



1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Anagrelid AOP 0,5 mg Hartkapseln

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Kapsel enthält 0,5 mg Anagrelid als Anagrelidhydrochlorid 1 H₂O.

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 Hartkapseln der Größe 4, etwa 14,3 ± 0,3 mm groß, mit weißem Pulver gefüllt.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Anagrelid AOP ist zur Verringerung der erhöhten Thrombozytenzahlen sowie der damit in Zusammenhang stehenden klinischen Symptome bei Hochrisikopatienten mit essenzieller Thrombozythämie vorgesehen.

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

- Alter ≥ 60 Jahre
- Thrombozytenzahl ≥ 1000 × 10⁹/l
- Anstieg der Thrombozytenzahl um ≥ 300 × 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 Anagrelid AOP sollte von Ärzten begonnen werden, die über Erfahrungen in der Behandlung der essenziellen Thrombozythämie verfügen.

Die Dosierung von Anagrelid AOP ist individuell durch den Arzt festzulegen und zu kontrollieren.

Die empfohlene Anfangsdosis Anagrelid AOP beträgt 0,5 bis 1,0 mg pro Tag. Diese Anfangsdosis muss mindestens eine Woche lang beibehalten 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 unter 600 × 10⁹/l erforderlich ist. Ideal ist eine Thrombozytenzahl zwischen 150 × 10⁹/l und 400 × 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. Eine Dosis von mehr als 5 mg/Tag sollte nicht verabreicht werden. Liegt die Tagesgesamtdosis über 0,5 mg, ist Anagrelid AOP auf zwei Dosen (alle 12 Stunden) oder drei Dosen (alle 8 Stunden) verteilt, einzunehmen.

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

Bei Behandlungsbeginn ist die Thrombozytenzahl bis zum Erreichen des für den individuellen Patienten möglichen Therapieansprechens, wöchentlich zu kontrollieren, (Normalisierung oder Senkung der Thrombozytenzahl unter 600 × 10⁹/l). Im weiteren Verlauf sollten die Thrombozytenwerte nach Ermessen des Arztes in regelmäßigen Abständen überprüft werden.

In der Regel kann innerhalb von 14 bis 21 Tagen nach Therapiebeginn eine Senkung der Thrombozytenzahl beobachtet werden. Bei den meisten Patienten lässt sich ein angemessenes therapeutisches Ansprechen mit einer Dosis zwischen 1 mg und 3 mg pro Tag erreichen und aufrechterhalten.

Anagrelid AOP ist zur kontinuierlichen Anwendung vorgesehen. Nach Absetzen von Anagrelid AOP erhöht sich die Thrombozytenzahl innerhalb von 4 bis 8 Tagen und erreicht die vor Behandlung vorhandenen Werte innerhalb von 10 bis 14 Tagen.

Ältere Patienten

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

Patienten mit Nierenschäden

Es liegen keine spezifischen pharmakokinetischen Daten für diese Patientenpopulation vor. Bei Patienten mit Nierenfunktionseinschränkungen müssen die potentiellen Risiken und Vorteile einer Anagrelid-Therapie daher vor Behandlungsbeginn abgewogen werden (siehe Abschnitt 4.3, 4.4 und 5.1). Die Behandlung mit Anagrelid ist bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionseinschränkung (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min) kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Patienten mit Leberschäden

Es liegen keine spezifischen pharmakokinetischen Daten für diese Patientenpopulation vor. Der Leberstoffwechsel ist allerdings der wichtigste Weg für die Arzneimittel-Clearance und daher ist zu erwarten, dass die Leberfunktion diesen Prozess beeinflusst. Die potentiellen Risiken und Nutzen einer Anagrelidtherapie bei Patienten mit leicht eingeschränkter Leberfunktion müssen vor Beginn der Behandlung abgewogen werden (siehe Abschnitte 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. Anagrelid AOP Kapseln sind unzerteilt mit einer kleinen Menge Flüssigkeit einzunehmen.

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-Bewertung 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 klinische Überwachung einschließlich vollständigem Blutbild (Hämoglobin, Leukozyten- und Thrombozytenzahlen), und Tests zur Bewertung der Leberfunktion (z. B. ALT und AST) und der Nierenfunktion (Serumkreatinin und Harnstoff) sowie der Elektrolyte (Kalium, Magnesium und Calcium).

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

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 wird empfohlen, vor Beginn der Anagrelid-Therapie eine kardiovaskuläre Voruntersuchung einschließlich Ausgangs-EKG und Echokardiografie durchzuführen. Während der Behandlung sollten die Patienten auf Anhaltspunkte kardiovaskulärer Wirkungen überwacht werden, die 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) und aufgrund seiner positiv inotropen und chronotropen Wirkungen sollte Anagrelid bei Patienten jeden Alters mit bekannten oder vermuteten Herzerkrankungen nur mit Vorsicht angewendet 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 vor allem zu Beginn der Therapie sehr häufig beobachtet (siehe Abschnitt 4.8).

Durch ein Einschleichen der Therapie (mit einer Tagesdosis von anfänglich 0,5 bis 1,0 mg) können diese Nebenwirkungen reduziert werden und klingen normalerweise innerhalb weniger Wochen ab.

Pulmonale Hypertension

Fälle einer pulmonalen Hypertension wurden mit Anagrelid behandelten Patienten beschrieben. Vor Beginn und während der Anagrelidtherapie sollten 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.

Anagrelid AOP 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 zur Untersuchung möglicher Wechselwirkungen zwischen Anagrelid und anderen Arzneimitteln durchgeführt.

Die folgenden Arzneimittel wurden dabei zusammen mit Anagrelid angewendet: Acetylsalicylsäure, Acetaminophen, Beta-blocker, 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 Substanzen auf Anagrelid:

- Anagrelid wird vorwiegend durch CYP1A2 metabolisiert. CYP1A2 wird durch verschiedene Arzneimittel gehemmt, u. a. durch Fluvoxamin, Enoxacin und Omeprazol, und diese Arzneimittel können theoretisch einen ungünstigen Einfluss auf die Clearance von Anagrelid haben.
- *In-vivo*-Wechselwirkungsstudien beim Menschen zeigten, dass Digoxin und Warfarin die Pharmakokinetik von Anagrelid nicht beeinflussen.

- 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 Substanzen:

- Anagrelid weist eine geringgradige hemmende Aktivität gegenüber CYP1A2 auf, und dies kann ein theoretisches Potential 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, kann durch Anagrelid verstärkt werden.
- Eine *In-vitro*-Studie mit humanem Vollblut zeigte, dass die Antiaggregationswirkungen von Acetylsalicylsäure durch die Gegenwart von Anagrelid additiv, aber nicht synergistisch gesteigert wurden.
- In den zur Behandlung der essentiellen Thrombozythämie empfohlenen Dosen kann Anagrelid theoretisch die Wirkungen anderer Arzneimittel potenzieren, die die Thrombozytenfunktion hemmen oder modifizieren, wie z. B. 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. Aus diesem Grund sollten aufgrund der fehlenden Daten zu ET Patienten die potentiellen Risiken der gleichzeitigen Anwendung von Anagrelid und Acetylsalicylsäure vor Beginn der Behandlung bewertet werden, vor allem bei Patienten mit hohem Blutungsrisiko.
- Anagrelid kann bei manchen Patienten zu intestinalen Störungen führen und die Resorption 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. Es wurde gezeigt, dass Grapefruitsaft CYP1A2 hemmt und daher auch die Clearance von Anagrelid verringern 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.

Patienten, bei denen nach Einnahme von Anagrelid AOP Schwindel auftritt, wird geraten, keine Kraftfahrzeuge zu führen und keine Maschinen zu bedienen.

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 ein Einschleichen der Therapie mit einer Anfangsdosis von 0,5 bis 1,0 mg pro Tag können diese Nebenwirkungen reduziert werden.

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

Sehr häufig ($\geq 1/10$)

Häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$)

Gelegentlich ($\geq 1/1000$, $< 1/100$)

Selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1000$)

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: Schwindel, Parästhesien, Schlafstörungen
Gelegentlich: Depression, Nervosität, Xerostomie, Migräne

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
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: Erhöhte Leberenzymwerte

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Häufig: Müdigkeit
Gelegentlich: Schmerzen, Schwäche
Selten: grippeähnliche Symptome, Schüttelfrost, Unwohlsein

Über folgende Nebenwirkungen von Anagrelid wird in der Literatur berichtet: Panzytopenie, Flüssigkeitsretention, Gewichtsabnahme, Verwirrtheit, Amnesie, Somnolenz, Koordinationsstörungen, Dysarthrie, Diplopie, Kardiomegalie, Kardiomyopathie, Perikarderguss, Vasodilatation, Pleuraerguss, pulmonale Hypertension, Lungeninfiltrate, allergische Alveolitis, Anorexie, Pan-

creatitis, gastrointestinale Blutungen, gastrointestinale Störungen, Colitis, Zahnfleischbluten, trockene Haut, erhöhte Serum Kreatinin Kreatinin-Werte, 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 dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzuzeigen.

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 bereits zu einer Blutdrucksenkung führen, die häufig mit Schwindelgefühlen einhergeht.

Bisher gibt es nur wenige Berichte über eine Anagrelid-Überdosierung. Als Symptome wurden unter anderem Sinustachykardie und Erbrechen beschrieben. Die genannten Symptome besserten sich unter konservativer Behandlung.

Ein spezifisches Antidot für Anagrelid wurde bisher nicht ermittelt.

Bei einer Überdosierung ist eine enge klinische Überwachung des Patienten erforderlich. Dies umfasst die Überwachung der Thrombozytenzahl im Hinblick auf eine Thrombozytopenie. Je nach Bedarf sollte die Dosis reduziert oder die Anwendung unterbrochen werden, bis die Thrombozytenzahl wieder innerhalb des Normbereiches liegt.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Andere antineoplastische Mittel, ATC-Code: L01 XX35

Wirkungsmechanismus

Anagrelid senkt die Thrombozytenzahl beim Menschen dosisabhängig und selektiv, wobei der spezifische Wirkmechanismus unbekannt ist.

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 zwei Dosisstärken von Anagrelid (Einzeldosen von 0,5 mg und

2,5 mg) auf die Herzfrequenz und das QTc-Intervall wurde in einer doppelt-blinden randomisierten, placebo- und verumkontrollierten 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 nach einer Dosis von 0,5 mg bzw. + 29,1 Schläge pro Minute nach einer Dosis von 2,5 mg. Während der Phase des Herzfrequenzanstiegs war unter beiden Dosen ein vorübergehender Anstieg der mittleren QTc-Zeit zu beobachten. 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 der weißen Blutzellen und der Gerinnungsparameter, kann jedoch geringfügige Veränderungen der roten Blutzellen 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 beträgt sie Zeit bis zum Erreichen des maximalen Plasmaspiegels (T_{max}) 1,38 Stunden, die Eliminationshalbwertszeit betrug ebenfalls etwa 1,38 Stunden.

Bei einer Untersuchung der Pharmakokinetik von Anagrelid AOP wurde im Vergleich zu einem anderen Anagrelidpräparat eine verzögerte T_{max} sowie eine verringerte C_{max} und AUC festgestellt. Das langsamere und geringere Anfluten des Wirkstoffes bei Anagrelid AOP ist – bei gleicher Wirksamkeit – möglicherweise für das unterschiedliche Nebenwirkungsprofil verantwortlich.

Die Resorption von Anagrelid aus dem Magen-Darm-Trakt wird durch gleichzeitige Nahrungsaufnahme verlangsamt. Dabei kann das Auftreten der maximalen Plasmakonzentration um bis zu 2 h verzögert werden. Dieser Umstand hat keinen signifikanten Effekt auf die Bioverfügbarkeit und klinische Wirksamkeit.

Verteilung

Anagrelid hat ein großes Verteilungsvolumen (12 l/kg). Die Verteilung in die verschiedenen Kompartimente ist ebenso unklar 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 Megakaryozytopoese und hat darüber hinaus

noch eine stärkere inhibitorische Wirkung auf die Phosphodiesterase III.

Elimination

Nach Einnahme von C¹⁴-markiertem Anagrelid werden innerhalb von 6 Tagen 75 % der Radioaktivität über den Urin und 10 % über den Stuhl ausgeschieden.

Aufgrund der kurzen Halbwertszeit ist bei einer Langzeitanwendung nicht mit Kumulation von Anagrelid zu rechnen. Klinische Daten unterstützen diese Annahme. Nach Absetzen von Anagrelid 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 ≥ 65 Jahren (n = 18) waren die Plasmaspiegel vergleichbar.

Kinder und Jugendliche

Pharmakokinetische Daten von fastenden 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 × 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 × 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 kindergesichertem Polypropylen-Deckel und Originalitätsverschluss. Die Flasche ent-

hält eine Trocknungsmittelinlage. Packungsgröße: 100 Hartkapseln.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

AOP Orphan Pharmaceuticals AG
Wilhelminenstraße 91/II f
1160 Wien, Österreich

8. ZULASSUNGSNUMMER

99238.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG

23. April 2018

10. STAND DER INFORMATION

04/2018

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt