

## **ANHANG I**

### **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(r) Bestandteil(e) mit bekannter Wirkung

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 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 >  $1000 \times 10^9/l$  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.

### 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  $600 \times 10^9/l$  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 Dosistitrationstufe 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.

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).

#### 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) sowie der Elektrolyte (Kalium, Magnesium und Kalzium).

#### Thrombozyten

Die Thrombozytenzahl erhöht sich 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.

#### 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).

#### Sonstige Bestandteile

Xagrid enthält Lactose. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht anwenden.

### **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.

### CYP1A2-Inhibitoren

- 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.

### CYP1A2-Induktoren

- CYP1A2-Induktoren (wie Omeprazol) könnten die Exposition gegenüber Anagrelid herabsetzen und dadurch zu einem Anstieg von dessen aktivem Hauptmetaboliten führen. 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 Xagrid 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/Metabolite in die Muttermilch übergehen. Die zur Verfügung stehenden Daten vom Tier zeigen, dass Anagrelid/Metabolite in die Milch übergehen. Ein Risiko für das Neugeborene/Kind 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 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 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 ( $\geq 1/10$ ); 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). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

MedDRA-Systemorgan-klasse	Häufigkeit der Nebenwirkungen				
	<i>Sehr häufig</i>	<i>Häufig</i>	<i>Gelegentlich</i>	<i>Selten</i>	<i>Nicht bekannt</i>
<i>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</i>		Anämie	Panzytopenie Thrombozytopenie Blutungen Ekchymose		
<i>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</i>		Flüssigkeitsretention	Ödem Gewichtsabnahme	Gewichtszunahme	
<i>Erkrankungen des Nervensystems</i>	Kopfschmerzen	Schwindel	Depression Amnesie Verwirrung Schlaflosigkeit Parästhesie Hypästhesie Nervosität Mundtrockenheit	Migräne Dysarthrie Somnolenz Koordinationsanomalien	
<i>Augenerkrankungen</i>				Diplopie Sehfähigkeitsanomalien	
<i>Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths</i>				Tinnitus	
<i>Herz-erkrankungen</i>		Tachykardie Palpitationen	Ventrikuläre Tachykardie Herzinsuffizienz Vorhofflimmern Supraventrikuläre Tachykardie Arrhythmie Hypertonie Synkope	Myokardinfarkt Kardiomyopathie Kardiomegalie Perikarderguss Angina pectoris Orthostatische Hypotonie Vasodilatation	Torsade de pointes
<i>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</i>			Pulmonale Hypertonie Pneumonie Pleuraeffusion Dyspnoe Epistaxis	Lungeninfiltrate	Interstitielle Lungen-erkrankung einschließlich Pneumonitis und allergische Alveolitis
<i>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</i>		Diarrhö Erbrechen Bauchschmerzen Übelkeit Flatulenz	Gastrointestinale Blutungen Pankreatitis Anorexie Dyspepsie Obstipation Magen-Darm-Störungen	Kolitis Gastritis Zahnfleischbluten	



MedDRA-Systemorgan-klasse	Häufigkeit der Nebenwirkungen				
	<i>Sehr häufig</i>	<i>Häufig</i>	<i>Gelegentlich</i>	<i>Selten</i>	<i>Nicht bekannt</i>
<i>Leber- und Gallenerkrankungen</i>			Erhöhte Leberenzyme		Hepatitis
<i>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</i>		Ausschläge	Alopezie Pruritus Hautverfärbungen	Trockene Haut	
<i>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen</i>			Arthralgie Myalgie Rückenschmerzen		
<i>Erkrankungen der Nieren und Harnwege</i>			Impotenz	Nierenversagen Nykturie	Tubulointerstitielle Nephritis
<i>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</i>		Müdigkeit	Schmerzen im Brustkorb Fieber Schüttelfrost Unwohlsein Schwäche	Grippeähnliches Syndrom Schmerzen Asthenie	
<i>Untersuchungen</i>				Erhöhte Kreatininkonzentration im Blut	

#### 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 über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

#### **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 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.

## 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 4000 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 Tagesgesamtosis 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.

## **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.

### Elimination

Die Plasma-Halbwertszeit von Anagrelid ist kurz (ca. 1,3 Stunden) und – wie aufgrund der Halbwertszeit 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 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  $\geq 10$  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  $\geq 60$  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) war die AUC 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 ( $\geq 3$  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 Pharmaceuticals Ireland Limited

Block 2 & 3 Miesian Plaza

50 – 58 Baggot Street Lower

Dublin 2

Irland

## **8. ZULASSUNGSNUMMER**

EU/1/04/295/001

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

Datum der Erteilung der Zulassung: 16. November 2004

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 16 November 2014

## **10. STAND DER INFORMATION**

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

## **ANHANG II**

- A. HERSTELLER, DER (DIE) FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST (SIND)**
- B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**
- C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**
- D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

**A. HERSTELLER, DER (DIE) FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST (SIND)**

Name und Anschrift des (der) Hersteller(s), der (die) für die Chargenfreigabe verantwortlich ist (sind)

Wasdell Packaging Limited, Units 1, 2, 3, 5, 6, 7, & 8 Euro Way Industrial Estate, Blagrove, Swindon, SN5 8YW, Vereinigtes Königreich.

**B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (Siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2).

**C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**

Der Inhaber dieser Genehmigung für das Inverkehrbringen muss die Europäische Kommission über die Pläne für das Inverkehrbringen des im Rahmen dieser Entscheidung genehmigten Arzneimittels informieren.

- **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte**

Die Anforderungen an die Einreichung von regelmäßig aktualisierten Unbedenklichkeitsberichten für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) - und allen künftigen Aktualisierungen – festgelegt.

**D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

- **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Nicht zutreffend.



**ANHANG III**  
**ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE**

## **A. ETIKETTIERUNG**

**ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG UND AUF DEM BEHÄLTNIS**

**ÄUSSERE UMHÜLLUNG UND FLASCHENETIKETT**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Xagrid 0,5 mg Hartkapseln  
Anagrelid

**2. WIRKSTOFF(E)**

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

**3. SONSTIGE BESTANDTEILE**

Enthält außerdem: Lactose. Nähere Einzelheiten siehe Packungsbeilage.

**4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT**

100 Hartkapseln

**5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG**

Zum Einnehmen.  
Packungsbeilage beachten.

**6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

**7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH**

**8. VERFALLDATUM**

Verwendbar bis

**9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG**

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Shire Pharmaceuticals Ireland Ltd.  
Dublin 2  
Irland

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/04/295/001

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.:

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

Verschreibungspflichtig.

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

Xagrid (nur auf der äußeren Umhüllung)

**17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE**

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT**

PC:  
SN:  
NN:

## **B. PACKUNGSBEILAGE**

## **Gebrauchsinformation: Information für Patienten**

### **Xagrid 0,5 mg Hartkapseln** Anagrelid

**Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Einnahme dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.**

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

#### **Was in dieser Packungsbeilage steht**

1. Was ist Xagrid und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Xagrid beachten?
3. Wie ist Xagrid einzunehmen?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Xagrid aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

#### **1. Was ist Xagrid und wofür wird es angewendet?**

Xagrid enthält den Wirkstoff Anagrelid. Xagrid ist ein Arzneimittel, das in die Entwicklung der Blutplättchen eingreift. Es verringert die Anzahl der im Knochenmark gebildeten Blutplättchen und reduziert auf diesem Weg die Zahl der im Blut zirkulierenden Blutplättchen wieder auf ein normales Maß. Aus diesem Grund wird Xagrid zur Behandlung von Patienten mit essenzieller Thrombozythämie eingesetzt.

Essenzielle Thrombozythämie ist eine Erkrankung des Knochenmarks, bei der zu viele Blutplättchen (Thrombozyten) gebildet werden. Größere Mengen dieser Blutplättchen im Blut können zu schwerwiegenden Problemen bei der Blutzirkulation bzw. bei der Blutgerinnung führen.

#### **2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Xagrid beachten?**

##### **Xagrid darf nicht eingenommen werden**

- wenn Sie allergisch gegen Anagrelid oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind. Eine allergische Reaktion kann sich durch Ausschlag, Juckreiz, Anschwellen des Gesichts oder der Lippen oder durch Kurzatmigkeit bemerkbar machen;
- wenn Sie an mäßigen oder schweren Leberproblemen leiden;
- wenn Sie an mäßigen oder schweren Nierenproblemen leiden.

##### **Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen**

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt, bevor Sie Xagrid einnehmen:

- wenn Sie an einer Herzerkrankung leiden, oder Sie vermuten, Sie könnten an einer solchen leiden;

- wenn Sie von Geburt an ein verlängertes QT-Intervall hatten oder Fälle von verlängertem QT-Intervall in Ihrer Familiengeschichte auftreten (zu sehen im EKG, einer elektrischen Aufzeichnung der Herztätigkeit) oder wenn Sie andere Medikamente einnehmen, die zu abnormalen EKG-Veränderungen führen, oder wenn Sie erniedrigte Elektrolytspiegel, wie z. B. von Kalium, Magnesium oder Kalzium haben (siehe Abschnitt „Einnahme von Xagrid zusammen mit anderen Arzneimitteln“).
- wenn Sie an einer Leber - oder Nierenerkrankung leiden.

In Kombination mit Acetylsalicylsäure (eine Substanz, die in vielen Arzneimitteln zur Schmerzstillung und Fiebersenkung sowie zur Verhinderung der Bildung von Blutgerinnseln enthalten ist und auch unter der Bezeichnung Aspirin bekannt ist) besteht ein erhöhtes Risiko für starke Blutungen (siehe Abschnitt, „Einnahme von Xagrid zusammen mit anderen Arzneimitteln“.)

### **Kinder und Jugendliche**

Bezüglich der Anwendung von Xagrid bei Kindern und Jugendlichen liegen nur begrenzte Daten vor. Deshalb sollte dieses Arzneimittel mit Vorsicht angewandt werden.

### **Einnahme von Xagrid zusammen mit anderen Arzneimitteln**

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen/anwenden, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen/angewendet haben oder beabsichtigen, andere Arzneimittel einzunehmen/anzuwenden.

Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie eines der folgenden Arzneimittel einnehmen:

- Arzneimittel, die den Herzrhythmus verändern können, z. B. Sotalol, Amiodaron;
- Fluvoxamin, zur Behandlung von Depressionen;
- Bestimmte Arten von Antibiotika, wie z. B. Enoxacin, zur Behandlung von Infektionen;
- Theophyllin, zur Behandlung von schwerem Asthma und Atemproblemen;
- Arzneimittel zur Behandlung von Herzkrankheiten wie z. B. Milrinon, Enoximon, Amrinon, Olprinon und Cilostazol;
- Acetylsalicylsäure (eine Substanz, die in vielen Arzneimitteln zur Schmerzstillung und Fiebersenkung sowie zur Verhinderung der Bildung von Blutgerinnseln enthalten ist und auch unter der Bezeichnung Aspirin bekannt ist);
- Andere Arzneimittel zur Behandlung von Erkrankungen, die sich auf die Blutplättchen in Ihrem Blut auswirken, z. B. Clopidogrel;
- Omeprazol, zur Senkung der im Magen gebildeten Magensäuremenge;
- Orale Verhütungsmittel („Pille“): Wenn es bei Ihnen während der Einnahme dieses Arzneimittels zu schweren Durchfällen kommt, kann dadurch die Zuverlässigkeit des oralen Verhütungsmittels beeinträchtigt werden; deshalb wird die Anwendung einer weiteren Verhütungsmethode (z. B. Kondom) empfohlen. Lesen Sie hierzu auch die Hinweise in der Packungsbeilage der von Ihnen eingenommenen „Pille“.

Xagrid oder die anderen Arzneimittel können sich gegenseitig in ihrer Wirkung beeinflussen, wenn sie zusammen eingenommen werden.

Wenn Sie sich nicht sicher sind, sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker.

### **Schwangerschaft und Stillzeit**

Wenn Sie schwanger sind oder schwanger werden möchten, teilen Sie dies bitte Ihrem Arzt mit. Während der Schwangerschaft darf Xagrid nicht eingenommen werden. Frauen, bei denen das Risiko einer Schwangerschaft besteht, sollten sicherstellen, dass sie während der Einnahme von Xagrid eine wirksame Empfängnisverhütung durchführen. Wenn Sie Beratung im Hinblick auf Verhütungsmethoden brauchen, sprechen Sie bitte mit Ihrem Arzt.

Wenn Sie stillen oder Ihr Baby stillen möchten, teilen Sie dies bitte Ihrem Arzt mit. Xagrid sollte während der Stillzeit nicht eingenommen werden. Wenn Sie Xagrid einnehmen, müssen Sie abstillen.

### **Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

Einige Patienten, die mit Xagrid behandelt wurden, berichteten über Schwindelanfälle. Wenn Ihnen schwindlig ist, dürfen Sie sich weder an das Steuer eines Fahrzeugs setzen noch Maschinen bedienen.

### **Xagrid enthält Lactose**

Lactose ist ein Bestandteil dieses Arzneimittels. Bitte nehmen Sie dieses Arzneimittel erst nach Rücksprache mit Ihrem Arzt ein, wenn Ihnen bekannt ist, dass Sie unter einer Zuckerunverträglichkeit leiden.

## **3. Wie ist Xagrid einzunehmen?**

Nehmen Sie Xagrid immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt ein. Fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

Wie viele Kapseln Xagrid eingenommen werden müssen, richtet sich nach Ihrer Krankheit. Ihr Arzt wird die für Sie am besten geeignete Dosis verschreiben.

Zur Einleitung der Behandlung ist die übliche Dosis an Xagrid 1 mg. Sie sollen diese Dosis als eine Kapsel zu 0,5 mg zweimal täglich für die Dauer von mindestens einer Woche einnehmen. Anschließend kann Ihr Arzt die Dosierung Ihren Bedürfnissen anpassen, um die bestmögliche Behandlung zu gewährleisten.

Nehmen Sie die Kapseln unzerkaut mit einer ausreichenden Menge Flüssigkeit (z. B. 1 Glas Wasser) ein. Die Kapseln dürfen nicht zerdrückt und der Inhalt darf nicht in einer Flüssigkeit verdünnt werden. Sie können die Kapseln während einer Mahlzeit, nach einer Mahlzeit oder auf nüchternen Magen einnehmen. Die Kapsel(n) soll(en) am besten jeden Tag zur gleichen Zeit eingenommen werden.

**Nehmen Sie nie** mehr Kapseln ein, als Ihnen Ihr Arzt empfohlen hat.

Ihr Arzt wird Sie zu regelmäßigen Blutuntersuchungen auffordern, um die Wirksamkeit des Arzneimittels zu überprüfen und zu kontrollieren, dass Ihre Leber und Ihre Nieren richtig funktionieren.

### **Wenn Sie eine größere Menge von Xagrid eingenommen haben, als Sie sollten**

Wenn Sie mehr Xagrid eingenommen haben als Sie sollten oder jemand anderes Ihr Arzneimittel eingenommen hat, wenden Sie sich unverzüglich an Ihren Arzt oder Apotheker. Zeigen Sie dabei die Packung Xagrid vor.

### **Wenn Sie die Einnahme von Xagrid vergessen haben**

Wenn Sie die Einnahme einer Kapsel vergessen haben, holen Sie die Einnahme sobald wie möglich nach. Nehmen Sie die nächste Dosis zum üblichen Zeitpunkt ein. Nehmen Sie nicht die doppelte Menge ein, wenn Sie die vorherige Einnahme vergessen haben.



#### **4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?**

Wie alle Arzneimittel kann auch Xagrid Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen. Wenn Sie Bedenken haben, sprechen Sie mit Ihrem Arzt.

##### ***Schwerwiegende Nebenwirkungen:***

Gelegentlich: Herzmuskelschwäche (zu den Anzeichen gehören Atemnot, Schmerzen im Brustbereich, Schwellungen der Beine infolge von Flüssigkeitseinlagerungen), schwere Herzfrequenz- oder Herzrhythmusstörungen (ventrikuläre Tachykardie, supraventrikuläre Tachykardie oder Vorhofflimmern), Bauchspeicheldrüsenentzündung, die starke Bauch- und Rückenschmerzen hervorruft (Pankreatitis), Erbrechen von Blut oder Abgang von blutigem oder schwarzem Stuhl, starker Abfall der Zahl der Blutzellen, was zu Schwäche, blauen Flecken, Blutungen oder Infektionen führen kann (Panzytopenie), erhöhter Druck in den Lungenarterien (zu den Anzeichen gehören: Atemnot, Schwellungen der Beine oder Knöchel und möglicherweise bläuliche Verfärbung von Lippen und Haut).

Selten: Nierenversagen (wenn Sie nur wenig oder gar keinen Urin ausscheiden), Herzinfarkt.

**Wenn Sie eine der genannten Nebenwirkungen bei sich feststellen, wenden Sie sich sofort an Ihren Arzt.**

***Sehr häufige Nebenwirkungen: können mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen***  
Kopfschmerzen.

##### ***Häufige Nebenwirkungen: können bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen***

Schwindel, Müdigkeit, schneller Herzschlag, unregelmäßiger oder pochender Herzschlag (Palpitationen), Übelkeit, Durchfall, Magenschmerzen, Blähungen, Erbrechen, Abnahme der Zahl roter Blutkörperchen (Anämie), unzureichende Flüssigkeitsausscheidung oder Ausschlag.

##### ***Gelegentliche Nebenwirkungen: können bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen***

Schwäche oder Unwohlsein, Bluthochdruck, unregelmäßiger Herzschlag, Ohnmacht, Schüttelfrost oder Fieber, Verdauungsstörungen, Appetitlosigkeit, Verstopfung, blaue Flecken, Blutungen, Flüssigkeitsansammlungen (Ödem), Gewichtsabnahme, Muskelschmerzen, Gelenkschmerzen, Rückenschmerzen, Gefühls- oder Empfindungsminderung oder -verlust wie Taubheitsgefühl, vor allem in der Haut, Gefühls- oder Empfindungsstörungen wie Prickeln und „Ameisenlaufen“, Schlaflosigkeit, Depressionen, Verwirrung, Nervosität, Mundtrockenheit, Gedächtnisverlust, Kurzatmigkeit, Nasenbluten, schwerwiegende Lungeninfektion mit Fieber, Atemnot, Husten, Auswurf; Haarausfall, Juckreiz oder Verfärbung der Haut, Impotenz, Schmerzen im Brustbereich, Abnahme der Blutplättchen, wodurch es zu einem erhöhten Risiko für Blutungen oder blaue Flecken kommt (Thrombozytopenie), Flüssigkeitsansammlung im Bereich der Lunge oder ein Anstieg von Leberenzymen. Ferner kann Ihr Arzt einen Bluttest durchführen, um eine Erhöhung Ihrer Leberenzymwerte festzustellen.

##### ***Seltene Nebenwirkungen: können bis zu 1 von 1.000 Behandelten betreffen***

Zahnfleischbluten, Gewichtszunahme, starke Schmerzen im Brustbereich (Angina pectoris), Herzmuskelstörungen (zu den Anzeichen gehören Müdigkeit, Schmerzen im Brustbereich und Herzpochen), Herzvergrößerung, Flüssigkeitsansammlung im Bereich des Herzens, mangelnde Koordination, Sprachschwierigkeiten, trockene Haut, Migräne, Sehstörungen oder Doppelsehen, Ohrensausen, Schwindelgefühl beim Aufstehen (insbesondere aus dem Sitzen oder Liegen), gesteigertes Bedürfnis zum nächtlichen Wasserlassen, Schmerzen, 'grippeartige' Symptome, Schläfrigkeit, Blutgefäßerweiterung, Dickdarmentzündung (zu den Anzeichen gehören: Durchfall, in der Regel mit Blut und Schleim vermischt, Bauchschmerzen, Fieber), Magenschleimhautentzündung (zu den Anzeichen gehören: Schmerzen, Übelkeit, Erbrechen), Bereich auffälliger Dichte in der Lunge, bei Blutuntersuchungen nachweisbarer erhöhter Kreatininspiegel als möglicher Hinweis auf Nierenprobleme.

***Über folgende Nebenwirkungen wurde berichtet, aber es ist nicht genau bekannt, wie häufig diese auftreten:***

- Möglicherweise lebensbedrohliche Herzrhythmusstörung (Torsade de pointes);
- Leberentzündung; zu den Symptomen gehören Übelkeit, Erbrechen, Juckreiz, Gelbfärbung der Haut und der Augen, Verfärbung von Stuhl und Urin (Hepatitis);
- Lungenentzündung (zu den Anzeichen gehören Fieber, Husten, Atemschwierigkeiten, pfeifende Atemgeräusche; dadurch kann es zu Lungenvernarbungen kommen) (allergische Alveolitis, einschließlich interstitieller Lungenerkrankung, Pneumonitis);
- Nierenentzündung (tubulointerstitielle Nephritis).

### **Meldung von Nebenwirkungen**

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über [das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem](#) anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

### **5. Wie ist Xagrid aufzubewahren?**

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Umkarton und dem Flaschenetikett nach „Verwendbar bis“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

Wenn Ihr Arzt die Behandlung mit Xagrid beendet, heben sie keine Kapseln zuhause auf, es sei denn, Ihr Arzt fordert Sie dazu auf. Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

### **6. Inhalt der Packung und weitere Informationen**

#### **Was Xagrid enthält**

Der Wirkstoff ist Anagrelid. Jede Kapsel enthält 0,5 mg Anagrelid (als Anagrelidhydrochlorid).

Die sonstigen Bestandteile sind:

Kapselinhalt: Povidon (E1201), Crospovidon, Lactose, Lactose-Monohydrat, mikrokristalline Cellulose (E460) und Magnesiumstearat.

Kapselhülle: Gelatine und Titandioxid (E171).

Druckfarbe: Schellack, konzentrierte Ammoniak-Lösung, Kaliumhydroxid (E525), Eisen(II,III)-oxid (E172).

#### **Wie Xagrid aussieht und Inhalt der Packung**

Xagrid wird als undurchsichtige, weiße Hartkapseln geliefert. Sie sind markiert mit, S 063'. Die Kapseln werden in Flaschen mit 100 Hartkapseln bereitgestellt. Die Flasche enthält außerdem ein kleines verschlossenes Behältnis. Dieses Behältnis enthält ein Trocknungsmittel, das die Kapseln trocken halten soll. Lassen Sie dieses verschlossene Behältnis in der Flasche. Das Trocknungsmittel darf nicht herausgenommen oder verschluckt werden.

#### **Pharmazeutischer Unternehmer**

Shire Pharmaceuticals Ireland Limited

Block 2 & 3 Miesian Plaza  
50 – 58 Baggot Street Lower  
Dublin 2  
Irland  
Tel: +44(0)1256 894 959  
E-mail: medinfoEMEA@shire.com

**Hersteller**

Wasdell Packaging Limited  
Units 1, 2, 3, 5, 6, 7 & 8 Euro Way Industrial Estate  
Blagrove  
Swindon  
SN5 8YW  
Vereinigtes Königreich

**Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im**

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar. Sie finden dort auch Links zu anderen Internetseiten über seltene Erkrankungen und Behandlungen.