Anagrelid Nordic

Nordic Pharma GmbH

Zusammensetzung

Wirkstoffe

Anagrelid (als Hydrochlorid)

Hilfsstoffe

Lactose, excipiens pro compresso

Darreichungsform und Wirkstoffmenge pro Einheit

Tabletten zu 0,5 mg, 0,75 mg oder 1,0 mg Anagrelid.

Die Tabletten können in gleiche Dosen aufgeteilt werden.

Indikationen/Anwendungsmöglichkeiten

Anagrelid Nordic ist zur Behandlung der essentiellen Thrombozythämie bei Risikopatienten vorgesehen.

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

•Alter ≥60 Jahre

•Thrombozytenzahl ≥1'000'000/µl

•Anstieg der Thrombozytenzahl um mehr als 300'000/µl innerhalb von 3 Monaten

•schwerwiegende thrombohämorrhagische oder ischämische Symptome in der Anamnese

•vaskuläre Risikofaktoren

Die Entscheidung für eine Therapie mit Anagrelid ist vom behandelnden Arzt individuell in Abhängigkeit von der Thrombozytenzahl, vom Alter, von der klinischen Symptomatik und Anamnese, von der Geschwindigkeit des Thrombozytenanstiegs während des Krankheitsverlaufes, von allfälligen Begleiterkrankungen und Risikofaktoren für thromboembolische Ereignisse zu treffen.

Dosierung/Anwendung

Die Behandlung mit Anagrelid Nordic sollte von Ärzten begonnen werden, die über Erfahrung in der Behandlung der essentiellen Thrombozythämie (ET) verfügen. Die Dosierung ist individuell durch den Arzt festzulegen und zu kontrollieren.

Dosisanpassung/Titration

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 600'000/µl erforderlich ist. Der Idealwert liegt zwischen 150'000/µl und 400'000/µl und sollte angestrebt werden. Die Erhöhung der Tagesdosis soll pro Woche 0,5 mg nicht überschreiten. Die maximale Einzeldosis darf 2,5 mg nicht überschreiten. Dosierungen über 5 mg pro Tag dürfen nicht angewendet werden. Liegt die Gesamtdosis über 0,5 mg pro Tag sollte Anagrelid Nordic in Teildosierungen gegeben werden: 2x täglich (alle 12 Stunden) oder 3x täglich (alle 8 Stunden). Anagrelid kann mit und ohne Nahrung eingenommen werden.

Das Ansprechen auf die Therapie sollte regelmässig überprüft werden. Vom Beginn der Therapie bis zum Erreichen des für den individuellen Patienten möglichen therapeutischen Ansprechens (Normalisierung oder Senkung der Thrombozytenzahl auf unter 600'000/µl) sollte die Thrombozytenzahl wöchentlich kontrolliert werden, danach regelmässig in vom behandelnden Arzt festgesetzten Abständen.

Meist kann innerhalb von 14 bis 21 Tagen nach Behandlungsbeginn eine Senkung der Thrombozytenzahl beobachtet werden.

Therapieeinleitung

Die empfohlene Anfangsdosis Anagrelid beträgt 0,5 bis 1,0 mg pro Tag.

Die Anfangsdosis sollte mindestens eine Woche lang aufrechterhalten werden.

Übliche Dosierung

Bei den meisten Patienten lässt sich ein angemessenes therapeutisches Ansprechen mit einer Dosierung von 0,5 mg bis 3 mg pro Tag erreichen und aufrechterhalten.

Therapiedauer

Anagrelid Nordic ist als Dauertherapie vorgesehen. Nach Absetzen von Anagrelid Nordic erhöht sich die Thrombozytenzahl innerhalb von 5 bis 7 Tagen und erreicht die vor der Behandlung vorhandenen Werte nach ungefähr 10 Tagen (siehe «Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen»).

Kombinationstherapie

Die Umstellung von einer anderen Medikation oder auf eine Kombinationsbehandlung sollte überlappend erfolgen.

Bei Therapieresistenz sollte eine andere Therapie erwogen werden.

Spezielle Dosierungsanweisungen

Patienten mit Leberfunktionsstörungen

Für diese Patientenpopulation liegen zurzeit keine ausreichenden Daten vor.

Da Anagrelid Nordic primär in der Leber verstoffwechselt wird, müssen die potenziellen Risiken und Vorteile einer Anagrelid Nordic-therapie bei Patienten mit leicht eingeschränkter Leberfunktion vor Beginn der Behandlung abgewogen werden. Insbesondere zu Beginn der Therapie sind häufige Kontrollen der Leberwerte erforderlich.

Es wird empfohlen die Therapie mit einer Dosis von 0,5 mg pro Tag zu beginnen und diese mindestens eine Woche unter Beobachtung auf kardiovaskuläre Wirkungen beizubehalten. Die Dosiserhöhung darf nie mehr als 0,5 mg pro Tag betragen und die neue Dosierung muss immer eine Woche beibehalten werden.

Bei Patienten mit mittelgradiger oder schwerer Leberschädigung ist Anagrelid Nordic kontraindiziert (Child Pugh B und C).

Patienten mit Nierenfunktionsstörungen

Für diese Patientenpopulation liegen zurzeit keine ausreichenden Daten vor, und daher müssen die potenziellen Risiken und Vorteile einer Anagrelid Nordic-therapie bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion vor Beginn der Behandlung abgewogen werden. Insbesondere zu Beginn der Therapie sind häufige Kontrollen der Nierenfunktion erforderlich.

Eine Dosiserhöhung sollte nur unter engmaschiger Überwachung des Patienten vorgenommen werden. Bei mittelgradiger und schwerwiegender Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance < 50 ml/min) ist Anagrelid Nordic kontraindiziert.

Patienten mit Herzerkrankungen

Bei bekannter oder vermuteter Herzkrankheit sollte eine Dosiserhöhung nur unter engmaschiger Überwachung des Patienten erfolgen (siehe «Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen»).

Ältere Patienten

Bei älteren Patienten, die mit Anagrelid Nordic behandelt wurden, waren keine altersspezifischen Dosisänderungen erforderlich.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Anagrelid Nordic bei Kindern ist bisher noch nicht erwiesen. Für Kinder und Jugendliche liegen nur sehr begrenzte Erfahrungswerte vor; bei der Anwendung von Anagrelid Nordic in dieser Patientengruppe ist daher Vorsicht geboten.

Die diagnostischen Leitlinien für pädiatrischen ET müssen sorgfältig beachtet werden, und in Fällen, in denen Unsicherheit besteht, sollte die Diagnose in regelmässigen Abständen neu bewertet werden.

Bei pädiatrischen Hochrisiko-Patienten wird im typischen Fall eine zytoreduktive Therapie in Erwägung gezogen. Nach Einleitung der Behandlung müssen Nutzen und Risiken der Anagrelid Nordic-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. Eine Dosierungsempfehlung kann nicht gegeben werden. Siehe «Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen».

Kontraindikationen

•Überempfindlichkeit gegenüber dem Wirkstoff oder einem der Hilfsstoffe (u.a. Lactose)

•kardiovaskuläre Erkrankungen Grad 3 mit negativer Nutzen-Risiko Bewertung und Grad 4 (South West Oncology Group)

•mittelgradige und schwerwiegende Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance <50 ml/min)

•mittelgradige und schwerwiegende Leberschädigung (Child Pugh B und C)

•Schwangerschaft und Stillzeit.

Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen

Vor Beginn der Behandlung sollte bei Thrombozytenzahlen > 1,5 Mio./µl der von Willebrand-Faktor bestimmt werden.

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

Palpitationen und Kopfschmerzen wurden vor allem zu Beginn der Therapie sehr häufig beobachtet. 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.

Überwachung

Die Therapie erfordert eine enge klinische Überwachung des Patienten. Während der Senkung der Thrombozytenzahl (gewöhnlich während den ersten zwei Behandlungswochen) ist mindestens wöchentlich und danach in regelmässigen Abständen das volle Blutbild (Hämoglobin, Leukozyten- und Thrombozytenzahl) zu bestimmen.

Vor Beginn der Anagrelid Nordic-therapie sowie in regelmässigen Abständen während der Therapie wird die Bestimmung der Transaminasen (ALT und AST) und der Nierenfunktionswerte (Serumkreatinin und Harnstoff) sowie die Überwachung der Elektrolyte (Kalium, Magnesium und Kalzium) empfohlen.

Besondere Vorsicht ist bei Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen geboten. Die Dosierung wird für jeden Patienten individuell titriert.

Thromboserisiko

Ein abruptes Absetzen der Behandlung oder eine wesentliche Verringerung der Anagrelid-Dosis sollte wegen des Risikos eines plötzlichen Anstiegs der Thrombozytenzahl, welcher zu potenziell tödlichen thrombotischen Komplikationen, wie z.B. einem Hirninfarkt, führen kann, vermieden werden.

Behandlungsabbruch und Dosisreduktion

Im Falle einer Dosisunterbrechung oder eines Behandlungsabbruchs ist der Anstieg der Thrombozytenzahl schwankend, in der Regel beginnt die Thrombozytenzahl jedoch innerhalb von 4 Tagen anzusteigen und kehrt in ein bis zwei Wochen auf die Ausgangswerte zurück, wobei es auch zu einem Anstieg über die Ausgangswerte hinauskommen kann. Die Thrombozyten sollten daher regelmässig überwacht werden (siehe «Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen»).

Eingeschränkte Leberfunktion, eingeschränkte Nierenfunktion

Siehe «Dosierung/Anwendung»

Kardiovaskuläre Wirkungen

Über schwerwiegende kardiovaskuläre unerwünschte Ereignisse, darunter Fälle von Torsade de pointes, ventrikulärer Tachykardie, Kardiomyopathie, Kardiomegalie und Herzinsuffizienz, wurde berichtet.

Anagrelid hemmt die zyklische AMP-Phosphodiesterase III und aufgrund seiner positiv inotropen Wirkung 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. Vor Beginn der Behandlung wird eine kardiovaskuläre Untersuchung einschliesslich EKG und Echokardiogramm bei allen Patienten empfohlen. Die Patienten sollten über die Dauer der Behandlung regelmässig kardiologisch überwacht werden. Eine Hypokaliämie oder Hypomagnesiämie muss vor der Anwendung von Anagrelid Nordic korrigiert werden und während der Therapie sind regelmässige Kontrollen erforderlich. Es ist ratsam, Patienten engmaschig auf eine Wirkung auf das QTc-Intervall zu überwachen.

Vorsicht ist geboten bei der Anwendung von Anagrelid Nordic bei Patienten mit bekannten Risikofaktoren für die Verlängerung des QT Intervalls, wie kongenitales Long-QT-Syndrom, QTc Verlängerung in der Vorgeschichte, gleichzeitiger Anwendung von Arzneimitteln welche das QTc Intervall verlängern können, und Hypokaliämie (siehe «Eigenschaften und Wirkungen»).

Vorsicht ist ferner geboten bei Populationen, bei denen es zu einer höheren maximalen Plasmakonzentration (Cmax) 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 «Interaktionen»).

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.

Klinisch relevante Interaktionen

Bei gleichzeitiger Anwendung von Arzneimitteln mit ähnlichen Eigenschaften wie Anagrelid können Wechselwirkungen auftreten (siehe «Interaktionen»). Bei Anwendung dieser Arzneimittel ist somit Vorsicht geboten. Die gleichzeitige Anwendung von Anagrelid mit Acetylsalicylsäure wurde mit schwerwiegenden hämorrhagischen Ereignissen in Verbindung gebracht (siehe «Interaktionen»).

Kinder

Zur Anwendung von Anagrelid Nordic bei Kindern liegen nur sehr begrenzte Daten vor, und daher darf Anagrelid Nordic in dieser Patientengruppe nur mit Vorsicht angewendet werden.

Wie bei Erwachsenen sollten vor der Behandlung und in regelmässigen Abstanden 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 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.

Lactose-Warnhinweis

Anagrelid Nordic enthält Lactose. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactase-mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht anwenden.

Interaktionen

Bisher wurden keine Studien zu möglichen Wechselwirkungen zwischen Anagrelid Nordic und anderen Arzneimitteln durchgeführt.

Mit Anagrelid gemeinsam verabreichte Arzneimittel waren: Acetylsalicylsäure, Paracetamol, ß-Blocker, ACE-Hemmer, Clopidogrel, Coumarine, Folsäure, Amlodipin, Carbamazepin, Hydrochlorothiazid, Indapamid, Furosemid, Eisen, Isosorbid mononitrat, Levothyroxin-Na, Simvastatin, Ticlopidin, Ranitidin, Hydroxyharnstoff, Allopurinol und Digoxin.

Mit Acetylsalicylsäure (erhöhtes Blutungsrisiko) wurden signifikante Wechselwirkungen beobachtet.

Nahrungsaufnahme verzögert die Resorption von Anagrelid, aber ändert die systemische Exposition nicht signifikant.

Pharmakodynamische Interaktionen

Wirkung von Anagrelid auf andere Arzneimittel

Anagrelid ist ein PDE III-Inhibitor. Die Wirkung anderer Arzneimittel mit ähnlichen Eigenschaften, beispielsweise die derinotropen Substanzen Milrinon, Enoximon, Amrinon, Olprinon und Cilostazol, kann durch Anagrelid verstärkt werden.

Acetylsaliciylsäure (Aspirin) und Arzneimittel, die das Blutungsrisiko erhöhen: Eine In-vitro-Studie mit

menschlichem Vollblut zeigte, dass die aggregationshemmenden Eigenschaften der Acetylsalicylsäure additiv, aber nicht synergistisch durch Anagrelid verstärkt wurden.

In den zur Behandlung der essenziellen Thrombozythämie empfohlenen Dosierungen kann Anagrelid theoretisch die Wirkungen anderer Arzneimittel potenzieren, die die Thrombozytenfunktion hemmen oder modifizieren, z.B. die der Acetylsalicylsäure. Bei gleichzeitiger Anwendung wiederholter Dosen von Anagrelid und Acetylsalicylsäure kann die Thrombozytenaggregationshemmung durch jedes dieser beiden Arzneimittel stärker ausgeprägt sein als nach alleiniger Gabe von Acetylsalicylsäure. Bei einigen ET-Patienten, die gleichzeitig mit Acetylsalicylsäure und Anagrelid behandelt wurden, traten starke Blutungen auf. Daher müssen aufgrund der unzureichenden Datenlage zu ET-Patienten die potenziellen Risiken einer gleichzeitigen Anwendung von Anagrelid und Acetylsalicylsäure insbesondere bei Patienten mit hohem Blutungsrisiko vor Beginn einer Behandlung geprüft werden.

Bei Patienten mit hohem Blutungsrisiko wird die gleichzeitige Anwendung nicht empfohlen.

Es liegen begrenzte Anhaltspunkte dafür vor, dass Sucralfat die Anagrelid-Resorption beeinträchtigt. Die gleichzeitige Verabreichung von anderen Antacida und Anagrelid Nordic wurde nicht untersucht.

Anagrelid weist eine geringgradige hemmende Aktivität gegenüber CYP1A2 auf, und dies kann zu einer Interaktion mit anderen CYP1A2 Substraten führen, wie z.B. Theophyllin, Coffein, Ondansetron, Verapamil, Imipramin, Flutamin, Ciprofloxazin, Norfloxazin und orale Kontrazeptiva.

In den zur Behandlung der essentiellen Thrombozythämie empfohlenen Dosen könnte Anagrelid die Wirkungen anderer Arzneimittel potenzieren, bzw. die Thrombozytenfunktion hemmen oder modifizieren, z.B. die der Acetylsalicylsäure.

Anagrelid kann bei manchen Patienten zu Magen-Darmstörungen führen und die Resorption von oralen hormonalen Kontrazeptiva beeinträchtigen.

Wirkung anderer Arzneimittel auf Anagrelid

Anagrelid wird vorwiegend durch CYP1A2 metabolisiert und die Clearance wird durch CYP1A2 Hemmer beeinträchtigt (wie Fluvoxamin, Ciprofoxacin, Omeprazol und Grapefruitsaft). In-vivo-Wechselwirkungsstudien beim Menschen haben gezeigt, dass Digoxin und Warfarin die pharmakokinetischen Eigenschaften von Anagrelid nicht beeinträchtigen.

Vorsicht ist geboten bei der Anwendung von Anagrelid zusammen mit anderen Arzneimitteln, die das QTc-Intervall verlängern können und bei Patienten mit Hypokaliämie.

Schwangerschaft/Stillzeit

Schwangerschaft

Es gibt keine hinreichenden Daten zur Anwendung bei Schwangeren. In tierexperimentellen Studien fand sich eine Reproduktionstoxizität (siehe «Präklinische Daten»). Daher ist Anagrelid Nordic in der Schwangerschaft kontraindiziert (siehe «Kontraindikationen»). Für eine ausreichende Antikonzeption während einer Therapie mit Anagrelid Nordic ist zu sorgen.

Stillzeit

Es ist unbekannt, ob Anagrelid in die Muttermilch übergeht, daher ist Anagrelid Nordic während der Stillperiode kontraindiziert (siehe «Kontraindikationen»). Die vorhandenen Daten von Tierstudien zeigen einen Übertritt von Anagrelid bzw. dessen Metabolite in die Muttermilch.

Fertilität

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 «Präklinische Daten»).

Wirkung auf die Fahrtüchtigkeit und auf das Bedienen von Maschinen

Es wurden keine entsprechenden Studien durchgeführt.

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

Unerwünschte Wirkungen

Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen von Anagrelid, die meistens in der Intensität gering waren oder mit Zunahme der Therapiedauer abnahmen, waren: Kopfschmerzen, Palpitationen, Ödeme, Übelkeit und Diarrhö.

Diese Nebenwirkungen sind aufgrund der Pharmakologie von Anagrelid (Hemmung der Phosphodiesterase III) zu erwarten. Durch ein Einschleichen der Therapie mit einer Anfangsdosis von 0,5 bis 1,0 mg pro Tag können diese Nebenwirkungen reduziert werden.

Die Häufigkeit für das Auftreten von Nebenwirkungen ist wie folgt definiert:

„sehr häufig" (≥1/10)

„häufig" (≥1/100, <1/10)

„gelegentlich" (≥1/1000, <1/100)

„selten" (≥1/10'000, <1/1000)

„sehr selten" (<1/10'000)

Erkrankungen des Blut- und des Lymphsystems

Häufig: Anämie.

Gelegentlich: Thrombozytopenie

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Gelegentlich: Gewichtszunahme.

Selten: Appetitlosigkeit.

Psychiatrische Erkrankungen

Häufig: Schlaflosigkeit.

Gelegentlich: Depression, Nervosität.

Erkrankungen des Nervensystems

Sehr häufig: Kopfschmerzen (12 %).

Häufig: Schwindel, Parästhesie.

Gelegentlich: Migräne, Hypoästhesie.

Häufigkeit unbekannt: Hirninfarkt nach abruptem Absetzen der Behandlung.

Augenerkrankungen

Gelegentlich: Sehfähigkeitsanomalien, Konjunktivitis.

Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths

Gelegentlich: Tinnitus.

Herzerkrankungen

Häufig: Palpitationen, Tachykardie.

Gelegentlich: Herzinsuffizienz, kongestive Herzinsuffizienz, Arrhythmie, supraventrikuläre Tachykardie, ventrikuläre Tachykardie, Synkope, QT Verlängerung.

Selten: Vorhofflimmern, Angina pectoris, Myokardinfarkt, Herzversagen, akutes Herzversagen, Prinzmetal Angina.

Sehr selten: Torsade de pointes

Gefässerkrankungen

Häufig: Hypertonie.

Gelegentlich: Blutungen, Hämatome.

Selten: orthostatische Hypotonie.

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

Häufig: Epistaxis.

Gelegentlich: pulmonale Hypertonie, Dyspnoe, Infektion der Atemwege.

Selten: Pleuraeffusion, Pneumonie, Asthma.

Einzelfälle: Lungenfibrose.

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Häufig: Übelkeit, Diarrhoea, Dyspepsie.

Gelegentlich: Erbrechen, Flatulenz, Obstipation, Bauchschmerzen, Xerostomie.

Selten: Gastritis.

Leber- und Gallenerkrankungen

Selten: erhöhte Leberenzymwerte.

Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes

Häufig: Ekzem, Ekchymose.

Gelegentlich: Alopezie, Pruritus.

Selten: Hautausschlag.

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen

Häufig: Rückenschmerzen.

Gelegentlich: Myalgie, Arthralgie.

Erkrankungen der Nieren und Harnwege

Gelegentlich: Niereninsuffizienz, Infektion der Harnwege.

Selten: Nykturie.

Einzelfälle: Tubulointerstitielle Nephritis.

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Häufig: Ödeme, Müdigkeit.

Gelegentlich: Schmerzen, Schwäche.

Selten: grippeähnliches Syndrom, Schüttelfrost, Unwohlsein.

Über folgende zusätzliche Nebenwirkungen von Anagrelid wurde in der Literatur berichtet: Panzytopenie, Flüssigkeitsretention, Gewichtsabnahme, Verwirrung, Amnesie, Somnolenz, Koordinationsanomalien, Dysarthrie, Diplopie, Kardiomegalie, Kardiomyopathie, Perikarderguss, Vasodilatation, Lungeninfiltrate, allergische Alveolitis, Anorexie, Pankreatitis, gastrointestinale Blutungen, Kolitis, Zahnfleischbluten, trockene Haut, erhöhte Serum-Kreatinin-Werte, Brustschmerzen, Fieber, Asthenie, Impotenz.

Ältere Patienten

Bei Patienten in dieser Altersgruppe ist die Inzidenz der schweren Nebenwirkungen (hauptsächlich kardiale unerwünschte Wirkungen) doppelt so hoch. Eine Dosiserhöhung sollte deshalb nur mit grosser Vorsicht erfolgen.

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. Die meisten der beobachteten unerwünschten Wirkungen 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 «Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen»).

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 Verdacht einer neuen oder schwerwiegenden Nebenwirkung über das Online-Portal ElViS (Electronic Vigilance System) anzuzeigen. Informationen dazu finden Sie unter *www.swissmedic.ch*.

Überdosierung

Anzeichen und Symptome

In höheren als den empfohlenen Dosen führt Anagrelid zu einer Blutdrucksenkung, wodurch eine Hypotonie sowie eine Tachykardie ausgelöst werden kann. Eine Einzeldosis von 5 mg Anagrelid kann bereits zu einer Blutdrucksenkung führen, die häufig mit Schwindelgefühlen einhergeht.

Es liegt eine kleine Anzahl von Berichten von Überdosierung von Anagrelid vor. Die berichteten Symptome sind Sinustachykardie und Erbrechen. Die Symptome besserten sich unter konservativer Therapie.

Behandlung

Ein spezifisches Antidot ist nicht bekannt.

Bei einer Überdosierung ist eine enge klinische Überwachung des Patienten erforderlich. Dies umfasst die Überwachung der Thrombozytenzahl im Hinblick auf Thrombozytopenie. Die Dosierung sollte bei Bedarf entweder verringert oder abgesetzt werden, bis die Thrombozytenzahl wieder innerhalb des Normalbereichs liegt (siehe «Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen»).

Eigenschaften/Wirkungen

ATC-Code

L01XX35

Wirkungsmechanismus

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

Anagrelid hemmt die zyklische AMP-Phosphodiesterase III.

In vitro Studien zur Megakaryozytopoese beim Menschen zeigten, dass die hemmende Wirkung von Anagrelid auf die Thrombozytenbildung 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.

Pharmakodynamik

TQT Studie

In einer klinischen TQT Studie bei gesunden Probanden wurde Anagrelid 0.5 und 2.5 mg vs. Placebo und Moxifloxacin als positive Kontrolle verglichen.

Die maximale Änderung der mittleren Herzfrequenz trat 2 Stunden nach Verabreichung auf und betrug +7.8 beats per minute (bpm) bei 0.5 mg und +29.1 bpm bei 2.5 mg.

Die maximale Differenz des mittleren QTcF (Fridericia correction) gegenüber Placebo war bei Anagrelid +5.0 msec bei 0.5 mg und +10 msec bei 2.5 mg. Letzterer Wert entspricht dem der positiven Moxifloxacin Kontrolle.

In therapeutischen Dosen führt Anagrelid zu keinen signifikanten Veränderungen der weissen Blutzellen und der Gerinnungsparameter, kann aber zu geringen Veränderungen der roten Blutzellen führen.

In hohen, nicht therapeutischen Dosen hemmt Anagrelid die c-AMP Phosphodiesterase und die ADP- und kollageninduzierte Thrombozytenaggregation.

Klinische Wirksamkeit

Anagrelid reduziert die Anzahl der Blutplättchen bei 60 – 80% der Patienten, die an essentieller Thrombozythämie leiden.

Pharmakokinetik

Absorption

Anagrelid wird beim Menschen nach oraler Gabe zu etwa 75% vom Magen-Darm-Trakt resorbiert.

Bei gesunden Freiwilligen beträgt die Zeit bis zum Erreichen des maximalen Plasmaspiegels (T_{max}) etwa 1,38 Stunden, die Eliminationshalbwertszeit beträgt 1,38 Stunden.

Bei einer genauen Untersuchung der Pharmakokinetik von Anagrelid Nordic wurde im Vergleich zu einem anderen Anagrelidpräparat eine verzögerte T_{max} festgestellt. Das langsamere Anfluten des Wirkstoffes bei Anagrelid Nordic 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.

Distribution

Anagrelid zeigt ein hohes Verteilungsvolumen (12 l/kg). Die Verteilung in einzelne Kompartimente ist ebenso unklar wie das Ausmass der Plasmaproteinbindung.

Metabolismus

Durch eine intensive Verstoffwechselung entstehen mehrere Metaboliten. Quantitativ bedeutsam sind 3-Hydroxyanagrelid und 2-Amino-5,6-dichloro-3,4,-dihydroquinazolin. Während 2-Amino-5,6-dichloro-3,4,-dihydroquinazolin biologisch inaktiv ist, beeinträchtigt 3-Hydroxyanagrelid ebenso wie Anagrelid die Megakaryopoese und hat darüber hinaus noch eine signifikant stärkere Wirksamkeit im Hinblick auf die Hemmung der Phosphodiesterase III.

Elimination

Nach Gabe von C^{14} markiertem Anagrelid werden etwa 75% der Radioaktivität innerhalb von 6 Tagen in den Urin, weitere 10 % in den Stuhl ausgeschieden.

Nach Langzeitanwendung ist aufgrund der kurzen Halbwertszeit mit keiner Kumulation von Anagrelid im Plasma zu rechnen. Diese Annahme wird durch klinische Daten unterstützt, die zeigen, dass es nach Absetzen von Anagrelid zu einem Wirkverlust innerhalb von 5 bis 7 Tagen kommt.

Kinetik spezieller Patientengruppen

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 von 3-Hydroxy-anagrelid 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-Hydroxy-anagrelid zurückzuführen.

Präklinische Daten

Sicherheitspharmakologie

Studien zur Sicherheitspharmakologie am Hund führten ab einer Dosis von 5 mg/kg Anagrelid zu Blutdruckabfall und erhöhter Herzfrequenz, eine QT Verlängerung wurde nicht beobachtet.

Karzinogenität

In einer Karzinogenizitätsstudie bei Ratten wurde eine erhöhte Inzidenz von Uterus-Adenokarzinomen bei den Weibchen der 30 mg/kg/Tag Dosisgruppe beobachtet. Diese Dosierung entspricht mindestens 174-mal der menschlichen Exposition gemessen an der AUC (nach einer Dosierung von insgesamt 1 mg Anagrelid, zweimal täglich verabreicht). Adrenale Phaeochromozytome wurden im Vergleich zu Kontrollen häufiger beobachtet bei männlichen Tieren, welche 3 mg/kg/Tag und mehr Anagrelid verabreicht erhielten, und bei weiblichen Tieren, welche 15 mg/kg/Tag und mehr erhielten. Dies entspricht mindestens 10 resp. 18-mal der menschlichen Exposition (gemessen an der AUC).

Gegenwärtig gibt es keinen klinischen Hinweis, dass diese Befunde von Bedeutung sind für die Anwendung am Menschen.

Reproduktionstoxizität

Fertilität

Bei männlichen Ratten wurde für Anagrelid nach oralen Dosen von bis zu 240 mg/kg/Tag (entspricht dem 464-fachen einer maximalen täglichen Dosis von 5 mg/Person bezogen auf die Körperoberfläche) keine negative Wirkung auf die Fertilität festgestellt. Bei weiblichen Ratten wurden nach 30 mg/kg/Tag (entspricht dem 58-fachen einer maximalen täglichen Dosis von 5 mg/Person bezogen auf die Körperoberfläche) Prä- und Postimplantationsverluste beobachtet.

Studien zur embryofetalen Entwicklung

Es wurden keine teratogenen Effekte in der Ratte bzw. dem Kaninchen beobachtet. Präklinische Studien an Ratten führten allerdings bereits bei der niedrigsten Dosis von 60 mg/kg zu Toxizitäten (maternale Toxizität, signifikante Zunahmen von frühen Embryoresorptionen, Abnahme der Wurfgrösse, Ossifikationsstörungen).

Diese Dosis entspricht dem 116-fachen einer maximalen täglichen Dosis von 5 mg/Person bezogen auf die Körperoberfläche.

Dosierungen bis zu 20 mg/kg/Tag erbrachten keine embryofetalen Toxizitäten im Kaninchenmodel.

Studien zur prä- und postnatalen Entwicklung

In einer Studie zur prä- und postnatalen Entwicklung an weiblichen Ratten führte Anagrelid nach oralen Dosen von ≥20 mg/kg bei den Muttertieren, wie auch den Nachkommen zu verminderten Gewichtszunahmen. Diese Dosis entspricht dem 38-fachen einer maximalen täglichen Dosis von 5 mg/Person bezogen auf die Körperoberfläche.

Eine weitere Studie an weiblichen Ratten hat gezeigt, dass bereits die niedrigste Dosierung (60 mg/kg, entspricht dem 116-fachen einer maximalen täglichen Dosis von 5 mg/Person bezogen auf die Körperoberfläche) zu erhöhter Mortalität bei den Muttertieren führte. Auch wurde eine, durch Todgeburten bedingte, verlängerte Geburtsdauer beobachtet und eine signifikant erhöhte Mortalität der Nachkommen in der ersten Lebenswoche.

Weitere Daten

In Standardversuchen zur akuten und chronischen Toxizität sowie zur Mutagenität wurde kein für den Menschen klinisch relevantes Risiko identifiziert.

Sonstige Hinweise

Haltbarkeit

Das Arzneimittel darf nur bis zu dem auf der Packung mit «EXP» bezeichneten Datum verwendet werden.

Besondere Lagerungshinweise

Bei Raumtemperatur (15-25 °C) lagern. Den Behälter im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.
Ausser Reichweite von Kindern aufbewahren.

Zulassungsnummer

66150 (Swissmedic)

Zulassungsinhaberin

Nordic Pharma GmbH, 8050 Zürich

Stand der Information

April 2022

Produkt	Firma	Preis	Abgabekat.
Beschreibung	Kleinste Packung	CHF	Rückerstattungskat.

ANAGRELID Nordic Tabl 0.5 mg L01XX35 Anagrelid	Nordic Pharma GmbH Blister 50 Stk	132.85	B SL: normaler Selbstbehalt: 10%
ANAGRELID Nordic Tabl 0.75 mg L01XX35 Anagrelid	Nordic Pharma GmbH Blister 100 Stk	286.95	B SL: normaler Selbstbehalt: 10%
ANAGRELID Nordic Tabl 1 mg L01XX35 Anagrelid	Nordic Pharma GmbH Blister 100 Stk	352.55	B SL: normaler Selbstbehalt: 10%