anzahl der Thrombozyten unter  $400 \times 10^9/l$  zu halten. Bei den meisten Patienten kann dies mit einer kontinuierlich eingenommenen Dosis von durchschnittlich 500 bis 1000 mg pro Tag erzielt werden. Kann der Hämatokrit und die Anzahl der Thrombozyten ausreichend unter Kontrolle gehalten werden und besteht kein Hinweis auf Resistenz oder Unverträglichkeit, sollte die Behandlung zeitlich unbegrenzt fortgesetzt werden.

Bei gleichzeitiger Behandlung mit Litalir und myelosuppressiv wirkenden Arzneimitteln muss eventuell die Dosis von Litalir angepasst werden.

#### Besondere Patientengruppen Kinder und Jugendliche

Da diese Erkrankungen bei Kindern nur selten vorkommen, liegen Daten zur Sicherheit und Wirksamkeit von Litalir bei Kindern nicht vor.

#### Ältere Patienten

Ältere Patienten können empfindlicher auf die Wirkung von Litalir reagieren und benötigen möglicherweise eine niedrigere Dosierung.

#### Patienten mit Leber- oder Nierenfunktionsstörung

Litalir wird zu einem großen Teil renal ausgeschieden. Dies sollte bei der Dosierung von Litalir bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen bedacht und die Dosis gegebenenfalls reduziert werden. Für Patienten mit Leberfunktionsstörungen gibt es wenig Erfahrungswerte. Daher kann keine definitive Dosierungsempfehlung gegeben werden (siehe Abschnitt 4.4).

Die engmaschige Überwachung der hämatologischen Parameter wird empfohlen.

#### Art der Anwendung

Die Hartkapseln sollen ganz und mit reichlich Flüssigkeit (z. B. einem Glas Wasser) geschluckt werden und dürfen sich nicht im Mund auflösen.

Sollte der Patient nicht in der Lage sein, die Kapseln im Ganzen zu schlucken, können sie geöffnet werden, der Inhalt in einem Glas Wasser aufgelöst und sofort getrunken werden. Es ist möglich, dass sich dabei bestimmte Trägerstoffe nicht ganz auflösen und auf der Flüssigkeitsoberfläche verbleiben.

### 4.3 Gegenanzeigen

Litalir darf nicht bei Patienten angewendet werden, bei denen bereits eine Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile von Litalir aufgetreten ist. Die Therapie sollte abgebrochen werden, wenn eine Überempfindlichkeit gegenüber Litalir auftritt.

Litalir ist bei schwerer Knochenmarkdepression, Leukopenie ( $< 2,5 \times 10^9$  Leukozyten/l), Thrombozytopenie ( $< 100 \times 10^9$  Thrombozyten/l) oder schwerer Anämie kontraindiziert.

Patienten, die mit Hydroxycarbamid behandelt werden und immunsupprimiert sind, dürfen nicht mit Lebendimpfstoffen geimpft werden (siehe Abschnitt 4.5).

Die Anwendung von Litalir in der Schwangerschaft und Stillzeit ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.6).

### 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Hydroxycarbamid kann Knochenmarkdepression mit Leukopenie als erstem und am häufigsten vorkommenden Zeichen dieser Knochenmarkhemmung verursachen. Thrombozytopenie und Anämie treten weniger häufig und selten ohne vorangehende Leukopenie auf. 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 Kontrollintervall sollte individuell angepasst werden, aber normalerweise ist die Kontrolle einmal wöchentlich durchzuführen. Wenn die Anzahl der Leukozyten unter  $2,5 \times 10^9/l$  oder die Anzahl der Thrombozyten unter  $100 \times 10^9/l$  sinkt, sollte die Therapie unterbrochen werden, bis sich die Werte wieder weitgehend normalisiert haben (siehe Abschnitt 4.2). Die Knochenmarkdepression bildet sich bei Absetzen der Therapie zurück.

Fälle von hämolytischer Anämie wurden bei Patienten berichtet, die wegen myeloproliferativer Erkrankungen mit Litalir behandelt wurden (siehe Abschnitt 4.8). Patienten mit persistierender Anämie sollten mittels Labortests auf Hämolyse untersucht werden. Falls dabei eine hämolytische Anämie nachgewiesen wird, sollte Litalir abgesetzt werden.

Eine vorliegende schwere Anämie muss vor Beginn der Therapie mit Litalir korrigiert werden. Falls eine schwere Anämie während der Therapie auftritt, können die Erythrozyten, falls erforderlich, ersetzt werden. Auch schwere Anämien können normalerweise kontrolliert werden, ohne die Therapie mit Litalir zu unterbrechen.

Bei der Therapie mit Hydroxycarbamid kann eine Megaloblastose auftreten, die nicht auf eine Behandlung mit Folsäure oder Vitamin B<sub>12</sub> anspricht. Eine megaloblastische Erythropoese, die selbstlimitierend ist, wird häufig am Anfang der Behandlung beobachtet. Die morphologische Veränderung ähnelt der perniziösen Anämie, ist aber nicht auf ein Vitamin B<sub>12</sub>- oder Folsäuredefizit zurückzuführen. Die Makrozytose kann das Auftreten eines Folsäuredefizits maskieren, daher wird eine regelmäßige Bestimmung des Folsäurespiegels empfohlen.

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

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.

Bei älteren Patienten muss die Dosis aufgrund höherer Empfindlichkeit gegenüber Hydroxycarbamid eventuell angepasst werden (siehe Abschnitt 4.2.).

Patienten sollten dazu angehalten werden, ausreichend viel zu trinken.

Hydroxycarbamid kann durch Bestrahlung verursachte Schleimhautentzündungen verstärken. In vorbehandeltem Gewebe können verstärkt Erytheme und Hyperpigmentierungen auftreten (Recall-Phänomen).

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

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.

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 Anwendung von 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.

Hydroxycarbamid sollte bei Patienten, die eine begleitende Behandlung mit antineoplastischen Arzneimitteln oder eine Strahlentherapie erhalten oder erhalten haben, mit Vorsicht angewendet werden, da Nebenwirkungen häufiger und stärker auftreten können als bei alleiniger Anwendung von Hydroxycarbamid, anderen antineoplastischen Arzneimitteln oder Strahlentherapie. Zu diesen Nebenwirkungen gehören Kno-

chenmarkdepression, gastrointestinale Irritationen und Mukositis. Eine Verstärkung von Erythemen, die durch vorhergehende oder gleichzeitige Strahlentherapie verursacht werden, ist möglich.

Es sind Fälle von Pankreatitis, auch mit tödlichem Ausgang, bei HIV-infizierten Patienten berichtet worden, die gleichzeitig eine Therapie mit Hydroxycarbamid und Didanosin, mit oder ohne Kombination mit Stavudin, erhalten haben. Weiterhin sind Fälle von Lebertoxizität sowie Leberversagen auch mit tödlichem Ausgang bei HIV-infizierten Patienten bekannt geworden, die gleichzeitig Hydroxycarbamid sowie eine antiretrovirale Therapie erhielten. Tödliches Leberversagen wurde am häufigsten bei Patienten berichtet, die Hydroxycarbamid zusammen mit Didanosin in Kombination mit Stavudin erhielten. Diese Kombination sollte vermieden werden.

Neuropathien, teilweise mit schwerem Verlauf, wurden bei HIV-infizierten Patienten berichtet, die gleichzeitig mit Hydroxycarbamid sowie antiretroviralen Arzneimitteln wie Didanosin, mit oder ohne Kombination mit Stavudin behandelt wurden (siehe auch Abschnitt 4.5).

Patienten, die mit Hydroxycarbamid behandelt werden und immunsupprimiert sind, dürfen nicht mit Lebendimpfstoffen geimpft werden, da dies zu schweren Infektionen führen kann (siehe Abschnitt 4.5).

#### **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 Ergebnisse einherzugehen (siehe Abschnitt 4.8).

#### **Empfängnisverhütende Maßnahmen**

Geeignete kontrazeptive Maßnahmen sind zu ergreifen, wenn ein Partner mit Litalir behandelt wird (siehe auch Abschnitt 4.6). Hydroxycarbamid kann erbgutschädigend wirken. Frauen dürfen während der Behandlung nicht schwanger werden. Männern, die mit Hydroxycarbamid behandelt werden, wird empfohlen, während der Behandlung und mindestens 3 Monate 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.

Hydroxycarbamid darf bei Patientinnen, die schwanger sind, nicht angewendet werden, es sei denn, der Nutzen überwiegt die möglichen Risiken (siehe Abschnitt 4.6). Die Anwendung von Litalir in der Stillzeit ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Studien haben gezeigt, dass Hydroxycarbamid mit der Analyse von bestimmten Enzymen des Harnstoffwechsels (Urease, Uricase, Laktatdehydrogenase) interferiert

und dadurch zu hohe Laborwerte dieser Enzyme bei Patienten liefert, die mit Hydroxycarbamid behandelt werden.

Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten Litalir nicht einnehmen.

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Kapsel, d. h., es ist nahezu „natriumfrei“.

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

Hydroxycarbamid sollte bei Patienten, die eine begleitende Behandlung mit antineoplastischen Arzneimitteln oder eine Strahlentherapie erhalten oder erhalten haben, vorsichtig angewendet 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 Mukositis. Eine Verstärkung von Erythemen, die durch vorhergehende oder gleichzeitige Strahlentherapie verursacht werden, ist möglich. Nahezu alle Patienten, die eine Behandlung mit Litalir in Kombination mit Strahlentherapie erhalten, entwickeln eine Leukopenie. Im Zusammenhang mit einer ausgeprägten Leukopenie sind Thrombozytenwerte von unter 100.000/mm<sup>3</sup> aufgetreten.

In-vitro-Studien haben gezeigt, dass Hydroxycarbamid die Zytotoxizität sowohl von 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 kann nicht empfohlen werden (siehe Abschnitt 4.4.).

Bei gleichzeitiger Anwendung von Litalir mit Lebendimpfstoffen ist das Risiko einer tödlichen systemischen Impfreaktion erhöht, da die normalen Immunabwehrmechanismen und die Immunantwort mit Antikörpern durch Litalir vermindert bzw. unterdrückt sein können.

Die gleichzeitige Anwendung von Litalir mit Lebendimpfstoffen bei immunsupprimierten Patienten kann zu schweren Infektionen führen. Die Anwendung von Lebendimpfstoffen sollte vermieden und erforderlichenfalls der Rat eines Spezialisten eingeholt werden.

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

##### **Fertilität**

Bei Männern wurde das Auftreten von Azospermie und Oligospermie, das manchmal reversibel sein kann, beobachtet. Daher sollten männliche Patienten aufgrund des Risikos einer irreversiblen Infertilität vor Be-

ginn der Behandlung über die Möglichkeit einer Samenkonservierung informiert werden. Männern, die in Therapie sind, wird empfohlen, sichere kontrazeptive Maßnahmen während und mindestens 3 Monate nach der Therapie anzuwenden (siehe Abschnitt 4.8).

Patientinnen im gebärfähigen Alter soll geraten werden, während der Therapie und für mindestens 6 Monate nach der Therapie eine wirksame Empfängnisverhütungsmethode anzuwenden.

### Schwangerschaft

Hydroxycarbamid ist genotoxisch. Studien mit Hydroxycarbamid in verschiedenen Tiermodellen haben ergeben, dass Hydroxycarbamid 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).

Hydroxycarbamid kann erbgutschädigend wirken, daher wird auch bei Kinderwunsch nach einer Therapie mit Hydroxycarbamid vorab eine genetische Beratung empfohlen.

Litalir darf 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 dürfen während der Behandlung mit Litalir 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 wegen der möglichen Schädigung des Fetus die Möglichkeit einer genetischen Beratung zu nutzen.

### Stillzeit

Da Hydroxycarbamid in die Muttermilch gelangt, ist die Anwendung von Litalir aufgrund der möglichen Schäden für das Kind in der Stillzeit kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Ist aus therapeutischen Gründen eine Anwendung von Litalir in der Stillzeit notwendig, muss abgestellt werden.

### 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 Autofahren und beim Bedienen von Maschinen.

### 4.8 Nebenwirkungen

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

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeitsangaben zugrunde gelegt:

<i>Sehr häufig:</i>	≥ 1/10
<i>Häufig:</i>	≥ 1/100 bis < 1/10
<i>Gelegentlich:</i>	≥ 1/1.000 bis < 1/100
<i>Selten:</i>	≥ 1/10.000 bis < 1/1.000
<i>Sehr selten:</i>	< 1/10.000
<i>Nicht bekannt:</i>	Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar.

Siehe Tabelle auf Seite 4.

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 dem BfArM anzuzeigen (Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: [www.bfarm.de](http://www.bfarm.de)).

### 4.9 Überdosierung

Bei einer Dosierung von Hydroxycarbamid, die ein Mehrfaches über der empfohlenen Dosis liegt, wurden akute Schleimhautsymptome beobachtet. Wundsein, violette Erytheme, Ödeme an Handflächen und Fußsohlen gefolgt von Desquamation, starke allgemeine Hyperpigmentierung der Haut und Stomatitis sind ebenfalls beobachtet worden.

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

## 5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antineoplastische und immunmodulierende Mittel/Andere antineoplastische Mittel, ATC-Code: L01XX05

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

### 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Informationen über die pharmakokinetischen Eigenschaften sind begrenzt. Hydroxycarbamid wird gut resorbiert und ist bei oraler Applikation vollständig bioverfügbar. Nach oraler Gabe werden in 0,5 bis zu 2 Stunden maximale Plasmakonzentrationen erreicht. Hydroxycarbamid wird teilweise durch renale Exkretion ausgeschieden. Der Beitrag dieses Ausscheidungswegs zur gesamten Ausscheidung von Hydroxycarbamid ist unklar, da die Anteile der gegebenen Dosis, die im Urin wiedergefunden wurden, von 9 bis 95 % reichten. Die Metabolisierung von Hydroxycarbamid im Menschen wurde nicht untersucht.

Hydroxycarbamid durchdringt die Blut-Hirn-Schranke.

### 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

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

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

Hydroxycarbamid zeigte in herkömmlichen Testsystemen genotoxische Eigenschaften.

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:

Citronensäure, Dinatriumhydrogenphosphat, Magnesiumstearat (Ph. Eur.), Lactose-Monohydrat

#### Kapselhülle:

Gelatine, Eisen(III)-hydroxid-oxid × H<sub>2</sub>O, Indigocarmin, Titandioxid, Erythrosin

### 6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

### 6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

### 6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern.

### 6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Blisterpackung mit 100 Hartkapseln N 3

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

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

Zytostatika dürfen nur mit besonderer Vorsicht gehandhabt werden. Menschen, die Litalir nicht einnehmen, sollten nicht mit diesem in Berührung kommen. Zur Senkung des Expositionsrisikos bei der Einnahme/Handhabung des Produkts sollten Einmalhandschuhe getragen werden. Vor und nach jedem Kontakt mit den Litalir Hartkapseln sollten die Hände gewaschen werden. Sollte das in der Kapsel befindliche Pulver aus dieser austreten, ist es sofort, zusam-

Infektionen und parasitäre Erkrankungen:	<i>Selten:</i>	Gangrän
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems:	<i>Sehr häufig:</i>	Knochenmarkdepression, Leukopenie, Thrombozytopenie, Megaloblastose, Anämie, verminderte Zahl an CD4-Lymphozyten
	<i>Nicht bekannt:</i>	Hämolytische Anämie
Psychiatrische Erkrankungen:	<i>Häufig:</i>	Desorientiertheit, Halluzinationen
Erkrankungen des Nervensystems:	<i>Häufig:</i>	Neurologische Störungen (z. B. Kopfschmerzen, Schwindel und Krämpfe), periphere Neuropathien
		Hohe Dosen können eine mäßige Schläfrigkeit verursachen.
Erkrankungen des Urogenitaltrakts	<i>Sehr häufig:</i>	Dysurie, eingeschränkte Nierenfunktion; vorübergehende tubuläre Nierenfunktionsstörungen, die mit einer Erhöhung der Harnsäure, des Harnstoffs und des Kreatinins im Serum einhergehen.
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	<i>Sehr häufig:</i>	Azoospermie, Oligospermie
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums:	<i>Häufig:</i>	Akute Lungenreaktionen, bestehend aus diffusen Lungeninfiltrationen und Atemnot, Fibrose, allergische Alveolitis
	<i>Nicht bekannt:</i>	Interstitielle Lungenerkrankung
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts:	<i>Sehr häufig:</i>	Diarrhö, Obstipation, Pankreatitis <sup>1)</sup> , Mukositis, Stomatitis, Dyspepsie, starke gastrointestinale Beschwerden (Übelkeit, Erbrechen, Anorexie) <sup>2)</sup>
Leber- und Gallenerkrankungen:	<i>Häufig:</i>	Erhöhung der Leberenzyme und von Bilirubin, Lebertoxizität <sup>1)</sup> , Cholestase, Hepatitis
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	<i>Selten:</i>	Tumorlysesyndrom
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes:	<i>Sehr häufig:</i>	<sup>3)</sup> Makulopapulöser Ausschlag, Gesichtserthem, akrales Erythem, Alopezie; kutane Vaskulitis <sup>4)</sup> , Dermatomyositis-ähnliche Hautveränderungen, Hyperpigmentierung von Haut und Nägeln, Haut- und Nagelatrophie, Unterschenkelulzera, Pruritus, aktinische Keratose, violette Papeln, Desquamation; Abschälung der Haut, Hauttumoren.
	<i>Häufig:</i>	Hautkrebs
	<i>Sehr selten:</i>	Systemischer und kutaner Lupus erythematodes
	<i>Nicht bekannt:</i>	Nagelpigmentierung
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort:	<i>Sehr häufig:</i>	Arzneimittel-Fieber <sup>5)</sup> , Schüttelfrost, Unwohlsein, Überempfindlichkeitsreaktionen, Asthenie

- <sup>1)</sup> Pankreatitis und Hepatotoxizität, auch mit tödlichem Ausgang, wurde bei HIV-infizierten Patienten berichtet, die Hydroxycarbamid in Kombination mit antiretroviralen Substanzen, insbesondere Didanosin und Stavudin, erhielten.
- <sup>2)</sup> Diese gastrointestinales Nebenwirkungen, die durch eine kombinierte Hydroxycarbamid- und Strahlentherapie verursacht werden können, sind gewöhnlich durch vorübergehendes Absetzen der Hydroxycarbamid-Gabe kontrollierbar.
- <sup>3)</sup> Erytheme, Atrophie von Haut- und Nägeln, Desquamation, violette Papeln, Alopezie, Dermatomyositis-ähnliche Hautveränderungen, aktinische Keratose, Hautkrebs, Unterschenkelulzera, Pruritus und Hyperpigmentierung von Haut und Nägeln wurden nach mehrjähriger Erhaltungstherapie mit täglicher Einnahme von Hydroxycarbamid beobachtet.
- <sup>4)</sup> Bei Patienten mit myeloproliferativen Erkrankungen, wie Polycythämia vera und Thrombozythämie, sind während der Behandlung mit Hydroxycarbamid durch Vaskulitiden verursachte Ulzera und Gangrän aufgetreten, insbesondere bei vorangegangener oder gleichzeitiger Interferon-Therapie (siehe auch Abschnitt 4.4).
- <sup>5)</sup> Über einige Fälle von hohem Fieber (> 39 °C) bei gleichzeitigem Auftreten von gastrointestinales, pulmonales, muskuloskeletales, 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 Hydroxycarbamid-Therapie. Nach Wiederaufnahme der Therapie trat das Fieber innerhalb von 24 Stunden erneut auf.

men mit der leeren Kapselhülle, mithilfe eines feuchten Einmalhandtuchs aufzuwischen und in eine Plastiktüte zu entsorgen.

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

**7. INHABER DER ZULASSUNG**

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH  
Ziegelhof 24  
17489 Greifswald

**8. ZULASSUNGSNUMMER**

6071862.00.00

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

Datum der Erteilung der Zulassung:  
06. November 2003

**10. STAND DER INFORMATION**

Juni 2023

**11. VERKAUFSABGRENZUNG**

Verschreibungspflichtig.

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt