



**Datum:** 26.09.2014  
**Kontakt:** Veronika Iro  
**Abteilung:** REGA  
**Tel. / Fax:** +43 (0) 505 55 – 36247  
**E-Mail:** pv-implementation@ages.at  
**Unser Zeichen:** 16c-140925-00048-A-PHV  
**Ihr Zeichen:**

## **PHV-issue: Anagrelid-hältige Arzneispezialitäten–Änderungen der Fach- und Gebrauchsinformationen**

Sehr geehrte Damen und Herren,

gemäß Durchführungsbeschluss der Kommission C(2014) 6804 vom 18. September 2014 betreffend die Zulassungen für Humanarzneimittel mit dem Wirkstoff „Anagrelid“ hat die Europäische Kommission gemäß Artikel 107e der Richtlinie 2001/83/EG des Europäischen Parlaments und des Rates entschieden, Ergänzungen mit folgendem Wortlaut in die **Fach- und Gebrauchsinformation** aller Anagrelid-hältigen Arzneispezialitäten aufzunehmen.



## **Einzufügende Änderungen in die relevanten Kapitel der Fachinformation**

- **4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

### *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).

### *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 angeborenem 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, vor dem Beginn der Anagrelid-Behandlung eine kardiovaskuläre Voruntersuchung, inklusive Ausgangs-EKG und Echokardiographie durchzuführen. Die Patienten sollten während der Therapie auf Anhaltspunkte für kardiovaskuläre Wirkungen überwacht werden, 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.

- **4.8 Nebenwirkungen**

*Nicht bekannt:*

Torsade de pointes

Tubulointerstitielle Nephritis

- **5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

### *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.

#### **Einzufügende Änderungen in die relevanten Kapitel der Gebrauchsinformation**

- **2 Was sollten Sie vor der Einnahme von anagrelid beachten?**

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

- 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 Herzaktivität) 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 anagrelid zusammen mit anderen Arzneimitteln“).

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

- Arzneimittel, die den Herzrhythmus verändern können:

- **4 Welche Nebenwirkungen sind möglich?**
- Torsade de pointes (potenziell lebensbedrohliche Herzrhythmusstörungen):