# FACHINFORMATION

## 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS
Anagrelid HEXAL 0,5 mg Hartkapseln

## 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG
Jede Hartkapsel enthält 0,5 mg Anagrelid (als Anagrelidhydrochlorid 1 $H_2O$).

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung
Jede Hartkapsel enthält 84,6 mg Lactose (als Lactose und Lactose Monohydrat).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

## 3. DARREICHUNGSFORM
Hartkapsel

Weiße Hartkapsel, Größe 4 (14,4 mm), mit weißem bis cremefarbenen, feinen Pulver.

## 4. KLINISCHE ANGABEN

### 4.1 Anwendungsgebiete

Anagrelid HEXAL wird angewendet zur Verringerung der erhöhten Thrombozytenzahl bei Risikopatienten mit essenzieller Thrombozythämie (ET), die ihre derzeitige Therapie nicht vertragen oder deren erhöhte Thrombozytenzahl durch ihre derzeitige Therapie nicht auf ein akzeptables Maß gesenkt werden kann.

**Risikopatient**
Ein Risikopatient mit essenzieller Thrombozythämie ist ein Patient, der eines oder mehrere der folgenden Merkmale aufweist:
- > 60 Jahre alt oder
- Thrombozytenzahl > 1.000 x $10^9$/l oder
- thrombohämorrhagische Ereignisse in der Anamnese.

### 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung mit Anagrelid HEXAL sollte durch einen Kliniker eingeleitet werden, der über Erfahrung in der Behandlung der essenziellen Thrombozythämie verfügt.

**Dosierung**
Die empfohlene Anfangsdosis Anagrelid beträgt 1 mg/Tag und muss in zwei verteilten Dosen (0,5 mg/Dosis) oral verabreicht werden.

Die Anfangsdosis muss mindestens eine Woche lang aufrechterhalten werden. Nach einer Woche kann die Dosis auf individueller Basis titriert werden, um die geringste wirksame Dosis zu erreichen, die zum Verringern und/oder Aufrechterhalten einer Thrombozytenzahl von unter 600 x $10^9$/l erforderlich ist. Der Idealwert liegt zwischen 150 x $10^9$/l und 400 x $10^9$/l. Die Dosiserhöhung darf in keiner Woche 0,5 mg/Tag überschreiten, und die empfohlene maximale Einzeldosis darf 2,5 mg nicht überschreiten (siehe Abschnitt 4.9). Während der klinischen Entwicklung wurden Dosen in Höhe von 10 mg/Tag verwendet.

Die Wirkungen der Behandlung mit Anagrelid müssen regelmäßig überwacht werden (siehe unter Abschnitt 4.4). Wenn die Anfangsdosis höher liegt als 1 mg/Tag, muss die Thrombozytenzahl während der ersten Behandlungswoche alle zwei Tage und anschließend mindestens einmal wöchentlich ermittelt werden, bis eine stabile Erhaltungsdosis erreicht ist. Normalerweise lässt sich innerhalb von 14 bis 21 Tagen nach Behandlungsbeginn eine Senkung der Thrombozytenzahl beobachten, und bei den meisten Patienten lässt sich ein angemessenes therapeutisches Ansprechen bei einer Dosis von 1 bis 3 mg/Tag erreichen und aufrechterhalten (weitere Informationen zu klinischen Wirkungen siehe Abschnitt 5.1).

Ältere Patienten
Aufgrund der zwischen älteren und jüngeren ET-Patienten beobachteten pharmakokinetischen Unterschiede (siehe Abschnitt 5.2) ist zur Erreichung eines für den Einzelfall optimierten Anagrelid-Dosierungsschemas weder ein anderes Schema für die Therapieeinleitung noch eine andere Dosistitrationsstufe erforderlich.

Während der klinischen Entwicklung waren ca. 50 % der mit Anagrelid behandelten Patienten über 60 Jahre alt, und bei diesen Patienten waren keine altersspezifischen Dosisänderungen erforderlich. Allerdings war bei Patienten in dieser Altersgruppe wie erwartet die Inzidenz der schweren Nebenwirkungen (hauptsächlich kardiale Wirkungen) doppelt so hoch.

Patienten mit Nierenschäden
Für diese Patientenpopulation liegen begrenzte pharmakokinetische Daten vor. Daher müssen die potenziellen Risiken und Nutzen einer Anagrelidtherapie bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion vor Beginn der Behandlung abgewogen werden (siehe Abschnitt 4.3).

Patienten mit Leberschäden
Für diese Patientenpopulation liegen begrenzte pharmakokinetische Daten vor. Der Leberstoffwechsel ist allerdings der wichtigste Weg für die Anagrelid-Clearance, und daher ist zu erwarten, dass die Leberfunktion diesen Prozess beeinflusst. Deshalb wird empfohlen, Patienten mit mittelgradiger oder schwerer Leberschädigung nicht mit Anagrelid zu behandeln. Die potenziellen Risiken und Nutzen einer Anagrelidtherapie bei Patienten mit leicht eingeschränkter Leberfunktion müssen vor Beginn der Behandlung abgewogen werden (siehe Abschnitt 4.3 und 4.4).

Kinder und Jugendliche
Die Sicherheit und Wirksamkeit von Anagrelid bei Kindern ist bisher noch nicht erwiesen. Für Kinder und Jugendliche liegen nur sehr begrenzte Erfahrungswerte vor; bei der Anwendung von Anagrelid in dieser Patientengruppe ist daher Vorsicht geboten. Da keine spezifischen Leitlinien für Kinder und Jugendliche vorliegen, gelten die diagnostischen Kriterien der WHO für die Diagnose von ET bei Erwachsenen auch als relevant für Kinder und Jugendliche.

Die diagnostischen Leitlinien für essenzielle Thrombozythämie müssen sorgfältig beachtet werden, und in Fällen, in denen Unsicherheit besteht, sollte die Diagnose in regelmäßigen Abständen neu bewertet werden. Dabei sollte eine Unterscheidung zwischen hereditärer und sekundärer Thrombozytose getroffen werden, was eine genetische Analyse und Knochenmarkbiopsie einschließen kann.

Bei pädiatrischen Hochrisiko-Patienten wird im typischen Fall eine zytoreduktive Therapie in Erwägung gezogen.

Eine Behandlung mit Anagrelid sollte nur dann initiiert werden, wenn der Patient Anzeichen für ein Fortschreiten der Krankheit zeigt oder an Thrombose leidet. Nach Einleitung der Behandlung müssen Nutzen und Risiken der Anagrelid-Therapie in regelmäßigen Abständen überwacht und der Bedarf für die Fortsetzung der Behandlung muss regelmäßig evaluiert werden.

Die Thrombozyten-Zielwerte werden vom behandelnden Arzt für jeden Patienten individuell festgelegt.

Bei pädiatrischen Patienten, die nach ca. 3 Monaten nicht zufriedenstellend auf die Behandlung ansprechen, sollte das Absetzen der Behandlung erwogen werden (siehe Abschnitt 4.4).

Zurzeit vorliegende Daten werden in Abschnitt 4.4, 4.8, 5.1 und 5.2 beschrieben; eine Dosierungsempfehlung kann jedoch nicht gegeben werden.

**Art der Anwendung**
Zum Einnehmen. Die Kapseln müssen im Ganzen geschluckt werden. Sie dürfen nicht zerdrückt und der Inhalt darf nicht in einer Flüssigkeit verdünnt werden.

## 4.3 Gegenanzeigen

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

Patienten mit mittelgradiger oder schwerer Leberschädigung.

Patienten mit mittelgradiger oder schwerer Nierenschädigung (Kreatinin-Clearance < 50 ml/min).

## 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

**Leberschädigung**
Die potenziellen Risiken und Nutzen einer Anagrelidtherapie bei Patienten mit leicht eingeschränkter Leberfunktion müssen vor Beginn der Behandlung abgewogen werden. Die Anwendung des Mittels bei Patienten mit erhöhten Transaminasen (auf mehr als das 5-Fache des oberen Normalgrenzwerts) wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.2 und 4.3).

**Nierenschädigung**
Die potenziellen Risiken und Nutzen einer Anagrelidtherapie bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion müssen vor Beginn der Behandlung abgewogen werden (siehe Abschnitt 4.2 und 4.3).

**Thromboserisiko**
Ein abruptes Absetzen der Behandlung muss aufgrund des Risikos eines plötzlichen Anstiegs der Thrombozytenzahl vermieden werden. Dies könnte zu potenziell tödlichen thrombotischen Komplikationen, wie einem Hirninfarkt, führen. Patienten müssen darauf hingewiesen werden, wie sie frühe Anzeichen und Symptome erkennen können, die auf thrombotische Komplikationen, wie z. B. einen Hirninfarkt, hindeuten und im Falle des Auftretens von Symptomen medizinische Hilfe in Anspruch nehmen.

**Absetzen der Behandlung**
Bei einer Dosisunterbrechung oder einem Behandlungsabbruch kann der Wiederanstieg der Thrombozytenzahl variieren, jedoch erhöht sich die Thrombozytenzahl innerhalb von 4 Tagen nach Absetzen von Anagrelid und erreicht die vor der Behandlung vorhandenen Werte innerhalb von 10 bis 14 Tagen, wobei es auch zu einem Anstieg über die Ausgangswerte hinaus kommen kann. Die Thrombozyten sollten daher regelmäßig überwacht werden (siehe Abschnitt 4.2).

**Überwachung**
Die Therapie erfordert eine enge klinische Überwachung des Patienten einschließlich eines vollständigen Blutbildes (Hämoglobin und Leukozyten- und Thrombozytenzahl) und Tests zur Bewertung der Leberfunktion (ALT und AST) und der Nierenfunktion (Serumkreatinin und Harnstoff) sowie der Elektrolyte (Kalium, Magnesium und Kalzium).

**Kardiovaskuläre Wirkungen**
Über schwerwiegende kardiovaskuläre unerwünschte Ereignisse, darunter Fälle von Torsade de pointes, ventrikulärer Tachykardie, Kardiomyopathie, Kardiomegalie und Herzinsuffizienz, wurde berichtet (siehe Abschnitt 4.8).

Vorsicht ist geboten bei der Anwendung von Anagrelid bei Patienten mit bekannten Risikofaktoren für eine Verlängerung des QT-Intervalls, wie z. B. einem angeborenen Long-QT-Syndrom, einer bekannten Vorgeschichte mit erworbener QTc-Verlängerung, Arzneimitteln, welche eine Verlängerung des QTc-Intervalls hervorrufen können, und Hypokaliämie.

Vorsicht ist ferner geboten bei Populationen, bei denen es u. U. zu einer höheren maximalen Plasmakonzentration ($C_{max}$) von Anagrelid oder dessen aktivem Metaboliten, 3-Hydroxy-Anagrelid, kommen kann, wie z. B. bei beeinträchtigter Leberfunktion oder bei der Anwendung mit CYP1A2-Inhibitoren (siehe Abschnitt 4.5).

Es ist ratsam, Patienten engmaschig auf eine Wirkung auf das QTc-Intervall zu überwachen.

Es wird empfohlen, bei allen Patienten vor dem Beginn der Anagrelid-Behandlung eine kardiovaskuläre Voruntersuchung, inklusive Ausgangs-EKG und Echokardiographie durchzuführen. Alle Patienten sollten regelmäßig während der Therapie auf Anhaltspunkte für kardiovaskuläre Wirkungen überwacht werden (z. B. EKG oder Echokardiographie), die eine weitere kardiovaskuläre Untersuchung und Abklärung erforderlich machen könnten. Eine Hypokaliämie oder Hypomagnesiämie muss vor der Anwendung von Anagrelid korrigiert werden und während der Therapie sind regelmäßige Kontrollen erforderlich.

Anagrelid hemmt zyklische AMP-Phosphodiesterase III und aufgrund seiner positiv inotropen und chronotropen Wirkungen sollte Anagrelid bei Patienten jeden Alters mit bekannter oder vermuteter Herzerkrankung mit Vorsicht angewendet werden. Darüber hinaus kam es auch bei Patienten ohne Verdacht auf eine Herzerkrankung und mit Normalbefunden bei der kardiovaskulären Voruntersuchung zu schwerwiegenden unerwünschten kardiovaskulären Ereignissen.

Anagrelid sollte nur dann angewendet werden, wenn der potenzielle Nutzen der Behandlung die potenziellen Risiken überwiegt.

**Pulmonale Hypertonie**
Über Fälle von pulmonaler Hypertonie wurde bei mit Anagrelid behandelten Patienten berichtet. Vor Beginn und während der Anagrelid-Therapie sollten die Patienten auf Anzeichen und Symptome einer zugrunde liegenden kardiopulmonalen Erkrankung untersucht werden.

**Kinder und Jugendliche**
Zur Anwendung von Anagrelid bei Kindern liegen nur sehr begrenzte Daten vor, und daher darf Anagrelid in dieser Patientengruppe nur mit Vorsicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.2, 4.8, 5.1 und 5.2).

Wie bei Erwachsenen sollten vor der Behandlung und in regelmäßigen Abständen während der Behandlung ein großes Blutbild erstellt sowie die Herz-, Leber- und Nierenfunktion überprüft werden. Die Krankheit kann zu Myelofibrose oder AML fortschreiten. Zwar ist die Rate dieser Progression nicht bekannt, aber bei Kindern ist der Krankheitsverlauf länger und es kann daher ein erhöhtes Risiko für eine maligne Entartung im Vergleich zu Erwachsenen bestehen. Kinder sollten regelmäßig nach entsprechenden klinischen Standardpraktiken, wie z. B. körperlichen Untersuchungen, Beurteilungen der relevanten Krankheitsmarker und Knochenmarkbiopsien auf das Fortschreiten der Erkrankung überwacht werden.

Etwaige Auffälligkeiten sollten umgehend abgeklärt werden und es sollten angemessene Maßnahmen, wie u. a. eine Senkung der Dosis, eine Unterbrechung oder ein Abbruch der Behandlung, ergriffen werden.

**Klinisch relevante Wechselwirkungen**
Anagrelid hemmt die zyklische AMP-Phosphodiesterase III (PDE III). Eine gleichzeitige Anwendung von Anagrelid und anderen PDE III-Hemmern wie Milrinon, Amrinon, Enoximon, Olprinon und Cilostazol wird nicht empfohlen.

Die gleichzeitige Anwendung von Anagrelid und Acetylsalicylsäure wurde mit schwerwiegenden Blutungsereignissen in Verbindung gebracht (siehe Abschnitt 4.5).

**Anagrelid HEXAL enthält Lactose.**
Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

## 4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Bisher wurden nur wenige pharmakokinetische und/oder pharmakodynamische Studien zur Untersuchung möglicher Wechselwirkungen zwischen Anagrelid und anderen Arzneimitteln durchgeführt.

**Wirkungen anderer Wirkstoffe auf Anagrelid**
- *In-vivo*-Wechselwirkungsstudien beim Menschen haben gezeigt, dass Digoxin und Warfarin die pharmakokinetischen Eigenschaften von Anagrelid nicht beeinträchtigen.

<u>CYP1A2-Inhibitoren</u>
- Anagrelid wird vorwiegend durch CYP1A2 metabolisiert. CYP1A2 wird durch eine Reihe von Arzneimitteln gehemmt, u. a. durch Fluvoxamin und Enoxacin, und solche Arzneimittel könnten theoretisch einen ungünstigen Einfluss auf die Clearance von Anagrelid haben.

<u>CYP1A2-Induktoren</u>
- CYP1A2-Induktoren (wie Omeprazol) könnten die Exposition gegenüber Anagrelid herabsetzen (siehe Abschnitt 5.2). Die Auswirkungen auf das Sicherheits- und Wirksamkeitsprofil von Anagrelid sind nicht bekannt. Deshalb wird bei Patienten, die gleichzeitig CYP1A2-Induktoren einnehmen, zu einer Überwachung klinischer und biologischer Parameter geraten. Bei Bedarf kann eine Anpassung der Anagrelid-Dosis vorgenommen werden.

**Wirkungen von Anagrelid auf andere Wirkstoffe**
- Anagrelid weist eine geringgradige hemmende Aktivität gegenüber CYP1A2 auf, und dies könnte ein theoretisches Potenzial für eine Wechselwirkung mit anderen gleichzeitig verabreichten Arzneimitteln bieten, die ebenfalls diesen Clearance-Mechanismus verwenden, wie z. B. Theophyllin.
- Anagrelid hemmt PDE III. Die Wirkung von Arzneimitteln mit ähnlichen Eigenschaften, wie etwa die inotropen Substanzen Milrinon, Enoximon, Amrinon, Olprinon und Cilostazol, könnte durch Anagrelid verstärkt werden.

- *In-vivo*-Wechselwirkungsstudien beim Menschen haben gezeigt, dass Anagrelid die pharmakokinetischen Eigenschaften von Digoxin oder Warfarin nicht beeinträchtigt.
- In den zur Behandlung der essenziellen Thrombozythämie empfohlenen Dosen könnte Anagrelid die Wirkungen anderer Arzneimittel potenzieren, die die Thrombozytenfunktion hemmen oder modifizieren, wie z. B. Acetylsalicylsäure.
- Nach einer klinischen Wechselwirkungsstudie bei gesunden Probanden sind bei gleichzeitiger wiederholter Verabreichung von einmal täglich Anagrelid 1 mg und einmal täglich Acetylsalicylsäure 75 mg die thrombozytenaggregationshemmenden Wirkungen jeder der beiden Wirkstoffe möglicherweise stärker ausgeprägt als nach alleiniger Gabe von Acetylsalicylsäure. Bei einigen ET-Patienten, die gleichzeitig mit Acetylsalicylsäure und Anagrelid behandelt wurden, traten massive Blutungen auf. Daher müssen die potenziellen Risiken einer gleichzeitigen Anwendung von Anagrelid und Acetylsalicylsäure insbesondere bei Patienten mit hohem Blutungsrisiko vor Beginn der Behandlung abgeschätzt werden.
- Anagrelid könnte bei manchen Patienten zu Darmstörungen führen und die Resorption von hormonalen oralen Kontrazeptiva beeinträchtigen.

**Wechselwirkungen mit Nahrungsmitteln**
- Nahrungsmittel verzögern die Resorption von Anagrelid, bewirken aber keine signifikante Änderung der systemischen Exposition.
- Die Wirkungen von Nahrungsmitteln auf die Bioverfügbarkeit werden nicht als klinisch relevant für die Anwendung von Anagrelid betrachtet.

**Kinder und Jugendliche**
Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt.

### 4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

**Frauen im gebärfähigen Alter**
Frauen im gebärfähigen Alter sollten während der Behandlung mit Anagrelid entsprechende Verhütungsmethoden anwenden.

**Schwangerschaft**
Es liegen keine adäquaten Daten aus der Anwendung von Anagrelid bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Das potenzielle Risiko für Menschen ist unbekannt. Daher wird die Anwendung von Anagrelid HEXAL während der Schwangerschaft nicht empfohlen.

Wird Anagrelid während der Schwangerschaft verwendet oder wird die Patientin während der Anwendung des Arzneimittels schwanger, sollte sie auf die potenziellen Risiken für den Fetus hingewiesen werden.

**Stillzeit**
Es ist nicht bekannt, ob Anagrelid/Metaboliten in die Muttermilch übergehen. Die zur Verfügung stehenden Daten vom Tier zeigten, dass Anagrelid/Metaboliten in die Milch übergehen. Ein Risiko für das Neugeborene/den Säugling kann nicht ausgeschlossen werden. Das Stillen soll während der Behandlung mit Anagrelid unterbrochen werden.

**Fertilität**
Es liegen keine Daten aus Studien am Menschen zur Wirkung von Anagrelid auf die Fertilität vor. Bei männlichen Ratten wurde unter Anagrelid keine Wirkung auf die Fertilität oder die Fortpflanzungsfähigkeit festgestellt. Bei weiblichen Ratten führte die Anwendung von Anagrelid in Dosen, die weit über dem therapeutischen Bereich lagen, zu Implantationsstörungen (siehe Abschnitt 5.3).

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

In der klinischen Entwicklung wurde häufig Schwindel als Nebenwirkung berichtet. Patienten, bei denen während der Einnahme von Anagrelid Schwindel auftritt, wird geraten, keine Kraftfahrzeuge zu führen und keine Maschinen zu bedienen.

## 4.8 Nebenwirkungen

**Zusammenfassung des Sicherheitsprofils**
Die Unbedenklichkeit von Anagrelid wurde in 4 offen geführten klinischen Studien untersucht. In 3 dieser Studien wurden 942 Patienten, die Anagrelid in einer mittleren Dosis von ca. 2 mg/Tag erhielten, im Hinblick auf die Unbedenklichkeit untersucht. In diesen Studien wurden 22 Patienten bis zu 4 Jahre lang mit Anagrelid behandelt.

In einer späteren Studie wurden 3.660 Patienten, die Anagrelid in einer mittleren Dosis von ca. 2 mg/Tag erhielten, im Hinblick auf die Unbedenklichkeit untersucht. In dieser Studie wurden 34 Patienten bis zu 5 Jahre lang mit Anagrelid behandelt.

Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen im Zusammenhang mit Anagrelid waren:
Kopfschmerzen (ca. 14 %), Palpitationen (ca. 9 %), Flüssigkeitsretention und Übelkeit (jeweils ca. 6 %) und Diarrhö (ca. 5 %). Diese Nebenwirkungen sind aufgrund der Pharmakologie von Anagrelid (Hemmung von PDE III) zu erwarten. Eine allmähliche Dosistitration könnte diese Wirkungen verringern helfen (siehe Abschnitt 4.2).

**Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen**
Nebenwirkungen aus klinischen Studien, aus nach der Zulassung durchgeführten Sicherheitsstudien und aus Spontanmeldungen sind in der nachfolgenden Tabelle aufgeführt. Innerhalb der Systemorganklassen sind sie wie folgt eingeteilt: Sehr häufig (≥ 1/10); Häufig (≥ 1/100, < 1/10); Gelegentlich (≥ 1/1.000, < 1/100); Selten (≥ 1/10.000, < 1/1.000); Sehr selten (< 1/10.000); Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

| **MedDRA Systemorganklasse** | **Häufigkeit der Nebenwirkungen** | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | **Sehr häufig** | **Häufig** | **Gelegentlich** | **Selten** | **Nicht bekannt** |
| **Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems** | | Anämie | Panzytopenie<br>Thrombozytopenie<br>Blutungen<br>Ekchymose | | |
| **Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen** | | Flüssigkeitsretention | Ödem<br>Gewichtsabnahme | Gewichtszunahme | |
| **Erkrankungen des Nervensystems** | Kopfschmerzen | Schwindel | Depression<br>Amnesie<br>Verwirrung<br>Schlaflosigkeit<br>Parästhesie<br>Hypästhesie<br>Nervosität<br>Mundtrockenheit | Migräne<br>Dysarthrie<br>Somnolenz<br>Koordinationsanomalien | Hirninfarkt* |
| **Augenerkrankungen** | | | | Diplopie<br>Sehfähigkeitsanomalien | |
| **Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths** | | | | Tinnitus | |
| **Herzerkrankungen** | | Tachykardie<br>Palpitationen | Ventrikuläre Tachykardie<br>Herzinsuffizienz<br>Vorhofflimmern<br>Supraventrikuläre Tachykardie<br>Arrhythmie<br>Hypertonie<br>Synkope | Myokardinfarkt<br>Kardiomyopathie<br>Kardiomegalie<br>Perikarderguss<br>Angina pectoris<br>Orthostatische Hypotonie<br>Vasodilatation<br>Prinzmetal-Angina | Torsade de pointes |
| **Erkrankungen der Atemwege, des** | | | Pulmonale Hypertonie<br>Pneumonie | Lungeninfiltrate | Interstitielle Lungenerkrankung einschließlich |

| MedDRA Systemorganklasse | Häufigkeit der Nebenwirkungen | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | **Sehr häufig** | **Häufig** | **Gelegentlich** | **Selten** | **Nicht bekannt** |
| **Brustraums und Mediastinums** | | | Pleuraeffusion<br>Dyspnoe<br>Epistaxis | | Pneumonitis und allergische Alveolitis |
| **Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts** | | Diarrhö<br>Erbrechen<br>Bauchschmerzen<br>Übelkeit<br>Flatulenz | Gastrointestinale Blutungen<br>Pankreatitis<br>Anorexie<br>Dyspepsie<br>Obstipation<br>Magen-Darm-Störungen | Kolitis<br>Gastritis<br>Zahnfleischbluten | |
| **Leber- und Gallenerkrankungen** | | | Erhöhte Leberenzyme | | Hepatitis |
| **Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes** | | Ausschläge | Alopezie<br>Pruritus<br>Hautverfärbungen | Trockene Haut | |
| **Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen** | | | Arthralgie<br>Myalgie<br>Rückenschmerzen | | |
| **Erkrankungen der Nieren und Harnwege** | | | Impotenz | Nierenversagen<br>Nykturie | Tubulointerstitielle Nephritis |
| **Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort** | | Müdigkeit | Schmerzen im Brustkorb<br>Fieber<br>Schüttelfrost<br>Unwohlsein<br>Schwäche | Grippeähnliches Syndrom<br>Schmerzen<br>Asthenie | |
| **Untersuchungen** | | | | Erhöhte Kreatininkonzentration im Blut | |

*Hirninfarkt (siehe Abschnitt 4.4 Thromboserisiko)

**Kinder und Jugendliche**
48 Patienten im Alter von 6-17 Jahren (19 Kinder und 29 Jugendliche) haben Anagrelid über bis zu 6,5 Jahre entweder in klinischen Studien oder im Rahmen eines Krankheitsregisters erhalten (siehe Abschnitt 5.1).

Die meisten der beobachteten unerwünschten Ereignisse waren unter diejenigen einzuordnen, die in der Fachinformation aufgelistet sind. Es liegen jedoch nur begrenzte Daten zur Sicherheit vor, die keinen aussagefähigen Vergleich zwischen Erwachsenen und Kindern bzw. Jugendlichen gestatten (siehe Abschnitt 4.4).

**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 Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzuzeigen.

## 4.9 Überdosierung

Nach der Zulassung sind Fallberichte über eine absichtliche Überdosierung mit Anagrelid eingegangen. Die berichteten Symptome umfassten Sinustachykardie und Erbrechen. Die Symptome gingen unter konservativer Behandlung zurück.

Es wurde nachgewiesen, dass Anagrelid bei höherer Dosierung als die empfohlenen Dosen zur Blutdrucksenkung führt, was gelegentlich eine Hypotonie auslösen kann. Eine 5-mg-Einzeldosis Anagrelid kann zu einer Blutdrucksenkung führen, die für gewöhnlich mit Schwindelgefühlen einhergeht.

Ein spezifisches Antidot für Anagrelid wurde bisher nicht ermittelt. Bei Überdosierung ist eine enge klinische Überwachung des Patienten erforderlich; dies umfasst die Überwachung der Thrombozytenzahl im Hinblick auf Thrombozytopenie. Die Dosis sollte je nach Bedarf entweder verringert oder abgesetzt werden, bis die Thrombozytenzahl wieder innerhalb des Normalbereichs liegt (siehe Abschnitt 4.4).

## 5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Andere antineoplastische Mittel
ATC-Code: L01XX35

**Wirkmechanismus**
Der genaue Wirkmechanismus, anhand dessen Anagrelid die Thrombozytenzahl im Blut verringert, ist nicht bekannt. In Zellkultur-Studien unterdrückte Anagrelid die Expression von Transkriptionsfaktoren wie GATA-1 und FOG-1, die für die Megakaryozytopoese erforderlich sind, was letztendlich zu einer herabgesetzten Thrombozytenbildung führte.

*In-vitro*-Studien zur Megakaryozytopoese beim Menschen haben nachgewiesen, dass die hemmende Wirkung von Anagrelid auf die Thrombozytenbildung beim Menschen über eine Verzögerung der Megakaryozytenreifung und eine Verringerung ihrer Größe und Ploidie vermittelt wird. Hinweise auf ähnliche *In-vivo*-Wirkungen wurden bei Knochenmarksbiopsieproben behandelter Patienten beobachtet.

Anagrelid hemmt die zyklische AMP-Phosphodiesterase III.

**Klinische Wirksamkeit und Sicherheit**
Die Sicherheit und Wirksamkeit von Anagrelid als thrombozytensenkendes Mittel wurde in vier offen geführten, nicht kontrollierten klinischen Studien untersucht (Studiennummern 700-012, 700-014, 700-999 und 13970-301), an denen mehr als 4.000 Patienten mit myeloproliferativen Neoplasmen (MPN) beteiligt waren. Bei Patienten mit essenzieller Thrombozythämie wurde das vollständige Ansprechen definiert als eine Senkung der Thrombozytenzahl auf $\leq 600 \times 10^9$/l oder als eine Senkung von $\geq 50$ % gegenüber dem Ausgangswert sowie eine Aufrechterhaltung der Senkung über einen Zeitraum von mindestens 4 Wochen. In den Studien 700-012, 700-014, 700-999 und 13970-301 betrug die Zeit bis zum vollständigen Ansprechen zwischen 4 und 12 Wochen. Ein klinischer Nutzen im Hinblick auf thrombohämorrhagische Ereignisse wurde bisher nicht überzeugend nachgewiesen.

**Wirkungen auf die Herzfrequenz und das QTc-Intervall**
Die Wirkung von zwei Dosisstärken von Anagrelid (Einzeldosen zu 0,5 mg und 2,5 mg) auf die Herzfrequenz und das QTc-Intervall wurde in einer doppelblinden, randomisierten, placebo- und verumkontrollierten Crossover-Studie an gesunden erwachsenen Männern und Frauen bewertet.

In den ersten 12 Stunden war ein dosisabhängiger Anstieg der Herzfrequenz zu beobachten, wobei etwa zur Zeit der Höchstkonzentrationen ein maximaler Anstieg auftrat. Die maximale Änderung der mittleren Herzfrequenz trat 2 Stunden p. a. auf und betrug +7,8 Schläge pro Minute (SpM) nach 0,5 mg und +29,1 SpM nach 2,5 mg.

Während der Phasen des Herzfrequenzanstiegs und der maximalen Änderung der mittleren QTcF (Fridericia-Korrektur) war unter beiden Dosen ein vorübergehender Anstieg des mittleren QTc von +5,0 msec nach 2 Stunden unter der 0,5-mg-Dosis und von +10,0 msec nach 1 Stunde unter der 2,5-mg-Dosis zu beobachten.

**Kinder und Jugendliche**
In einer offenen klinischen Studie an 8 Kindern und 10 Jugendlichen (darunter Patienten, die Anagrelid noch nie erhalten hatten oder die vor der Studie bereits seit bis zu 5 Jahren mit Anagrelid behandelt worden waren), konnten die Thrombozytenzahlen im Median nach 12 Wochen Behandlung auf kontrollierte Werte gesenkt werden. Die durchschnittliche Tagesdosis war bei Jugendlichen tendenziell höher.

In einer Registerstudie an Kindern und Jugendlichen wurde gegenüber dem Zeitpunkt der Diagnose eine Senkung der medianen Thrombozytenzahlen erzielt, und die erzielte Senkung blieb bei 14 Patienten mit ET (4 Kinder und 10 Jugendliche) unter der Anagrelid-Behandlung für bis zu 18 Monate erhalten. In früheren offenen Studien wurde bei 7 Kindern und 9 Jugendlichen nach Behandlungszeiträumen zwischen 3 Monaten und 6,5 Jahren eine Reduktion der medianen Thrombozytenzahl beobachtet.

Die durchschnittliche Tagesgesamtdosis Anagrelid war in allen Studien an Kindern und Jugendlichen mit ET sehr unterschiedlich, aber die Daten deuten insgesamt darauf hin, dass Jugendliche mit einer vergleichbaren Anfangs- und Erhaltungsdosis behandelt werden können wie Erwachsene, und dass bei Kindern über 6 Jahre eine niedrigere Anfangsdosis von 0,5 mg/Tag besser geeignet wäre (siehe Abschnitt 4.2, 4.4, 4.8, 5.2). Bei allen Kindern und Jugendlichen ist eine vorsichtige Titration auf eine patientenspezifische Tagesdosis erforderlich.

Das Anagrelid-enthaltende Referenzarzneimittel wurde unter „Außergewöhnlichen Umständen" zugelassen. Das bedeutet, dass es aufgrund der Seltenheit der Erkrankung nicht möglich war, vollständige Informationen zu diesem Arzneimittel zu erhalten.
Die Europäische Arzneimittel-Agentur wird alle neuen Informationen zu diesem Arzneimittel, die verfügbar werden, jährlich bewerten, und falls erforderlich, wird die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels aktualisiert werden.

## 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

**Resorption**
Anagrelid wird beim Menschen nach oraler Gabe zu mindestens 70 % vom Magen-Darm-Trakt resorbiert. Bei nüchternen Probanden werden Spitzenplasmakonzentrationen ca. 1 Stunde nach der Gabe erreicht. Pharmakokinetische Daten von gesunden Probanden haben ergeben, dass die $C_{max}$ von Anagrelid durch Nahrung um 14 % verringert, die AUC aber um 20 % erhöht wird. Nahrung verringerte auch die $C_{max}$ des aktiven Metaboliten 3-Hydroxyanagrelid um 29 %, obwohl sie sich nicht auf die AUC auswirkte.

**Biotransformation**
Anagrelid wird vorwiegend durch CYP1A2 zu 3-Hydroxyanagrelid metabolisiert, welches durch CYP1A2 weiter zum inaktiven Metaboliten 2-Amino-5,6-dichloro-3,4-dihydroquinazolin metabolisiert wird.

Die Wirkung von Omeprazol, einem CYP1A2-Induktor, auf die Pharmakokinetik von Anagrelid wurde an 20 gesunden erwachsenen Probanden nach mehrmaliger einmal täglicher Gabe von 40 mg untersucht. Die Ergebnisse zeigten, dass sich die $AUC_{(0-\infty)}$, $AUC_{(0-t)}$ und $C_{max}$ von Anagrelid nach Anwendung von Omeprazol um jeweils 27 %, 26 % bzw. 36 % verringerten. Die entsprechenden Werte für 3-Hydroxyanagrelid, einem Metaboliten von Anagrelid, verringerten sich um jeweils 13 %, 14 % bzw. 18 %.

**Elimination**
Die Plasma-Halbwertzeit von Anagrelid ist kurz (ca. 1,3 Stunden) und – wie aufgrund der Halbwertzeit zu erwarten ist – es ergaben sich keine Hinweise für eine Akkumulation von Anagrelid im Plasma. Weniger als 1 % wird im Urin als Anagrelid wiedergefunden. Die mittlere Wiederfindungsrate von 2-Amino-5,6-dichloro-3,4-dihydroquinazolin im Urin beträgt ca. 18-35 % der verabreichten Dosis.

Diese Ergebnisse zeigen darüber hinaus, dass keine Hinweise auf eine Autoinduktion der Anagrelid-Clearance vorliegen.

**Linearität**
Im Dosisbereich zwischen 0,5 mg und 2 mg wurde eine Dosisproportionalität ermittelt.

**Kinder und Jugendliche**
Pharmakokinetische Daten von exponierten fastenden Kindern und Jugendlichen (zwischen 7 und 16 Jahren) mit essenzieller Thrombozythämie zeigen, dass die Dosis-normalisierte Exposition, $C_{max}$ und AUC, von Anagrelid im Vergleich zu Erwachsenen bei Kindern/Jugendlichen tendenziell höher war. Es wurde auch ein Trend zu einer höheren Dosis-normalisierten Exposition gegenüber dem aktiven Metaboliten beobachtet.

**Ältere Patienten**
Beim Vergleich der jeweils unter Nüchternbedingungen erhobenen pharmakokinetischen Daten älterer ET-Patienten (zwischen 65 und 75 Jahren) und erwachsener ET-Patienten (zwischen 22 und 50 Jahren) zeigte sich, dass einerseits die $C_{max}$- und AUC-Werte von Anagrelid bei älteren Patienten um 36 % bzw. 61 % höher waren, andererseits aber die $C_{max}$ und AUC des aktiven Metaboliten 3-Hydroxyanagrelid bei älteren Patienten um 42 % bzw. 37 % niedriger waren. Diese Unterschiede waren wahrscheinlich auf die bei älteren Patienten geringere präsystemische Metabolisierung von Anagrelid zu 3-Hydroxyanagrelid zurückzuführen.

## 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

**Toxizität nach wiederholter Gabe**
Nach wiederholter oraler Verabreichung von Anagrelid an Hunde wurden nach Dosen von 1 mg/kg/Tag oder höher bei männlichen und weiblichen Tieren subendokardiale Blutungen und fokale Myokardnekrosen beobachtet, wobei die männlichen Tiere dafür sensitiver waren. Der NOEL (No Observed Effect Level) für männliche Hunde (0,3 mg/kg/Tag) entspricht dem 0,1-, 0,1- bzw. 1,6-Fachen der AUC beim Menschen für Anagrelid in einer Dosis von 2 mg/Tag bzw. für die Metaboliten BCH24426 und RL603.

**Reproduktionstoxikologie**
Fertilität
Bei männlichen Ratten wurde für Anagrelid nach oralen Dosen von bis zu 240 mg/kg/Tag (das > 1.000-Fache einer Dosis von 2 mg/Tag basierend auf der Körperoberfläche) keine Wirkung auf die Fertilität und Fortpflanzungsfähigkeit festgestellt. Bei weiblichen Ratten wurden nach 30 mg/kg/Tag vermehrt Prä- und Postimplantationsverluste sowie eine Abnahme der mittleren Zahl von lebenden Embryonen beobachtet. Der NOEL (10 mg/kg/Tag) hinsichtlich dieser Wirkung war um das 143-, 12- und 11-Fache höher als die AUCs für Anagrelid und die Metaboliten BCH24426 bzw. RL603 beim Menschen nach Gabe einer Anagrelid-Dosis von 2 mg/Tag.

Studien zur embryofetalen Entwicklung
Die Gabe von toxischen Dosen Anagrelid an trächtige Ratten und Kaninchen war mit einer erhöhten Embryoresorption und fetalen Mortalität assoziiert.

In einer Studie zur prä- und postnatalen Entwicklung an weiblichen Ratten führte Anagrelid nach oralen Dosen von ≥ 10 mg/kg zu einem nicht schädlichen Anstieg der Gestationsdauer. Unter der NOEL-Dosis (3 mg/kg/Tag) waren die AUCs für Anagrelid sowie für die Metaboliten BCH24426 und RL603 um das jeweils 14-, 2- bzw. 2-Fache höher als die entsprechenden AUCs beim Menschen nach einer oralen Dosis von 2 mg/Tag Anagrelid.

In einer Dosis von ≥ 60 mg/kg verlängerte Anagrelid die Geburtsdauer und erhöhte die Mortalität bei den Muttertieren bzw. bei den Feten. Unter der NOEL-Dosis (30 mg/kg/Tag) waren die AUCs für Anagrelid, und die Metaboliten BCH24426 und RL603 um das 425-, 31- und um das 13-Fache höher als die entsprechenden AUCs beim Menschen nach einer oralen Anagrelid-Dosis von 2 mg/Tag.

**Mutagenes und karzinogenes Potenzial**
Studien zum gentoxischen Potenzial von Anagrelid ergaben keine Hinweise auf mutagene oder klastogene Wirkungen.

In einer zweijährigen Karzinogenitätsstudie an Ratten wurden nicht neoplastische und neoplastische Befunde beobachtet und mit einer überhöhten pharmakologischen Wirkung in Zusammenhang gebracht oder einer solchen Wirkung zugeschrieben. Unter anderem stieg die Inzidenz von adrenalen Phäochromozytomen relativ zur Kontrollgruppe bei den Männchen bei allen Dosen (≥ 3 mg/kg/Tag) sowie bei den Weibchen ab einer Dosis von 10 mg/kg/Tag. Die niedrigste Dosis bei den Männchen (3 mg/kg/Tag) entspricht der 37-fachen AUC-Belastung beim Menschen nach einer Dosis von 1 mg zweimal täglich. Adenokarzinome epigenetischen Ursprungs im Uterus konnten mit einer Enzyminduktion aus der Familie der CYP1-Enzyme in Zusammenhang gebracht werden. Diese Karzinome wurden bei Weibchen beobachtet, die eine Dosis von 30 mg/kg/Tag erhielten, was der 572-fachen AUC-Belastung beim Menschen nach einer Dosis von 1 mg zweimal täglich entspricht.

## 6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

### 6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

**Kapselinhalt**
- Lactose-Monohydrat
- Mikrokristalline Cellulose
- Povidon K 30
- Crospovidon (Typ A)
- Lactose
- Magnesiumstearat (Ph.Eur.) [pflanzlich]

**Kapselhülle**
- Titandioxid (E 171)
- Gelatine

### 6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

### 6.3 Dauer der Haltbarkeit

4 Jahre

Nach dem ersten Öffnen innerhalb von 100 Tagen verwenden. Halten Sie die Flasche fest verschlossen und lagern Sie sie unter trockenen Bedingungen, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

### 6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 30 °C lagern. In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

Lagerungsbedingungen nach dem ersten Öffnen: Siehe Abschnitt 6.3.

### 6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Flaschen aus hochdichtem Polyethylen (HDPE) mit kindergesichertem Polypropylen-Verschluss und Trockenmittel, die 100 Kapseln enthalten.

### 6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

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

## 7. INHABER DER ZULASSUNG

Hexal AG
Industriestraße 25
83607 Holzkirchen
Telefon: (08024) 908-0
Telefax: (08024) 908-1290
E-Mail: medwiss@hexal.com

## 8. ZULASSUNGSNUMMER

99015.00.00

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

Datum der Erteilung der Zulassung: 19. Februar 2018
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 31. Oktober 2022

## 10. STAND DER INFORMATION

September 2025

## 11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig