



VERTRAULICH

23 Januar 2013

Zeichen: EU/1/04/295/001 – S/048 - DE

Mitteilung über den Zusammenhang von Anagrelidhydrochlorid (Xagrid® 0,5 mg Hartkapseln) mit einem kardiovaskulären Risiko bei Patienten mit essenzieller Thrombozythämie (ET), unabhängig von der medizinischen Vorgeschichte oder Erkrankung des Patienten, und zur Erinnerung, dass Anagrelid bei Risikopatienten als Zweitlinientherapie vorgesehen ist.

Sehr geehrte Frau Doktor, sehr geehrter Herr Doktor,

Zusammenfassung

Im Anschluss an eine Überprüfung aller kardialen Ereignisse, über die bei Patienten unter 50 Jahren während der Behandlung mit Anagrelid berichtet wurde, sind die Hinweise zu den kardiovaskulären Wirkungen in Abschnitt 4.4 „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“ der Fachinformation für Xagrid erweitert worden.

Es wurde ein Hinweis hinzugefügt, dass bei Patienten ohne Verdacht auf eine Herzerkrankung und mit Normalbefunden bei früher durchgeführten Herz-Kreislauf-Untersuchungen schwerwiegende kardiovaskuläre unerwünschte Ereignisse auftreten können.

Die Aufnahme dieses Hinweises in die Fachinformation von Xagrid bedeutet keine Änderung des derzeitigen Nutzen-Risiko-Verhältnisses von Anagrelid für die therapeutische Indikation als Zweitlinientherapie bei Risikopatienten mit essenzieller Thrombozythämie (ET).

Die Verbreitung dieser Mitteilung wurde mit der Europäischen Arzneimittelbehörde (EMA) und Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) abgestimmt.

Weitere Informationen bezüglich der Sicherheitsbedenken

Vor kurzem hat Shire im Rahmen eines kontinuierlichen Überwachungsprogramms eine Überprüfung aller kardialen Ereignisse vorgenommen, die bei Patienten < 50 Jahren unter der Behandlung mit Anagrelid gemeldet worden waren. Bei diesen relativ jungen Patienten ohne

Verdacht auf eine Herzerkrankung, mit Normalbefunden bei vor der Behandlung durchgeführten Herz-Kreislauf-Untersuchungen und kontrollierter myeloproliferativer Erkrankung traten schwerwiegende kardiovaskuläre unerwünschte Ereignisse auf. Dieser Umstand führte dazu, dass der Warnhinweis bezüglich der kardiovaskulären Wirkungen in Abschnitt 4.4 „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“ der Fachinformation für die EU ergänzt wurde.

Außerdem wurde im gleichen Abschnitt der Fachinformation für die EU die Liste der schwerwiegenden kardiovaskulären Nebenwirkungen erweitert. Sie schließt nun auch Kardiomyopathie und Arrhythmien ein und deckt sich mit der tabellarischen Zusammenfassung der Nebenwirkungen (Abschnitt 4.8). Die Änderungen sind unten rot hervorgehoben und unterstrichen.

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Kardiovaskuläre Wirkungen

Über schwerwiegende kardiovaskuläre unerwünschte Ereignisse, darunter Fälle von Kardiomyopathie, Kardiomegalie, Herzinsuffizienz und Arrhythmien wurde berichtet (siehe Abschnitt 4.8).

Anagrelid sollte bei Patienten jeden Alters mit bekannter Herzerkrankung oder Verdacht darauf nur mit Vorsicht angewendet werden. Darüber hinaus kam es auch bei Patienten ohne Verdacht auf eine Herzerkrankung und mit Normalbefunden bei der vor der Behandlung durchgeführten Herz-Kreislauf-Untersuchung zu schwerwiegenden kardiovaskulären unerwünschten Ereignissen.

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

Anagrelid hemmt zyklische AMP-Phosphodiesterase III und aufgrund seiner positiv inotropen Wirkungen wird eine kardiovaskuläre Untersuchung vor der Behandlung empfohlen (einschließlich weiterer Untersuchungen wie Echokardiographie, Elektrokardiogramm). Die Patienten sollten während der Therapie auf Anzeichen kardiovaskulärer Veränderungen überwacht werden, die weitere kardiovaskuläre Untersuchungen erforderlich machen könnten.

Weitere Hinweise zu den Empfehlungen für medizinisches Fachpersonal

Medizinisches Fachpersonal wird daran erinnert, dass die Patienten vor und während der Therapie auf Anzeichen von kardiovaskulären Wirkungen, die eine weitere kardiovaskuläre Untersuchung und Abklärung erforderlich machen könnten, überwacht werden sollten. Diese Maßnahme dient dazu, mögliche kardiovaskuläre Wirkungen zu erkennen und eine geeignete Behandlung für die Patienten zu beginnen.

Xagrid ist zur Verringerung der erhöhten Thrombozytenzahl bei Risikopatienten mit essenzieller Thrombozythämie (ET) vorgesehen, die ihre derzeitige Therapie nicht vertragen oder deren erhöhte Thrombozytenzahl durch ihre derzeitige Therapie nicht auf ein akzeptables Maß gesenkt werden kann. Ein Risikopatient mit essenzieller Thrombozythämie ist ein Patient, der eines oder mehrere der folgenden Merkmale aufweist:

- > 60 Jahre alt oder
- eine Thrombozytenzahl > 1000 x 10⁹/l oder
- thrombohämorrhagische Ereignisse in der Anamnese.

Aufforderung zur Meldung

Bitte melden Sie alle unerwünschten Ereignisse, die bei Ihren Patienten unter der Einnahme von Anagrelid auftreten. Ihr Bericht soll möglichst umfangreiche Informationen enthalten, wie z. B. Angaben zur Vorgeschichte des Patienten, etwaige Begleitmedikamente und das Datum des Ausbruchs des Ereignisses sowie das Behandlungsdatum.

Verdachtsfälle unerwünschter Arzneimittelwirkungen sollten gemeldet werden an das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Kurt-Georg-Kiesinger Allee 3, 53175 Bonn, Fax-Nr.: 0228/207-5207 oder elektronisch über das Internet an: "www.bfarm.de > Pharmakovigilanz > Formulare"

Bitte melden Sie jeden Verdachtsfall einer unerwünschten Arzneimittelwirkung auch an: Shire Deutschland GmbH:

Per E-Mail an: GlobalPharmacovigilance@shire.com

Fax-Nummer: +44 1256 894715 / +30 20 65 82 100

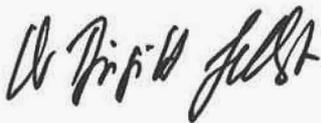
Falls Sie Fragen haben, wenden Sie sich bitte an die zuständige Abteilung für Medizinische Informationen von Shire:

Tel.: +49(30)206582004. E-Mail: horzechowski@shire.com

Zulassungsinhaber

Shire Pharmaceutical Contracts Limited
Hampshire International Business Park
Chineham, Basingstoke
Hampshire, RG24 8EP, Vereinigtes Königreich.

Mit freundlichen Grüßen,



Dr. Birgitt Gellert
Vice President Medical Surveillance and
European Qualified Person for
Pharmacovigilance



PD Dr.med. Hans-Dieter Orzechowski
Medical Director Shire Deutschland
GmbH

Anlagen

Text der überarbeiteten Fachinformation mit hervorgehobenen Änderungen

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Xagrid 0,5 mg Hartkapseln.

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Hartkapsel enthält 0,5 mg Anagrelid (als Anagrelidhydrochlorid).

Sonstige Bestandteile

Jede Hartkapsel enthält Lactose-Monohydrat (53,7 mg) und Lactose (65,8 mg).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Hartkapsel.

Eine opake, weiße Hartkapsel mit dem Aufdruck S 063.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

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

Ein Risikopatient

Ein Risikopatient mit essenzieller Thrombozythämie ist ein Patient, der eines oder mehrere der folgenden Merkmale aufweist:

- > 60 Jahre alt oder
- Thrombozytenzahl $> 1000 \times 10^9/l$ oder
- thrombohämorrhagische Ereignisse in der Anamnese.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

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

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 $600 \times 10^9/l$ erforderlich ist. Der Idealwert liegt zwischen $150 \times 10^9/l$ und $400 \times 10^9/l$. 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.

Patienten mit Leberschäden

Für diese Patientenpopulation liegen begrenzte pharmakokinetische Daten vor. Der Leberstoffwechsel ist allerdings der wichtigste Weg für die Arzneimittel-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

Für Kinder liegen nur begrenzte Erfahrungswerte vor; bei der Anwendung von Anagrelid in dieser Patientengruppe ist daher Vorsicht geboten. Zurzeit vorliegende Daten werden in Abschnitt 5.1 und 5.2 beschrieben; eine Dosierungsempfehlung kann jedoch nicht gegeben werden.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen Anagrelid oder einen der 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).

Überwachung

Die Therapie erfordert eine enge klinische Überwachung des Patienten einschließlich vollständigen Blutbildes (Hämoglobin und Leukozyten- und Thrombozytenzahl) und Tests zur Bewertung der Leberfunktion (ALT und AST) und der Nierenfunktion (Serumkreatinin und Harnstoff).

Thrombozyten

Die Thrombozytenzahl erhöht sich innerhalb von 4 Tagen nach Absetzen der Xagrid-Kapseln und erreicht die vor der Behandlung vorhandenen Werte innerhalb von 10 bis 14 Tagen.

Kardiovaskuläre Wirkungen

Über schwerwiegende kardiovaskuläre unerwünschte Ereignisse, darunter Fälle von Kardiomyopathie, Kardiomegalie, Herzinsuffizienz und Arrhythmien, wurde berichtet (siehe Abschnitt 4.8).

Anagrelid sollte bei Patienten jeden Alters mit bekannter Herzerkrankung oder Verdacht darauf nur mit Vorsicht angewendet werden. Darüber hinaus kam es auch bei Patienten ohne Verdacht auf eine Herzerkrankung und mit Normalbefunden bei der vor der Behandlung durchgeführten Herz-Kreislauf-Untersuchung zu schwerwiegenden kardiovaskulären unerwünschten Ereignissen.

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

Anagrelid hemmt zyklische AMP-Phosphodiesterase III und aufgrund seiner positiv inotropen Wirkungen wird eine kardiovaskuläre Untersuchung vor der Behandlung empfohlen (einschließlich weiterer Untersuchungen wie Echokardiographie, Elektrokardiogramm). Die Patienten sollten während der Therapie auf Anzeichen kardiovaskulärer Veränderungen überwacht werden, die weitere kardiovaskuläre Untersuchungen erforderlich machen könnten.

Kinder und Jugendliche

Zur Anwendung von Anagrelid bei Kindern liegen nur wenige Daten vor, und daher darf Anagrelid in dieser Patientengruppe nur mit Vorsicht angewendet werden (siehe Abschnitt 5.1 und 5.2).

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.

Sonstige Bestandteile

Xagrid enthält Lactose. Patienten mit seltenen angeborenen Störungen wie Galactoseintoleranz, Lapp-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.

Wechselwirkungen mit Arzneimitteln: Wirkungen anderer Substanzen auf Anagrelid

- Anagrelid wird vorwiegend durch CYP1A2 metabolisiert. CYP1A2 wird durch eine Reihe von Arzneimitteln gehemmt, u.a. durch Fluvoxamin und Omeprazol, und solche Arzneimittel könnten theoretisch einen ungünstigen Einfluss auf die Clearance von Anagrelid haben.
- *In-vivo*-Wechselwirkungsstudien beim Menschen haben gezeigt, dass Digoxin und Warfarin die pharmakokinetischen Eigenschaften von Anagrelid nicht beeinträchtigen.

Wechselwirkungen mit Arzneimitteln: Wirkungen von Anagrelid auf andere Substanzen

- Anagrelid weist eine geringgradige hemmende Aktivität gegenüber CYP1A2 auf, und dies könnte ein theoretisches Potenzial für eine Wechselwirkung mit anderen gleichzeitig

- 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 Substanzen 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 Verwendung 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 Xagrid während der Schwangerschaft nicht empfohlen.

Wird Xagrid 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 Anagrelidhydrochlorid/Metabolite in die Muttermilch übergehen. Ein Risiko für das Neugeborene/Kind kann nicht ausgeschlossen werden. Das Stillen soll während der Behandlung mit Xagrid unterbrochen werden.

Fertilität

Zu Anagrelid liegen keine Fertilitätsdaten vor.

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

Es wurden keine Studien zur Beeinträchtigung der Verkehrstüchtigkeit oder dem Bedienen von Maschinen durchgeführt.

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

4.8 Nebenwirkungen

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 3660 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 arzneimittelbedingten Nebenwirkungen 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 Zusammenfassung 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 ($\geq 1/10$); Häufig ($\geq 1/100, < 1/10$); Gelegentlich ($\geq 1/1.000, < 1/100$); Selten ($\geq 1/10.000, < 1/1.000$); Sehr selten ($< 1/10.000$), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

MedDRA-Systemorgan-klasse	Häufigkeit der Nebenwirkungen				
	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten	Nicht bekannt
<i>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</i>		Anämie	Thrombozytopenie Panzytopenie Ekchymose Blutungen		
<i>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</i>		Flüssigkeitsretention	Ödem Gewichtsabnahme	Gewichtszunahme	
<i>Erkrankungen des Nervensystems</i>	Kopfschmerzen	Schwindel	Parästhesie Schlaflosigkeit Depression Verwirrung Hypästhesie Nervosität Mundtrockenheit Amnesie	Somnolenz Koordinationsanomalien Dysarthrie Migräne	
<i>Augenerkrankungen</i>				Sehfähigkeitsanomalien	

MedDRA-Systemorgan-klasse	Häufigkeit der Nebenwirkungen				
	<i>Sehr häufig</i>	<i>Häufig</i>	<i>Gelegentlich</i>	<i>Selten</i>	<i>Nicht bekannt</i>
				Diplopie	
<i>Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths</i>				Tinnitus	
<i>Herz-erkrankungen</i>		Palpitationen Tachykardie	Herz- insuffizienz Hypertonie Arrhythmie Vorhof- flimmern Supraventrikuläre Tachykardie Ventrikuläre Tachykardie Synkope	Angina pectoris Myokardinfarkt Kardiomegalie Kardiomyopathie Perikarderguss Vasodilatation Orthostatische Hypotonie	
<i>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</i>			Dyspnoe Epistaxis Pleuraeffusion Pneumonie	Pulmonale Hypertonie Lungeninfiltrate	Allergische Alveolitis, einschließlich interstitieller Lungen- erkrankung und Pneumonitis
<i>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</i>		Übelkeit Diarrhö Bauch- schmerzen Flatulenz Erbrechen	Dyspepsie Anorexie Pankreatitis Obstipation Gastro- intestinale Blutungen Magen-Darm- Störungen	Kolitis Gastritis Zahnfleisch- bluten	
<i>Leber- und Gallen-erkrankungen</i>			Erhöhte Leberenzyme		Hepatitis
<i>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</i>		Ausschläge	Alopezie Hautver- färbungen Pruritus	Trockene Haut	
<i>Skelett- muskulatur-, Bindegewebs- und Knochen- erkrankungen</i>			Myalgie Arthralgie Rücken- schmerzen		
<i>Erkrankungen der Nieren und Harnwege</i>			Impotenz	Nykturie Nierenversagen	Tubulo- interstitielle Nephritis

MedDRA-Systemorgan-klasse	Häufigkeit der Nebenwirkungen				
	<i>Sehr häufig</i>	<i>Häufig</i>	<i>Gelegentlich</i>	<i>Selten</i>	<i>Nicht bekannt</i>
<i>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</i>		Müdigkeit	Schmerzen im Brustkorb Schwäche Schüttelfrost Unwohlsein Fieber	Asthenie Schmerzen Grippeähnliches Syndrom	
<i>Untersuchungen</i>				Erhöhte Kreatinin-konzentration im Blut	

4.9 Überdosierung

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

Es wurde nachgewiesen, dass Xagrid 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.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

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

Der spezifische Wirkmechanismus, anhand dessen Anagrelid die Thrombozytenzahl verringert, ist bisher nicht vollständig geklärt; allerdings wurde durch *In-vitro*- und *In-vivo*-Studieninformationen bestätigt, dass Anagrelid thrombozytenselektiv ist.

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.

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Anagrelid als thrombozytensenkendes Mittel wurde in vier offenen, nicht kontrollierten klinischen Studien untersucht (Studiennummern 700-012, 700-014, 700-999 und 13970-301), an denen mehr als 4000 Patienten mit myeloproliferativen Syndromen (MPS) 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.

Kinder und Jugendliche

In einer offenen klinischen Studie, in der 17 Kinder/Jugendliche (zwischen 7 und 14 Jahren) mit ET über einen Zeitraum von 3 Monaten mit Anagrelid behandelt und mit einer Gruppe von 18 erwachsenen Patienten verglichen wurden, traten keinerlei Sicherheitsbedenken auf. Während der klinischen Entwicklung wurde nur eine begrenzte Anzahl von Kindern (12) mit essenzieller Thrombozythämie (zwischen 5 und 17 Jahren) mit Anagrelid behandelt.

Dieses Arzneimittel 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 jegliche neuen Informationen, die verfügbar werden, jährlich bewerten, und falls erforderlich, wird die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels aktualisiert werden.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Anagrelid wird beim Menschen nach oraler Gabe zu mindestens 70% vom Magen-Darm-Trakt resorbiert. Bei nüchternen Probanden werden Spitzenplasmakonzentrationen ca. 1 Stunde nach einer Dosis von 0,5 mg erreicht; die Plasma-Halbwertszeit ist kurz und beträgt ca. 1,3 Stunden. Im Dosisbereich zwischen 0,5 mg bis 2 mg wurde eine Dosisproportionalität ermittelt.

Anagrelid wird vorwiegend durch CYP1A2 metabolisiert; weniger als 1% wird im Urin als Anagrelid ausgeschieden. Bisher wurden die zwei folgenden Hauptmetaboliten im Harn ermittelt: 2-Amino-5,6-dichloro-3,4-dihydroquinazolin und 3-Hydroxyanagrelid. Die mittlere Wiedergewinnungsrate von 2-Amino-5,6-dichloro-3,4-dihydroquinazolin im Urin beträgt ca. 18-35% der verabreichten Dosis.

Pharmakokinetische Daten von gesunden Menschen haben ergeben, dass C_{max} von Anagrelid durch Nahrung um 14% verringert, AUC aber um 20% erhöht wird. Nahrung wirkte sich signifikanter auf den aktiven Metaboliten aus und verringerte C_{max} um 29%, obwohl sie sich nicht auf AUC auswirkte.

Wie aufgrund der Halbwertszeit zu erwarten ist, ergaben sich keine Hinweise für die Akkumulation von Anagrelid im Plasma. Diese Ergebnisse zeigen darüber hinaus, dass keine Hinweise auf eine Selbstauslösung der Anagrelid-Clearance vorliegen.

Kinder und Jugendliche

Pharmakokinetische Daten von fastenden Kindern und Jugendlichen (zwischen 7 und 14 Jahren) mit essenzieller Thrombozythämie zeigen, dass die Dosis-normalisierte und Körpergewicht-normalisierte Exposition, C_{max} und AUC, von Anagrelid im Vergleich zu Erwachsenen bei Kindern/Jugendlichen niedriger war. Es wurde auch ein Trend zur geringeren Exposition an den aktiven Metaboliten beobachtet. Diese Beobachtungen sind eventuell auf eine effizientere metabolische Clearance bei jüngeren Probanden zurückzuführen.

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

Präklinische Effekte wurden nur nach Expositionen beobachtet, die ausreichend über der maximalen humantherapeutischen Exposition lagen. Die Relevanz für den Menschen wird als gering bewertet.

Toxizität nach wiederholter Gabe

Nach wiederholter Verabreichung von Anagrelid in Dosen von 1 mg/kg/Tag oder höher kam es bei Hunden zu subendokardialen Blutungen und fokaler Myokardnekrose.

Reproduktionstoxikologie

Anagrelid-Dosen, die für die trächtigen Muttertiere bei Ratten und Kaninchen toxisch waren (60 mg/kg/Tag und höher), waren mit einer erhöhten Embryoresorption und fetalen Mortalität assoziiert.

Mutagenes und karzinogenes Potenzial

Studien zum genotoxischen 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

Povidon (E1201)

Lactose

Lactose-Monohydrat

Mikrokristalline Cellulose (E460)

Crospovidon

Magnesiumstearat

Kapselhülle

Gelatine

Titandioxid (E171)

Druckfarbe

Schellack

Konzentrierte Ammoniak-Lösung

Kaliumhydroxid (E525)

Eisen(II,III)-oxid (E172)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend

6.3 Dauer der Haltbarkeit

4 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

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

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Shire Pharmaceutical Contracts Ltd
Hampshire International Business Park
Chineham
Basingstoke
Hampshire RG24 8EP
Vereinigtes Königreich

8. ZULASSUNGSNUMMER

EU/1/04/295/001

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 16.11.2004

Datum der letzten Verlängerung: 16.11.2009

10. STAND DER INFORMATION

01/2013

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.