ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Thromboreductin® 0,5 mg Kapseln

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Kapsel enthält 0,5 mg Anagrelid als Anagrelidhydrochlorid -Monohydrat.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

Jede Kapsel enthält 94 mg Lactose-Monohydrat.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Hartkapsel.

Blaue Hartkapsel der Größe 4, 14,3 ± 0,3 mm groß, mit weißem Pulver gefüllt.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1. Anwendungsgebiete

Thromboreductin ist angezeigt zur Senkung erhöhter Thrombozytenzahlen und Minderung der damit verbundenen klinischen Symptome bei Hochrisikopatienten mit essenzieller Thrombozythämie.

Als Hochrisikopatient gilt ein Patient mit essenzieller Thrombozythämie, der eines oder mehrere der folgenden Merkmale aufweist:

- Alter $\geq$ 60 Jahre
- Thrombozytenzahl $\geq$ 1000 x 10⁹/l
- Anstieg der Thrombozytenzahl um $\geq$ 300 x 10⁹/l innerhalb von 3 Monaten
- Schwere thrombotisch-hämorrhagische oder ischämische Symptome in der Vorgeschichte
- Vaskuläre Risikofaktoren

4.2. Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Die Behandlung mit Thromboreductin sollte durch einen Arzt eingeleitet werden, der über Erfahrung in der Behandlung von Patienten mit essenzieller Thrombozythämie verfügt.

Die Dosierung von Thromboreductin muss für jeden Patienten individuell festgelegt und vom Arzt überprüft werden.

Die empfohlene Anfangsdosis Thromboreductin beträgt 0,5 bis 1,0 mg pro Tag. Diese Anfangsdosis soll mindestens eine Woche lang beibehalten werden. Nach einer Woche kann die Dosis individuell angepasst werden, um die geringstmögliche Dosis zu erreichen, die erforderlich ist, um die Thrombozytenzahl unter 600 x 10⁹/l zu halten. Ideal ist eine Thrombozytenzahl zwischen 150 x 10⁹/l und 400 x 10⁹/l.

Die Tagesdosis soll pro Woche um nicht mehr als 0,5 mg gesteigert werden, die maximale Einzeldosis darf 2,5 mg nicht überschreiten. Dosierungen über 5 mg pro Tag dürfen nicht angewendet werden.

Wenn die Tagesgesamtdosis über 0,5 mg liegt, ist Thromboreductin auf zwei Dosen (alle 12 Stunden) oder drei Dosen verteilt (alle 8 Stunden) einzunehmen.

Die Wirkung der Behandlung mit Thromboreductin muss regelmäßig überprüft werden (siehe Abschnitt 4.4).

Bei Behandlungsbeginn ist die Thrombozytenzahl wöchentlich zu kontrollieren, bis die individuell optimale Wirkung erreicht ist (Normalisierung der Thrombozytenzahl oder Absenkung unter $600 \times 10^9/l$). Im weiteren Verlauf sollten die Thrombozytenwerte nach Ermessen des Arztes in regelmäßigen Abständen überprüft werden.

In der Regel ist nach Therapiebeginn innerhalb von 14 bis 21 Tagen eine Abnahme der Thrombozytenzahl feststellbar. Bei den meisten Patienten kann ein ausreichender Therapieerfolg mit einer Dosis zwischen 1 mg und 3 mg pro Tag erzielt und aufrechterhalten werden.

Thromboreductin ist zur kontinuierlichen Anwendung bestimmt. Bei einem Abbruch der Behandlung mit Thromboreductin beginnen die Thrombozytenzahlen innerhalb von 4 bis 8 Tagen wieder anzusteigen und erreichen innerhalb von 10 bis 14 Tagen wieder das Niveau vor der Behandlung.

Ältere Patienten

Altersspezifische Dosisanpassungen erwiesen sich bei der Behandlung älterer Patienten mit Anagrelid als nicht erforderlich.

Nierenfunktionseinschränkungen

Es liegen keine spezifischen Pharmakokinetik-Daten für diese Patientengruppe vor. Bei Patienten mit Nierenfunktionseinschränkungen sollten die möglichen Risiken und Vorteile einer Anagrelid-Therapie daher vor Behandlungsbeginn geprüft werden (siehe Abschnitt 4.3, 4.4 und 5.1). Die Behandlung mit Anagrelid ist bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionseinschränkung (Kreatinin-Clearance $< 30 \text{ ml/min}$) kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Leberfunktionseinschränkungen

Es liegen keine spezifischen Pharmakokinetik-Daten für diese Patientengruppe vor. Die Clearance des Arzneimittels erfolgt in erster Linie über die Metabolisierung in der Leber und hängt daher vermutlich von der Leberfunktion ab. Bei Patienten mit leichten Leberfunktionseinschränkungen sind die möglichen Risiken und Vorteile einer Anagrelid-Therapie vor der Behandlung abzuwägen (siehe Abschnitt 4.3 und 4.4).

Die Behandlung mit Anagrelid ist bei Patienten mit mittelschwerer oder schwerer Leberfunktionseinschränkung kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Anagrelid bei Kindern im Alter bis 18 Jahren ist bisher nicht erwiesen. Die derzeit verfügbaren Daten sind in Abschnitt 5.2 dargestellt, es können jedoch keine Dosisempfehlungen gegeben werden.

Art der Anwendung

Zum Einnehmen. Thromboreductin Kapseln sind unzerteilt mit etwas Flüssigkeit zu schlucken.

4.3. Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- Kardiovaskuläre Erkrankungen Grad 3 mit negativer Nutzen/Risiko-Bilanz oder Grad 4 nach den Kriterien der South West Oncology Group

- Schwere Nierenfunktionseinschränkungen (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min)
- Mittelschwere bis schwere Leberfunktionseinschränkungen

4.4. Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Allgemein

Anagrelid darf nur angewendet werden, wenn der mögliche Nutzen einer Therapie die potenziellen Risiken überwiegt.

Die Therapie erfordert eine engmaschige ärztliche Überwachung einschließlich Blutbild (Hämoglobin, Leukozyten- und Thrombozytenzahlen), Leberwerte (z. B. ALT und AST), Nierenwerte (Serumkreatinin und Harnstoff) sowie Elektrolyte (Kalium, Magnesium und Calcium).

Abbruch der Behandlung und Thromboserisiko

Bei einer Dosisunterbrechung oder einem Behandlungsabbruch kann der Wiederanstieg der Thrombozytenzahl variieren, jedoch erhöht sich die Thrombozytenzahl innerhalb von 4 Tagen nach Beendigung der Behandlung mit Anagrelid und kehrt innerhalb von 10 bis 14 Tagen auf die Werte vor der Behandlung zurück, möglicherweise mit einem Anstieg über die Ausgangswerte hinaus. Die Thrombozyten sollten daher regelmäßig überwacht werden (siehe Abschnitt 4.2).

Ein abruptes Absetzen der Behandlung muss aufgrund des Risikos eines plötzlichen Anstiegs der Thrombozytenzahl vermieden werden. Dies könnte zu potenziell tödlichen thrombotischen Komplikationen, beispielsweise zu einem Hirninfarkt, führen. Patienten müssen darauf hingewiesen werden, wie sie frühe Anzeichen und Symptome erkennen können, die auf thrombotische Komplikationen, wie z. B. einen Hirn- oder Myokardinfarkt, hindeuten und im Falle des Auftretens von Symptomen einen Arzt aufsuchen.

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. angeborenes Long-QT-Syndrom, anamnestisch bekannte erworbene QTc-Verlängerung, Anwendung von Arzneimitteln, die eine Verlängerung des QTc-Intervalls hervorrufen können, oder Hypokaliämie.

Es empfiehlt sich, die Patienten engmaschig auf mögliche Auswirkungen auf das QTc-Intervall zu untersuchen.

Besondere Vorsicht ist auch geboten bei der Behandlung von Patientengruppen, bei denen erhöhte Plasmaspitzenpiegel (C_{max}) von Anagrelid oder seinem pharmakologisch aktiven Metaboliten 3-Hydroxy-Anagrelid auftreten können, z. B. bei Leberfunktionseinschränkungen oder gleichzeitiger Anwendung von CYP1A2-Inhibitoren (siehe Abschnitt 4.5).

Es wird empfohlen, vor Beginn der Anagrelid-Therapie eine kardiovaskuläre Voruntersuchung einschließlich EKG und Echokardiografie durchzuführen. Während der Behandlung sollten die Patienten auf Anzeichen kardiovaskulärer Wirkungen überwacht werden, die möglicherweise eine weitergehende kardiovaskuläre Untersuchung und Abklärung erforderlich machen. Eine bestehende Hypokaliämie oder Hypomagnesiämie muss vor der Anwendung von Anagrelid ausgeglichen und während der Therapie regelmäßig kontrolliert werden.

Anagrelid ist ein Inhibitor der zyklischen AMP-Phosphodiesterase III (PDE III). Aufgrund seiner positiv inotropen und chronotropen Wirkungen sollte es bei Patienten jeden Alters mit bekannten oder vermuteten Herzerkrankungen nur mit Vorsicht eingesetzt werden. Darüber hinaus kam es aber auch bei Patienten ohne Verdacht auf eine Herzerkrankung und mit Normalbefunden bei der kardiovaskulären Voruntersuchung zu schwerwiegenden unerwünschten kardiovaskulären Ereignissen.

Palpitationen und Kopfschmerzen wurden häufig beobachtet und traten zumeist zu Beginn der Therapie auf (siehe Abschnitt 4.8).

Diese unerwünschten Wirkungen können reduziert werden, wenn die Dosis von einer Anfangsdosis von 0,5 bis 1,0 mg pro Tag ausgehend langsam gesteigert wird. Sie klingen üblicherweise innerhalb weniger Wochen wieder ab.

Pulmonale Hypertension

Fälle einer pulmonalen Hypertension wurden bei mit Anagrelid behandelten Patienten beschrieben. Vor und während der Anwendung von Anagrelid sollen die Patienten auf Anzeichen einer kardiopulmonalen Grunderkrankung untersucht werden.

Leberfunktionseinschränkungen (siehe Abschnitt 4.2 und 4.3)

Bei Patienten mit Leberfunktionseinschränkungen sind insbesondere zu Beginn der Therapie häufige Kontrollen der Leberwerte erforderlich.

Nierenfunktionseinschränkungen (siehe Abschnitt 4.2 und 4.3)

Bei Patienten mit Nierenfunktionseinschränkungen sind insbesondere zu Beginn der Therapie häufige Kontrollen der Nierenfunktion erforderlich.

Thromboreductin 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 pharmakodynamische Studien zu möglichen Wechselwirkungen zwischen Anagrelid und anderen Arzneimitteln durchgeführt.

Die folgenden Arzneimittel wurden dabei zusammen mit Anagrelid angewendet: Acetylsalicylsäure, Acetaminophen, Betablocker, ACE-Hemmer, Clopidogrel, Kumarin, Folsäure, Amlodipin, Carbamazepin, Hydrochlorothiazid, Indapamid, Furosemid, Eisen, Isosorbidmononitrat, Levothyroxin-Natrium, Simvastatin, Ticlopidin, Ranitidin, Hydroxycarbamid, Allopurinol und Digoxin.

Mit Ausnahme von Acetylsalicylsäure (erhöhtes Blutungsrisiko) wurden keine signifikanten Wechselwirkungen beobachtet.

Wirkungen anderer Wirkstoffe auf Anagrelid:

- Anagrelid wird vorwiegend über CYP1A2 metabolisiert. CYP1A2 wird durch verschiedene Arzneimittel gehemmt, u. a. durch Fluvoxamin und Enoxacin, und diese Arzneimittel können theoretisch die Clearance von Anagrelid beeinträchtigen.
- *In-vivo*-Wechselwirkungsstudien beim Menschen zeigten, dass Digoxin und Warfarin die Pharmakokinetik von Anagrelid nicht beeinflussen. CYP1A2-Induktoren (wie Omeprazol) könnten die Exposition gegenüber Anagrelid herabsetzen (siehe Abschnitt 5.2).
- Vorsicht ist geboten bei der Anwendung von Anagrelid zusammen mit anderen Arzneimitteln, die das QTc-Intervall verlängern können, und bei Patienten mit Hypokaliämie.

Wirkungen von Anagrelid auf andere Wirkstoffe:

- Anagrelid hat eine eher geringe inhibitorische Wirkung auf CYP1A2 und dies kann potenziell Wechselwirkungen mit anderen, gleichzeitig angewendeten Arzneimitteln ermöglichen, deren Clearance ebenfalls über CYP1A2 verläuft, z. B. mit Theophyllin.
- Anagrelid ist ein PDE III-Inhibitor. Die Wirkung anderer Arzneimittel mit ähnlichen Eigenschaften, beispielsweise die inotropen Substanzen Milrinon, Enoximon, Amrinon, Olprinon und Cilostazol, können durch Anagrelid verstärkt werden.

- Eine *In-vitro*-Studie mit menschlichem Vollblut zeigte, dass die aggregationshemmenden Eigenschaften der Acetylsalicylsäure additiv, aber nicht synergistisch durch Anagrelid verstärkt wurden.

In den zur Behandlung der essenziellen Thrombozythämie empfohlenen Dosierungen kann Anagrelid theoretisch die Wirkungen anderer Arzneimittel potenzieren, die die Thrombozytenfunktion hemmen oder modifizieren, z. B. die der Acetylsalicylsäure.

Bei gleichzeitiger Anwendung wiederholter Dosen von Anagrelid und Acetylsalicylsäure kann die Thrombozytenaggregationshemmung durch jedes dieser beiden Arzneimittel stärker ausgeprägt sein als nach alleiniger Gabe von Acetylsalicylsäure. Bei einigen ET-Patienten, die gleichzeitig mit Acetylsalicylsäure und Anagrelid behandelt wurden, traten starke Blutungen auf. Daher müssen aufgrund der unzureichenden Datenlage zu ET-Patienten die potenziellen Risiken einer gleichzeitigen Anwendung von Anagrelid und Acetylsalicylsäure insbesondere bei Patienten mit hohem Blutungsrisiko vor Beginn einer Behandlung geprüft werden.

- Anagrelid kann bei manchen Patienten zu intestinalen Störungen führen und die Resorption hormoneller Kontrazeptiva beeinträchtigen.

Wechselwirkungen mit Nahrungsmitteln

Nahrungsaufnahme verzögert die Resorption von Anagrelid, aber ändert die systemische Exposition nicht signifikant. Der Einfluss der Nahrungsaufnahme auf die Bioverfügbarkeit wird für die Anwendung von Anagrelid nicht als klinisch relevant erachtet.

Es wurde gezeigt, dass Grapefruitsaft CYP1A2 hemmt und somit die Clearance von Anagrelid verzögern kann.

4.6. Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es liegen keine ausreichenden Daten zur Anwendung von Anagrelid bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Das Risiko für den Menschen ist nicht bekannt, daher wird die Anwendung von Anagrelid während der Schwangerschaft nicht empfohlen. Wenn Anagrelid bei einer Schwangeren eingesetzt wird oder wenn eine Patientin unter der Behandlung mit dem Arzneimittel schwanger wird, muss sie über die potenziellen Risiken für das ungeborene Kind aufgeklärt werden.

Gebärfähige Frauen

Gebärfähige Frauen sollten während der Behandlung mit Anagrelid wirksame Kontrazeptionsmaßnahmen anwenden.

Stillzeit

Ob Anagrelid oder seine Metaboliten beim Menschen in die Muttermilch übergehen, ist nicht bekannt. Die vorhandenen Daten von Tierstudien zeigen einen Übertritt von Anagrelid/Anagrelidmetaboliten in die Muttermilch. Ein Risiko für das Neugeborene/den Säugling kann nicht ausgeschlossen werden. Bei Behandlung mit Anagrelid sollte abgestillt werden.

Fertilität

Aus Untersuchungen am Menschen liegen keine Daten zu den Auswirkungen von Anagrelid auf die Fertilität vor. Bei männlichen Ratten hatte Anagrelid keine Auswirkungen auf die Fruchtbarkeit oder Fortpflanzungsfähigkeit. Bei weiblichen Ratten bewirkte die Anwendung von Anagrelid in Dosierungen oberhalb des therapeutischen Bereichs Implantationsstörungen (siehe Abschnitt 5.3).

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

Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt. In der klinischen Entwicklung wurde häufig Schwindelgefühl als Nebenwirkung beschrieben.

Die Patienten sind anzuweisen, kein Kraftfahrzeug zu führen und keine Maschinen zu bedienen, wenn unter der Anwendung von Thromboreductin Schwindelgefühl auftritt.

4.8. Nebenwirkungen

Die häufigsten Nebenwirkungen von Anagrelid waren Kopfschmerzen, Palpitationen, Ödeme, Übelkeit und Diarrhö. Sie waren überwiegend von geringer Intensität und nahmen im Verlauf der Therapie ab. Diese Nebenwirkungen sind aufgrund der pharmakologischen Wirkung von Anagrelid (Hemmung der Phosphodiesterase III, siehe Abschnitt 5.1) zu erwarten. Durch langsame Dosissteigerung bei einer Anfangsdosis von 0,5 bis 1,0 mg pro Tag lassen sie sich reduzieren.

Im Folgenden sind die Nebenwirkungen nach Organsystemen geordnet und in der Reihenfolge abnehmender Häufigkeit aufgeführt:

Sehr häufig ($\geq 1/10$)

Häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$)

Gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$)

Selten ($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$)

Sehr selten ($< 1/10.000$)

Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Häufig: Anämie, Ekchymosen

Gelegentlich: Thrombozytopenie, Blutungen, Hämatome

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Häufig: Ödeme

Gelegentlich: Gewichtszunahme

Erkrankungen des Nervensystems

Sehr häufig: Kopfschmerzen

Häufig: Vertigo, Parästhesien, Schlafstörungen

Gelegentlich: Depression, Nervosität, Xerostomie, Migräne, Hypoästhesie

Nicht bekannt: Hirninfarkt*

Augenerkrankungen

Gelegentlich: Sehstörungen, Konjunktivitis

Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths

Gelegentlich: Tinnitus

Herzerkrankungen

Häufig: Palpitationen, Tachykardie, Hypertonie

Gelegentlich: Herzinsuffizienz, kongestive Herzinsuffizienz, Arrhythmie, supraventrikuläre Tachykardie, ventrikuläre Tachykardie, Synkope

Selten: Vorhofflimmern, Angina pectoris, Myokardinfarkt, orthostatische Hypotonie, Prinzmetal-Angina

Nicht bekannt: Torsade de Pointes

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

Häufig: Epistaxis

Gelegentlich: Pulmonale Hypertension, Dyspnoe, Atemwegsinfektion

Selten: Pleuraerguss, Pneumonie, Asthma

Nicht bekannt: Lungenfibrose

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Häufig: Übelkeit, Diarrhö, Dyspepsie

Gelegentlich: Erbrechen, Flatulenz, Obstipation, Bauchschmerzen
Selten: Gastritis, Appetitlosigkeit

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Häufig: Ekzem
Gelegentlich: Alopezie, Pruritus
Selten: Hautausschlag

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen

Häufig: Rückenschmerzen
Gelegentlich: Myalgien, Arthralgien

Erkrankungen der Nieren und Harnwege

Gelegentlich: Niereninsuffizienz, Harnwegsinfektionen
Selten: Nykturie
Nicht bekannt: tubulointerstitielle Nephritis

Leber- und Gallenerkrankungen

Selten: Anstieg der Leberwerte

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Häufig: Ermüdung
Gelegentlich: Schmerzen, Schwäche
Selten: Grippale Symptome, Fieberschübe, Unwohlsein

*Hirnfarkt, Myokardinfarkt siehe Abschnitt 4.4, Abbruch der Behandlung und Thromboserisiko.

Die folgenden unerwünschten Wirkungen von Anagrelid wurden in der Literatur beschrieben: Panzytopenie, Flüssigkeitsretention, Gewichtsverlust, Verwirrtheit, Amnesie, Somnolenz, Koordinationsstörungen, Dysarthrie, Diplopie, Kardiomegalie, Kardiomyopathie, Perikarderguss, Vasodilatation, Pleuraerguss, pulmonale Hypertension, Lungeninfiltrate, allergische Alveolitis, Anorexie, Pankreatitis, gastrointestinale Blutungen, gastrointestinale Störungen, Colitis, Zahnfleischbluten, trockene Haut, Anstieg des Serumkreatinins, thorakale Schmerzen, Fieber, Asthenie, Impotenz

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

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen

Traisengasse 5

1200 WIEN

ÖSTERREICH

Fax: + 43 (0) 50 555 36207

Website: <http://www.basg.gv.at/>

anzuzeigen. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Template_or_form/2013/03/WC500139752.doc

4.9. Überdosierung

In höheren als den empfohlenen Dosierungen bewirkt Anagrelid eine Blutdrucksenkung, die zu Hypotonie und Tachykardie führen kann. Eine Einzeldosis von 5 mg Anagrelid kann einen Blutdruckabfall verursachen, der in der Regel mit Schwindelgefühl einhergeht. Bisher gibt es nur wenige Berichte über eine Anagrelid-Überdosierung. Als Symptome wurden unter anderem Sinustachykardie und Erbrechen beschrieben. Die Symptome besserten sich unter konservativer Behandlung.

Ein spezifisches Antidot für Anagrelid ist nicht bekannt.

Bei einer Überdosierung ist eine klinische Überwachung des Patienten erforderlich. Dies beinhaltet die Überwachung der Thrombozytenzahl im Hinblick auf eine Thrombozytopenie. Je nach Bedarf sollte die Dosis reduziert oder die Anwendung unterbrochen werden, bis die Thrombozytenzahl sich normalisiert hat.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1. Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Andere antineoplastische Mittel, ATC-Code: L01XX35

Wirkungsmechanismus

Anagrelid verursacht beim Menschen einen selektiven, dosisabhängigen Abfall der Thrombozytenzahl. Der genaue Wirkungsmechanismus ist bisher nicht bekannt.

Anagrelid hemmt die zyklische AMP-Phosphodiesterase III.

In-vitro-Studien zur Megakaryozytopoese beim Menschen zeigten, dass die hemmende Wirkung von Anagrelid auf die Thrombozytenbildung auf eine Verzögerung der Reifung und eine Abnahme der Größe und Ploidie der Megakaryozyten zurückzuführen ist. Knochenmarkbiopsien behandelter Patienten zeigten, dass die Wirkung *in vivo* ähnlich ist.

Pharmakodynamische Wirkungen

Wirkungen auf die Herzfrequenz und das QTc-Intervall

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

In den ersten 12 Stunden war ein dosisabhängiger Anstieg der Herzfrequenz zu beobachten, wobei die höchste Herzfrequenz ungefähr gleichzeitig mit den höchsten Blutspiegeln auftrat. Die maximale Änderung der mittleren Herzfrequenz trat 2 Stunden nach der Arzneimittelgabe auf und betrug +7,8 Schläge pro Minute bei einer Dosis von 0,5 mg bzw. +29,1 Schläge pro Minute bei einer Dosis von 2,5 mg.

Während der Phase des Herzfrequenzanstiegs war unter beiden Dosen ein vorübergehender Anstieg der mittleren QTc-Zeit zu beobachten und die maximale Änderung der mittleren QTcF (Fridericia-Korrektur) betrug unter der 0,5-mg-Dosis +5,0 ms nach 2 Stunden sowie unter der 2,5-mg-Dosis +10,0 ms nach 1 Stunde.

In therapeutischen Dosen verursacht Anagrelid keine signifikanten Veränderungen des weißen Blutbilds und der Gerinnungsparameter, kann jedoch geringfügige Veränderungen des roten Blutbilds verursachen.

In hohen, nicht therapeutischen Dosen hemmt Anagrelid die cAMP-Phosphodiesterase und die ADP- und Kollagen-induzierte Thrombozytenaggregation.

5.2. Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Anagrelid wird beim Menschen nach oraler Einnahme zu etwa 75 % im Gastrointestinaltrakt resorbiert. Bei gesunden Probanden wurde die Plasmaspitzenkonzentration nach etwa 1,38 Stunden (T_{max}) erreicht, die Eliminationshalbwertszeit betrug ebenfalls etwa 1,38 Stunden.

In einer Pharmakokinetik-Studie ergab sich für Thromboreductin im Vergleich zu einem anderen Anagrelid enthaltenden Arzneimittel eine verzögerte T_{max} sowie eine geringere C_{max} und AUC. Die

verzögerte Aufnahme des Wirkstoffs von Thromboreductin– trotz gleicher Wirkung – ist möglicherweise die Ursache für das unterschiedliche Nebenwirkungsprofil.

Die Resorption von Anagrelid aus dem Gastrointestinaltrakt wird durch gleichzeitige Nahrungsaufnahme verzögert. Der Plasmaspitzenpegel kann bis zu 2 Stunden später erreicht werden. Diese Tatsache hat jedoch keinen signifikanten Einfluss auf die Bioverfügbarkeit und klinische Wirkung.

Verteilung

Anagrelid hat ein großes Verteilungsvolumen (12 l/kg). Die Verteilung in die verschiedenen Kompartimente ist ebenso wenig bekannt wie das Ausmaß der Plasmaproteinbindung.

Biotransformation

Anagrelid wird intensiv metabolisiert, und zwar vorwiegend in der Leber über CYP1A2 zu 3-Hydroxy-Anagrelid, das dann weiter zu 2-Amino-5,6-dichlor-3,4-dihydrochinazolin abgebaut wird. 3-Hydroxy-Anagrelid hat die gleiche Wirkung wie Anagrelid auf die Megakaryozytogenese und sogar noch eine stärkere inhibitorische Wirkung auf die Phosphodiesterase III.

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

Elimination

Nach Einnahme von C^{14} -markiertem Anagrelid werden innerhalb von 6 Tagen 75 % der Radioaktivität über den Urin und 10 % über den Stuhl ausgeschieden.

Aufgrund der kurzen Halbwertszeit sollte es bei Langzeitanwendung nicht zur Kumulation von Anagrelid kommen. Klinische Daten bestätigen diese Annahme: Nach Beendigung der Einnahme erreichen die Thrombozytenzahlen innerhalb von 4 bis 8 Tagen das Niveau vor der Behandlung.

Ältere Patienten

Analysiert wurden die pharmakokinetischen Daten von Patienten mit myeloproliferativen Erkrankungen, die 4 Wochen lang mit Anagrelid behandelt wurden. Bei Patienten < 65 Jahren (n = 16) und $\geq$ 65 Jahren (n = 18) waren die Plasmaspiegel vergleichbar.

Kinder und Jugendliche

Pharmakokinetische Daten von nüchternen Kindern und Jugendlichen (Altersbereich 7–16 Jahre) mit essenzieller Thrombozythämie zeigten, dass die dosisnormalisierte Exposition, C_{max} und AUC von Anagrelid bei Kindern/Jugendlichen höher ist als bei Erwachsenen. Es wurde auch eine tendenziell höhere Exposition mit dem aktiven Metaboliten beobachtet.

5.3. Präklinische Daten zur Sicherheit

Toxizität nach wiederholter Gabe

Nach wiederholter oraler Verabreichung von Anagrelid an Hunden wurden nach Dosen von 1 mg/kg/Tag (12- bis 16-fache therapeutische Maximaldosis) oder höher, subendokardiale Blutungen und fokale Myokardnekrosen bei männlichen und weiblichen Tieren 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- und 1,6-fachen der AUC beim Menschen für Anagrelid in einer Dosis von 2 mg/Tag bzw. für dessen Metaboliten BCH24426 und RL603.

Reproduktionstoxizität

Fertilität

Bei männlichen Ratten wurde für Anagrelid nach oralen Dosen von bis zu 240 mg/kg/Tag (entsprechend dem >1000-fachen einer Dosis von 2 mg/Tag beim Menschen, basierend auf der Körperoberfläche) keine Wirkung auf die Fertilität und Fortpflanzungsfähigkeit festgestellt. Bei weiblichen Ratten wurden nach 30 mg/kg/Tag vermehrte Prä- und Postimplantationsverluste sowie eine Abnahme der mittleren Anzahl lebender Embryonen beobachtet. Der NOEL (10 mg/kg/Tag) für diese Wirkung war um das 143-, 12- und 11-fache höher als die AUC beim Menschen für Anagrelid und seine Metaboliten BCH24426 bzw. RL603 nach Gabe einer Anagrelid-Dosis von 2 mg/Tag.

Studien zur embryofetalen Entwicklung

Die Gabe von maternal 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 mit ungünstigen Auswirkungen verbundenen Anstieg der Gestationsdauer. Unter der NOEL-Dosis (3 mg/kg/Tag) war die AUC für Anagrelid und seine Metaboliten BCH24426 und RL603 um das 14-, 2- bzw. 2-fache höher als die AUC beim Menschen nach einer oralen Anagrelid Dosis von 2 mg/Tag.

Bei einer Dosis von ≥ 60 mg/kg verlängerte Anagrelid die Geburtsdauer bei den Muttertieren und erhöhte die Mortalität bei den Föten. Unter der NOEL-Dosis (30 mg/kg/Tag) war die AUC für Anagrelid und seine Metaboliten BCH24426 und RL603 um das 425-, 31- bzw. 13-fache höher als die AUC beim Menschen nach einer oralen Anagrelid Dosis von 2 mg/Tag.

Mutagenität und Kanzerogenität

In Studien zum genotoxischen Potenzial von Anagrelid zeigten sich keinerlei mutagene oder klastogene Wirkungen.

In einer zweijährigen Kanzerogenitätsstudie an Ratten wurden nichtneoplastische Befunde beobachtet und einer übersteigerten pharmakologischen Wirkung zugeschrieben. Unter anderem nahm die Inzidenz von adrenalen Phäochromozytomen in der Nebenniere 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 zu. Dabei entspricht die niedrigste Dosis bei den Männchen (3 mg/kg/Tag) der 37-fachen AUC/Exposition beim Menschen nach einer Dosis von 2 x 1 mg pro Tag. Uterus-Adenokarzinome epigenetischen Ursprungs konnten mit einer Induktion von Enzymen der CYP1-Familie in Zusammenhang gebracht werden. Sie wurden bei Weibchen beobachtet, die eine Dosis von 30 mg/kg/Tag erhielten, was der 572-fachen AUC/Exposition beim Menschen nach einer Dosis von 2 x 1 mg pro Tag entspricht.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1. Liste der sonstigen Bestandteile

Kapselinhalt

Lactose-Monohydrat, Povidon K 30, Crospovidon Typ A, mikrokristalline Cellulose (E460), Magnesiumstearat (E470b)

Kapselhülle

Titandioxid (E171), Indigocarmin (E132), Gelatine, Wasser

6.2. Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3. Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

Nach Anbruch ist das Arzneimittel 100 Tage lang haltbar.

6.4. Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

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

6.5. Art und Inhalt des Behältnisses

Flasche aus Polyethylen hoher Dichte (HDPE) mit kindersicherem Polypropylen-Deckel und Originalverschluss. Die Flasche enthält eine Trocknungsmittelinlage. Packungsgröße: 42 oder 100 Hartkapseln.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

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

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH
Leopold-Ungar-Platz 2
1190 Wien, Österreich

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

1-24286

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 20.11.2001

Datum der letzten Verlängerung: 17.06.2009

10. STAND DER INFORMATION

01/2023

VERSCHREIBUNGSPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten