

1. IME ZDRAVILA

Anagrelid Teva 0,5 mg trde kapsule

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena trda kapsula vsebuje 0,5 mg anagrelida v obliki anagrelidijevega klorida monohidrata.

Pomožna(e) snov(i) z znanim učinkom:

Ena trda kapsula vsebuje laktozo monohidrat (28,0 mg) in laktozo (32,9 mg).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

trda kapsula

Kapsula z neprozornim belim telesom in pokrovčkom dolžine približno 14,3 mm.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Anagrelid Teva je indicirano za zmanjšanje povečanega števila trombocitov pri bolnikih, ki so izpostavljeni tveganju za pojav esencialne trombocitemije (ET) in ki se ne odzivajo na trenutno zdravljenje, ali pri bolnikih, katerih povišano število trombocitov se s trenutnim načinom zdravljenja ni zmanjšalo na sprejemljivo raven.

Bolnik s tveganjem

Bolnika, ki je izpostavljen tveganju za pojav esencialne trombocitemije, določa ena ali več naslednjih lastnosti:

- starost nad 60 let ali
- število trombocitov, ki je višje od $1000 \times 10^9/l$, ali
- trombohemoragični dogodki v preteklosti.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje z zdravilom Anagrelid Teva mora vpeljati zdravnik, ki ima izkušnje z zdravljenjem esencialne trombocitemije.

Odmerjanje

Priporočen začetni odmerek anagrelida je 1 mg dnevno, jemati ga je treba peroralno v dveh ločenih odmerkih (0,5 mg na odmerek).

Začetni odmerek je treba vzdrževati vsaj en teden. Po enem tednu lahko titirate odmerek pri vsakem bolniku posamezno, da dosežete najnižji učinkovit odmerek, potreben za zmanjševanje in/ali ohranjanje števila trombocitov pod $600 \times 10^9/l$ in v idealnih razmerah v vrednostih med $150 \times 10^9/l$ in $400 \times 10^9/l$. Odmerka se ne sme povečati za več kot 0,5 mg dnevno v katerem koli tednu, priporočen največji enkratni odmerek pa ne sme preseči 2,5 mg (glejte poglavje 4.9). Med kliničnim razvojem so bili uporabljeni odmerki 10 mg dnevno.

Učinke zdravljenja z anagrelidom je treba redno spremljati (glejte poglavje 4.4). Če je začetni odmerek večji od 1 mg dnevno, je treba štetje trombocitov v prvem tednu zdravljenja opravljati vsaka dva dni, potem pa vsaj enkrat tedensko, dokler ne dosežete primerne vzdrževalnega odmerka. Običajno opazimo padec števila trombocitov v 14 do 21 dneh od začetka zdravljenja in pri večini

bolnikov bo ustrezen terapevtski odgovor opazen in vzdrževan pri odmerku od 1 do 3 mg dnevno (za dodatne informacije o kliničnih učinkih glejte poglavje 5.1).

Starejši

Ugotovljene farmakokinetične razlike med starejšimi in mlajšimi bolniki z ET (glejte poglavje 5.2) ne upravičujejo uporabe drugačnega začetnega režima ali drugačne stopnje titriranja odmerka, da bi dosegli za posameznega bolnika optimiziran režim anagrelida.

Med kliničnim razvojem je bilo približno 50 % bolnikov, zdravljenih z anagrelidom, starejših od 60 let in za te bolnike ni bilo treba posebej spreminjati odmerka zaradi njihove starosti. Kot je bilo pričakovano, so se v tej starostni skupini resni neželeni učinki (v glavnem povezani s srcem) pojavili dvakrat pogosteje.

Okvara ledvic

Za to skupino bolnikov je na voljo malo farmakokinetičnih podatkov. Morebitna tveganja in koristi pri zdravljenju bolnikov s poslabšanim delovanjem ledvic z anagrelidom je treba oceniti pred začetkom zdravljenja (glejte poglavje 4.3).

Okvara jeter

Za to skupino bolnikov je na voljo malo farmakokinetičnih podatkov. Jetrna presnova predstavlja glavno pot po kateri se presnavlja anagrelid in tako morda delovanje jeter vpliva na presnovo anagrelida. Priporočljivo je, da bolnikov z zmerno ali zelo oslABLjenimi jetri ne zdravimo z anagrelidom. Pred začetkom zdravljenja je treba ugotoviti morebitna tveganja in koristi ob zdravljenju z anagrelidom pri bolnikih z blagim do hudim poslabšanim delovanjem jeter (glejte poglavji 4.3 in 4.4).

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost anagrelida pri otrocih nista bili dokazani. Izkušenj pri otrocih in mladostnikih je zelo malo; v tej skupini bolnikov naj se anagrelid uporablja previdno. Ob odsotnosti posebnih pediatričnih smernic velja, da so za pediatrično populacijo pomembna diagnostična merila SZO za diagnozo ET pri odraslih. Skrbno se moramo ravnati po diagnostičnih smernicah za esencialno trombocitemijo in v negotovih primerih redno ponovno ocenjevati diagnozo, pri čemer se moramo truditi, da jo bomo razlikovali od dedne ali sekundarne trombocitoze, kar lahko vključuje genetsko analizo in biopsijo kostnega mozga.

Pri pediatričnih bolnikih z velikim tveganjem pride običajno v poštev citoreduktivno zdravljenje.

Zdravljenje z anagrelidom smemo začeti samo, kadar bolnik kaže znake napredovanja bolezni ali tromboze. Če začnemo z zdravljenjem, moramo redno spremljati koristi in tveganja zdravljenja z anagrelidom in v rednih presledkih ocenjevati potrebo po nadaljevanju zdravljenja.

Ciljne vrednosti trombocitov določi lečeči zdravnik za vsakega bolnika posebej.

O prekinitvi zdravljenja pri pediatričnih bolnikih je potrebno razmisliti, če se po približno 3 mesecih ne odzovejo zadovoljivo na zdravljenje (glejte poglavje 4.4).

Trenutno razpoložljivi podatki so opisani v poglavjih 4.4, 4.8, 5.1 in 5.2, vendar priporočil o odmerjanju ni mogoče dati.

Način uporabe

Za peroralno uporabo. Kapsule je treba pogoltniti cele. Ne smejo se drobiti ali raztapljati v tekočini.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na anagrelid ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Bolnik z zmerno ali močno oslABLjenim delovanjem jeter.

Bolniki z zmerno ali močno oslABLjenim delovanjem ledvic (očistek kreatinina < 50 ml/min).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Okvara jeter

Pred začetkom zdravljenja je treba ugotoviti morebitna tveganja in koristi ob zdravljenju z anagrelidom pri bolnikih z blagim ali zmernim poslabšanjem delovanja jeter. Zdravljenje ni priporočljivo pri bolnikih s povišanimi ravnmi transaminaz (> 5-krat večje od zgornje meje normale) (glejte poglavji 4.2 in 4.3).

Okvara ledvic

Pred začetkom zdravljenja je treba ugotoviti morebitna tveganja in koristi ob zdravljenju z anagrelidom pri bolnikih s poslabšanim delovanjem ledvic (glejte poglavji 4.2 in 4.3).

Trombotično tveganje

Izogibati se je treba nenadni prekinitvi zdravljenja zaradi tveganja za nenadno povečanje števila trombocitov, kar lahko vodi do potencialno smrtnih trombotičnih zapletov, kot je možganski infarkt. Bolnikom je treba svetovati, kako prepoznati zgodnje znake in simptome, ki kažejo na trombotične zaplete, kot je možganski infarkt, in naj poiščejo zdravniško pomoč, če se simptomi pojavijo.

Prekinitve zdravljenja

V primeru prekinitve odmerjanja ali prenehanja zdravljenja je ponovno povečanje števila trombocitov spremenljivo, vendar se bo število trombocitov začelo povečevati v 4 dneh po prekinitvi zdravljenja z anagrelidom in se bo vrnilo na raven pred zdravljenjem v 10 do 14 dneh, po možnosti ponovno nad izhodišnimi vrednostmi. Zato je treba trombocite pogosto spremljati (glejte poglavje 4.2).

Spremljanje

Zdravljenje zahteva natančno klinično spremljanje bolnika, kar vključuje tudi popolno analizo krvi (ugotavljanje vrednosti hemoglobina, števila belih krvničk in trombocitov), oceno delovanja jeter (ALT in AST), oceno delovanja ledvic (serumski kreatinin in sečnina) in vrednosti elektrolitov (kalij, magnezij in kalcij).

Kardiovaskularni sistem

Poročali so o resnih kardiovaskularnih neželenih učinkih, vključno s primeri *torsade de pointes*, ventrikularne tahikardije, kardiomiopatije, kardiomegalije in kongestivnega popuščanja srca (glejte poglavje 4.8).

Kadar uporabljamo anagrelid pri bolnikih z znanimi dejavniki tveganja za podaljšanje intervala QT, na primer s prirojenim sindromom dolgega intervala QT, z znano anamnezo pridobljenega podaljšanja intervala QTc, pri uporabi zdravil, ki lahko podaljšajo interval QTc, in pri hipokaliemiji, je potrebna previdnost.

Previdnost je potrebna tudi pri skupinah bolnikov, ki utegnejo imeti višjo maksimalno plazemsko koncentracijo (C_{max}) anagrelida ali njegovega aktivnega presnovka 3-hidroksi-anagrelida, npr. pri bolnikih z okvarami jeter ali pri uporabi skupaj z zaviralci CYP1A2 (glejte poglavje 4.5).

Priporočljivo je natančno spremljanje morebitnega učinka na interval QTc.

Pred uvedbo zdravljenja z anagrelidom je za vse bolnike priporočljiv kardiovaskularni pregled, ki vključuje izhodiščni EKG posnetek in ehokardiografijo. Pri vseh bolnikih je treba med zdravljenjem redno spremljati (npr. z EKG ali ehokardiografijo) znake kardiovaskularnih učinkov, zaradi katerih bi utegnili biti potrebna nadaljnja kardiovaskularna preiskava in pregled. Hipokaliemijo ali hipomagnezemijo je treba popraviti pred začetkom dajanja anagrelida, med zdravljenjem pa jo je treba spremljati v rednih presledkih.

Anagrelid je zaviralec ciklične AMP fosfodiesteraze III in ga moramo zaradi pozitivnih inotropnih in kronotropnih učinkov previdno uporabljati pri bolnikih katerekoli starosti z znano ali domnevno boleznijo srca. Poleg tega so se resni kardiovaskularni neželeni učinki pojavili tudi pri bolnikih brez

domnevne bolezni srca in z normalnim izvidom kardiovaskularnega pregleda pred začetkom zdravljenja.

Anagrelid naj se uporablja samo, kadar so potencialne koristi zdravljenja večje od potencialnega tveganja.

Pljučna hipertenzija

Pri bolnikih, zdravljenih z anagrelidom, so poročali o primerih pljučne hipertenzije. Bolnike je treba pred začetkom zdravljenja in med zdravljenjem z anagrelidom oceniti glede znakov in simptomov osnovne kardiopulmonalne bolezni.

Pediatrična populacija

O uporabi anagrelida pri pediatrični populaciji je na voljo zelo malo podatkov, zato ga je pri tej skupini bolnikov treba uporabljati previdno (glejte poglavja 4.2, 4.8, 5.1 in 5.2).

Podobno kot pri odrasli populaciji je treba narediti celoten hemogram in oceniti delovanje srca, jeter in ledvic pred zdravljenjem in v rednih presledkih med njim. Bolezen lahko napreduje v mielofibrozo ali akutno mieloblastno levkemijo (AML). Čeprav hitrost tega napredovanja ni znana, imajo otroci daljši potek bolezni in je zato lahko pri njih tveganje maligne transformacije večje kot pri odraslih. Otroke je treba redno spremljati glede napredovanja bolezni v skladu s standardnimi kliničnimi praksami, kot so telesni pregled, ocenjevanje relevantnih označevalcev bolezni in biopsija kostnega mozga.

Vse nenormalnosti je treba nemudoma ovrednotiti in izvesti ustrezne ukrepe, ki lahko vključujejo tudi zmanjšanje odmerka, prekinitvev ali ukinitvev zdravljenja.

Klinično pomembne interakcije

Anagrelid je zaviralec ciklične AMP fosfodiesteraze III (PDE III). Sočasna uporaba anagrelida z drugimi zaviralci PDE III, kot so milrinon, amrinon, enoksimon, olprinon in cilostazol, ni priporočljiva.

Sočasna uporaba anagrelida in acetilsalicilne kisline je bila povezana z večjimi hemoragičnimi dogodki (glejte poglavje 4.5).

Pomožne snovi

Laktoza

Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, odsotnostjo encima laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila.

Natrij

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na trdo kapsulo, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Opravili so malo število farmakokinetičnih in/ali farmakodinamičnih študij, v katerih so preiskovali možna medsebojna delovanja anagrelida in drugih zdravil.

Učinki drugih učinkovin na anagrelid

- Študije medsebojnega delovanja pri ljudeh *in vivo* so pokazale, da digoksin in varfarin ne vplivata na farmakokinetične lastnosti anagrelida.

Zaviralci CYP1A2

- Anagrelid se v glavnem metabolizira s CYP1A2. Znano je, da CYP1A2 zavirajo številna zdravila, med drugim tudi fluvoksamin in enoksacin, in ta zdravila utegnejo teoretično neugodno vplivati na očistek anagrelida.

Spodbujevalci CYP1A2

- Spodbujevalci CYP1A2 (npr. omeprazol) bi lahko zmanjšali izpostavljenost anagrelidu (glejte poglavje 5.2). Posledic za profil varnosti in učinkovitosti anagrelida niso ugotovili. Zato je pri bolnikih, ki sočasno jemljejo spodbujevalce CYP1A2, priporočljivo klinično in biološko spremljanje. Po potrebi bi lahko prilagodili odmerek anagrelida.

Učinki anagrelida na druge učinkovine

- Anagrelid kaže nekatere zaviralne lastnosti do CYP1A2, kar utegne teoretično predstavljati možnost za medsebojno delovanje z drugimi zdravili, ki so uporabljeni istočasno in ki si delijo ta mehanizem očistka, npr. teofilin.
- Anagrelid je zaviralec PDE III. Anagrelid utegne poslabšati učinke zdravil s podobnimi lastnostmi, kot so inotropna zdravila milrinon, enoksimon, amrinon, olprinon in cilostazol.
- *In vivo* študije medsebojnega delovanja pri ljudeh so pokazale, da anagrelid ne vpliva na farmakokinetične lastnosti digoksina in varfarina.
- Pri priporočenih odmerkih pri zdravljenju esencialne trombocitemije utegne anagrelid okrepi učinke drugih zdravil, ki zavirajo ali spreminjajo funkcijo trombocitov, npr. učinke acetilsalicilne kisline.
- Študija kliničnega medsebojnega delovanja, opravljena pri zdravih osebah, je pokazala, da lahko sočasno dajanje ponavljajočih 1 mg odmerkov anagrelida in acetilsalicilne kisline v odmerku 75 mg enkrat na dan zveča antiagregacijske učinke posamezne učinkovine v primerjavi z dajanjem samo acetilsalicilne kisline. Pri nekaterih bolnikih z ET, ki so se sočasno zdravili z acetilsalicilno kislino in anagrelidom, je prišlo do velikih krvavitvev. Zato je treba pri bolnikih z ET pred začetkom zdravljenja ugotoviti morebitna tveganja ob hkratni uporabi anagrelida z acetilsalicilno kislino, še posebej pri bolnikih z velikim tveganjem za krvavitve.
- Anagrelid utegne pri nekaterih bolnikih povzročiti črevesne motnje in poslabšati absorpcijo hormonskih peroralnih kontracepcijskih sredstev.

Medsebojno delovanje s hrano

- Hrana upočasni absorpcijo anagrelida, a ne spremeni bistveno sistemske izpostavljenosti.
- Učinki hrane na biološko uporabnost niso klinično pomembni za uporabo anagrelida.

Pediatrična populacija

Študije medsebojnega delovanja so izvedli le pri odraslih.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Ženske v rodni dobi

Ženske v rodni dobi morajo uporabljati učinkovito kontracepcijsko metodo med zdravljenjem z anagrelidom.

Nosečnost

Ni zadostnih podatkov o uporabi anagrelida pri nosečnicah. Študije na živalih so pokazale vpliv na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3). Možno tveganje za ljudi ni znano. Zato uporaba anagrelida med nosečnostjo ni priporočljiva.

V primeru uporabe anagrelida med nosečnostjo ali če bolnica v času uporabe zdravila zanosi, moramo nosečnico seznaniti z morebitnim tveganjem za zarodek.

Dojenje

Ni znano, ali se anagrelid/presnovki izločajo v materino mleko. Razpoložljivi podatki pri živalih kažejo na izločanje anagrelida/presnovkov v mleko. Tveganja za novorojenca/dojenčka ne moremo izključiti. Med zdravljenjem z anagrelidom je treba prenehati z dojenjem.

Plodnost

Podatkov o učinku anagrelida na plodnost pri ljudeh ni na voljo. Pri samcih podgan niso opazili učinkov anagrelida na plodnost ali sposobnost razmnoževanja. Pri samicah podgan je anagrelid pri uporabi odmerkov, ki so presegali terapevtsko območje, oviral ugnezditev (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Pri kliničnem razvoju so pogosto poročali o omotici. V primeru omotice ob jemanju anagrelida naj bolniki ne vozijo ali upravljajo strojev.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Varnost anagrelida so proučevali v štirih odprtih kliničnih študijah. V treh študijah so glede varnosti ocenjevali 942 bolnikov, ki so prejeli povprečni odmerek anagrelida približno 2 mg dnevno. V teh študijah je 22 bolnikov anagrelid prejelo do 4 leta.

V zadnji študiji so glede varnosti ocenjevali 3660 bolnikov, ki so prejeli anagrelid v povprečnem odmerku približno 2 mg dnevno. V tej študiji je 34 bolnikov anagrelid prejelo do 5 let.

Najpogosteje zabeleženi neželeni učinki, povezani z anagrelidom, so bili glavobol, ki se je pojavil pri približno 14 % bolnikov, palpitanje so se pojavile pri približno 9 % bolnikov, zastajanje tekočine in navzea sta se pojavila pri približno 6 % bolnikov in driska pri 5 % bolnikov. Ti neželeni učinki zdravila temeljijo na farmakologiji anagrelida (zaviranju PDE III). Postopna titracija odmerka morda lahko pomaga pri zmanjšanju teh učinkov (glejte poglavje 4.2).

Pregleden seznam neželenih učinkov

Neželeni učinki zdravila, opisani v kliničnih študijah, študijah varnosti v obdobju trženja zdravila in spontanah poročilih, so predstavljeni v spodnji preglednici. Navedeni so po organskih sistemih z naslednjimi opisi pogostnosti: zelo pogosti ($\geq 1/10$); pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$); redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$); zelo redki ($< 1/10.000$), neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov). V razvrstitvah posamezne pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

MedDRA podatkovna baza glede na organske sisteme	Pogostnost neželenih učinkov zdravila				
	<i>Zelo pogosti</i>	<i>Pogosti</i>	<i>Občasni</i>	<i>Redki</i>	<i>Neznana pogostnost</i>
<i>Bolezni krvi in limfatičnega sistema</i>		anemija	pancitopenija, trombocitopenija, krvavitev, ekhimoza		
<i>Presnovne in prehranske motnje</i>		zastajanje tekočine	edem, izguba telesne mase	pridobivanje telesne mase	
<i>Bolezni živčevja</i>	glavobol	vrtočlavinica	depresija, izguba spomina, zmedenost, nespečnost, parestezija, hipestezija, nervoza, suha usta	migrenski glavobol, disartrija, zaspanost, nenormalna koordinacija	možganski infarkt*
<i>Očesne bolezni</i>				diplopija, nenormalen vid	
<i>Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta</i>				tinitus	

MedDRA podatkovna baza glede na organske sisteme	Pogostnost neželenih učinkov zdravila				
	<i>Zelo pogosti</i>	<i>Pogosti</i>	<i>Občasni</i>	<i>Redki</i>	<i>Neznana pogostnost</i>
<i>Srčne bolezni</i>		tahikardija, palpitacije□	ventrikularna tahikardija, kongestivna srčna odpoved, atrijska fibrilacija, supraventrikularna tahikardija, aritmija, hipertenzija, omedlevica	miokardni infarkt, kardiomiopatija, kardiomegalija, perikardni izliv, angina pectoris, posturalna hipotenzija, vazodilatacija Prinzmetalova angina	torsade de pointes
<i>Bolezni dihal, prsne koša in mediastinalnega prostora</i>			pljučna hipertenzija, pljučnica, plevralni izliv, dispneja, epistaksa	pljučni infiltrati	intersticijska bolezen pljuč vključno s pnevmonitisom in alergijskim alveolitisom
<i>Bolezni prebavil</i>		driska, bruhanje, bolečine v trebuhu, navzea, vetrovi	gastrointestinalna krvavitev, vnetje trebušne slinavke, anoreksija, prebavne motnje, zaprtje, gastrointestinalne motnje	kolitis, gastritis, krvavitev dlesni	
<i>Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov</i>			zvišane vrednosti jetrnih encimov		hepatitis
<i>Bolezni kože in podkožja</i>		izpuščaji	izpadanje las, pruritus, razbarvanje kože	suha koža	
<i>Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva</i>			artralgija, mialgija, bolečine v križu		
<i>Bolezni sečil</i>			impotenca	ledvična odpoved, nokturija	tubulointersticijski nefritis
<i>Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije</i>		utrujenost	bolečina v prsih, povišana telesna temperatura, mrzlica, slabo počutje, šibkost	gripi podobni sindrom, bolečina, splošna oslabelost	
<i>Preiskave</i>				povečan kreatinin v krvi	

* možganski infarkt (glejte poglavje 4.4 Trombotično tveganje)

Pediatrična populacija

48 bolnikov, starih od 6 do vključno 17 let (19 otrok in 29 mladostnikov), je prejelo anagrelid do 6,5 let dolgo bodisi v kliničnih študijah bodisi v okviru registra bolezni (glejte poglavje 5.1). Večina opaženih neželenih učinkov je bila med tistimi, ki so navedeni v povzetku glavnih značilnosti. Vendar je podatkov o varnosti malo in ne omogočajo pomembne primerjave med odraslimi in pediatričnimi bolniki (glejte poglavje 4.4).

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na:

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke

Sektor za farmakovigilanco

Nacionalni center za farmakovigilanco

Slovenčeva ulica 22

SI-1000 Ljubljana

Tel: +386 (0)8 2000 500

Faks: +386 (0)8 2000 510

e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si

spletna stran: www.jazmp.si

4.9 Preveliko odmerjanje

Po začetku trženja zdravila so bili zabeleženi primeri namernega prevelikega odmerjanja anagrelida. Simptomi prevelikega odmerjanja vključujejo sinusno tahikardijo in bruhanje, ki pa jih odpravimo s konservativnim zdravljenjem.

Anagrelid je pri višjih odmerkih od priporočenih povzročil padec krvnega tlaka z občasnimi primeri hipotenzije. Enkratno 5 mg odmerek anagrelida utegne povzročiti padec krvnega tlaka, ki ga ponavadi spremlja omotica.

Posebne antidote za anagrelid ne poznamo. V primeru prevelikega odmerka je potrebno strogo klinično spremljanje bolnika; to vključuje spremljanje števila trombocitov zaradi trombocitopenije. Odmerek je treba zmanjšati ali prekiniti dajanje, kot je primernejše, dokler se število trombocitov ne povrne v normalno območje (glejte poglavje 4.4).

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Druga zdravila z delovanjem na novotvorbe (citostatiki), oznaka ATC: L01XX35

Mehanizem delovanja

Natančni mehanizem, s katerim anagrelid zmanjša število trombocitov v krvi, ni znan. V študijah na celičnih kulturah je anagrelid zaviral ekspresijo transkripcijskih faktorjev, vključno z GATA-1 in FOG-1, ki sta potrebna za megakariocitopoezo, kar je na koncu privedlo do zmanjšane nastajanja trombocitov.

In vitro študije človeške megakariocitopoeze so pokazale, da se zaviralno delovanje anagrelida na tvorbo trombocitov pri ljudeh odvija prek upočasnitve razvoja megakariocitov ter zmanjšanja njihove velikosti in plodnosti. Dokaze podobnega *in vivo* delovanja so opazili pri biopsiji vzorcev kostnega mozga, ki so jih odvzeli zdravljenim bolnikom.

Anagrelid je zaviralec ciklične AMP fosfodiesteraze III.

Klinična učinkovitost in varnost

Varnost in učinkovitost anagrelida kot učinkovine za zniževanja števila trombocitov so ovrednotili v štirih odprtih, nenadzorovanih preskušanjih (številke študij 700-012, 700-014, 700-999 in 13970-301), ki so vključevale več kot 4000 bolnikov z mieloproliferativnimi neoplazmami (MPN). Pri bolnikih z esencialno trombocitemijo je bil popoln odziv opredeljen kot zmanjšanje števila trombocitov na $\leq 600 \times 10^9/l$ ali $\geq 50\%$ zmanjšanje od prvotne vrednosti in vzdrževanje zmanjšanega števila vsaj štiri tedne. V študijah 700-012, 700-014, 700-999 in študiji 13970-301 so za doseg popolnega odziva potrebovali od 4 do 12 tednov. Klinične koristi v smislu trombohemoragičnih dogodkov niso bile dovolj prepričljive.

Učinki na srčni utrip in interval QTc

Učinek dveh različnih odmerkov anagrelida (enkratni odmerki 0,5 mg in 2,5 mg) na srčni utrip in interval QTc so ocenjevali v dvojno slepi, randomizirani, s placebom in aktivno nadzorovani primerjalni študiji pri zdravih odraslih moških in ženskah.

V prvih 12 urah so opazili od odmerka odvisno pospešitev srčnega utripa, največja pospešitev se je pojavila približno ob času najvišje koncentracije. Do največje spremembe povprečnega srčnega utripa je prišlo 2 uri po odmerjanju in sicer +7,8 utripov na minuto pri odmerku 0,5 mg in +29,1 utripov na minuto pri odmerku 2,5 mg.

Opazili so prehodno podaljšanje povprečnega intervala QTc za oba odmerka v času pospeševanja srčnega utripa in največja sprememba povprečnega QTcF (popravek Fridericia) je bila +5,0 milisekund po 2 urah pri odmerku 0,5 mg in +10,0 milisekund po 1 uri pri odmerku 2,5 mg.

Pediatrična populacija

V odprti klinični študiji pri 8 otrocih in 10 mladostnikih (vključno z bolniki, ki prej niso prejeli anagrelida ali ki so pred študijo prejeli anagrelid do 5 let dolgo) se je mediana koncentracije trombocitov po 12 tednih zdravljenja zmanjšala na kontrolirane vrednosti. Povprečni dnevni odmerek je bil pri mladostnikih nekoliko večji.

V pediatrični študiji za pripravo registra se je pri 14 pediatričnih bolnikih z ET (4 otroci, 10 mladostnikov), ki so se zdravili z anagrelidom, mediana koncentracija trombocitov od postavitve diagnoze zmanjšala in ostala takšna do 18 mesecev dolgo. V prejšnjih odprtih študijah so pri 7 otrocih in 9 adolescentih, ki so se zdravili med 3 mesece in 6,5 let dolgo, opazili zmanjšanje mediane koncentracije trombocitov.

Povprečni celotni dnevni odmerek anagrelida v vseh študijah pri pediatričnih bolnikih z ET je močno spreminjal, v celoti gledano pa podatki kažejo, da bi lahko mladostniki prejeli podobne začetne in vzdrževalne odmerke kot odrasli in da bi bil manjši začetni odmerek, 0,5 mg/dan, za otroke, starejše od 6 let, primernejši (glejte poglavja 4.2, 4.4, 4.8, 5.2). Pri vseh pediatričnih bolnikih je potrebna skrbna titracija dnevnega odmerka, specifičnega za posameznega bolnika.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Po peroralni uporabi anagrelida pri človeku se iz prebavnega trakta absorbira vsaj 70 %. Pri osebah, ki so bile tešče, se najvišja plazemska koncentracija doseže približno 1 uro po jemanju. Farmakokinetični podatki, pridobljeni od zdravih oseb, dokazujejo, da hrana zmanjša C_{max} anagrelida za 14 %, a zveča AUC za 20 %. Hrana je tudi zmanjšala C_{max} aktivnega presnovka, 3-hidroksi-anagrelida, za 29 %, čeprav ni imela vpliva na AUC.

Biotransformacija

Anagrelid se v glavnem presnavlja s CYP1A2, da nastane 3-hidroksi-anagrelid, ki ga CYP1A2 še nadalje presnovi v neaktivni presnovek 2-amino-5, 6-dikloro-3, 4-dihidrokinazolin.

Učinek omeprazola, ki je spodbujevalec CYP1A2, na farmakokinetiko anagrelida so preiskovali pri 20 zdravih odraslih preiskovancih po večkratnih odmerkih 40 mg enkrat na dan. Rezultati so pokazali, da

se je v prisotnosti omeprazola vrednost $AUC_{(0-\infty)}$ za anagrelid znižala za 27 %, vrednost $AUC_{(0-t)}$ za 26 % in vrednost C_{max} za 36 %; pripadajoče vrednosti za 3-hidroksi-anagrelid, ki je presnovek anagrelida, pa so se znižale za 13 %, 14 % in 18 %.

Izločanje

Razpolovni čas anagrelida v plazmi je kratek, približno 1,3 ure, in zaradi njegovega razpolovnega časa, kot pričakovano, ni znakov, da bi se anagrelid kopičil v plazmi. Manj kot 1 % se ga v urinu izloči v obliki anagrelida. V urin se izloči povprečno približno 18–35 % danega odmerka v obliki 2-amino-5,6-dikloro-3, 4-dihidrokinazolina.

Dodatno ti rezultati ne kažejo znakov avtoindukcije anagrelida.

Linearnost

Sorazmernost odmerka so ugotovili v razponu odmerkov od 0,5 mg do 2 mg.

Pediatrična populacija

Farmakokinetični podatki izpostavljenih teščaj otrok in mladostnikov (starostni okvir od 7 do vključno 16 let) z esencialno trombocitemijo nakazujejo, da so se izpostavljenost, normalizirana na odmerek, C_{max} in AUC anagrelida pri otrocih/mladostnikih nagibale k večjim vrednostim v primerjavi z odraslimi. Obstajal je tudi trend k večji izpostavljenosti aktivnemu presnovku, normalizirani na odmerek.

Starejši

Farmakokinetični podatki, pridobljeni od starejših teščaj bolnikov z ET (starostni okvir od 65 do vključno 75 let) v primerjavi s teščajimi odraslimi bolniki (starostni okvir od 22 do vključno 50 let), kažejo, da so bile vrednosti C_{max} anagrelida za 36 % in vrednosti AUC anagrelida 61 % višje pri starejših bolnikih, medtem ko so bile vrednosti C_{max} aktivnega presnovka 3-hidroksi-anagrelida pri starejših bolnikih za 42 % nižje, vrednosti AUC pa za 37 % nižje. Te razlike so najverjetneje posledica manjše predsistemske presnove anagrelida v 3-hidroksi-anagrelid pri starejših bolnikih.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Toksičnost pri ponavljajočih odmerkih

Pri ponavljajočem peroralnem dajanju anagrelida so pri psih pri odmerku 1 mg/kg/dan ali več opazili subendokardialne krvavitve in fokalno miokardialno nekrozo, tako pri samcih kot pri samicah, pri čemer so bili samci občutljivejši. Pri odmerku, pri katerem ni več mogoče opaziti učinka (*no observed effect level* (NOEL)) pri pasjih samcih (0,3 mg/kg/dan), je vrednost AUC za anagrelid 0,1- kratnik, vrednost AUC za presnovek BCH24426 0,1- kratnik in vrednost AUC presnovka RL603 1,6- kratnik vrednosti AUC pri ljudeh, ki so prejeli odmerek 2 mg/dan.

Vpliv na sposobnost razmnoževanja

Plodnost

Pri samcih podgan so ugotovili, da anagrelid v peroralnih odmerkih do 240 mg/kg/dan (>1000-kratnik odmerka 2 mg/dan na podlagi velikosti telesne površine) ne vpliva na plodnost in sposobnost razmnoževanja. Pri podganjih samicah so pri odmerku 30 mg/kg/dan opazili zvečanje pred ugnezditvenih in po-ugnezditvenih izgub in zmanjšanje povprečnega števila živih zarodkov. Pri odmerku, pri katerem ni več mogoče opaziti učinka (10 mg/kg/dan) so bile vrednosti AUC za anagrelid 143- krat večje, vrednosti AUC za presnovek BCH24426 12- krat večje in vrednosti AUC za presnovek RL603 11- krat večje kot pri ljudeh, ki so jim dajali peroralni odmerek 2 mg/dan.

Študije razvoja zarodkov in plodov

Toksični odmerki anagrelida pri brejih podganah in kuncih so povezani s povečano resorpcijo pri zarodku in zvišano umrljivostjo ploda.

Anagrelid je v študiji prenatalnega in postnatalnega razvoja pri samicah podgan pri peroralnih odmerkih ≥ 10 mg/kg povzročil neškodljivo podaljšanje trajanja brejosti. Pri odmerku, pri katerem ni več mogoče opaziti učinka (3 mg/kg/dan) so bile vrednosti AUC za anagrelid 14- krat večje, vrednosti AUC za presnovek BCH24426 2- krat večje in vrednosti AUC presnovek RL603 2- krat večje kot pri ljudeh, ki so prejeli odmerek 2 mg/dan.

Anagrelid je v odmerkih ≥ 60 mg/kg podaljšal kotitev pri podganji samici in zvečal smrtnost pri plodu. Pri odmerku, pri katerem ni več mogoče opaziti učinka (30 mg/kg/dan) so bile vrednosti za anagrelid 425- krat večje, vrednosti AUC za presnovek BCH24426 31-krat večje in vrednosti AUC za presnovek RL603 13- krat večje kot pri ljudeh, ki so prejeli odmerek 2 mg/dan.

Mutageni in karcinogeni potencial

Pri raziskavah genotoksičnega potenciala anagrelida niso odkrili mutagenih ali klastogenih učinkov.

V dvoletni raziskavi karcinogenosti pri podganah, so opazovali ne-neoplastične in neoplastične spremembe, ki so jih povezali ali pripisali prekomernemu farmakološkemu učinku. Pojav nadledvičnega feokromocitoma je bil pogostejši v primerjavi s kontrolno skupino pri samcih pri vseh odmerkih (≥ 3 mg/kg/dan) in pri samicah, ki so prejemale 10 mg/kg/dan in več. Najmanjši odmerek pri samcih (3 mg/kg/dan) je enak 37-kratniku AUC pri ljudeh pri odmerjanju 1 mg dvakrat dnevno. Adenokarcinom epigenetskega izvora bi lahko bil povezan z indukcijo encima iz družine CYP1. Opazili so jih pri samicah, ki so prejemale 30 mg/kg/dan, kar je enako 572-kratniku AUC pri ljudeh po odmerjanju 1 mg dvakrat dnevno.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Vsebina kapsule

laktoza monohidrat
premreženi natrijev karmelozat
povidon K 29/32
laktoza
mikrokristalna celuloza
magnezijev stearat

Ovojnica kapsule

želatina
titanov dioksid (E171)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo in vlago.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Plastenke iz polietilena visoke gostote (HDPE) s polipropilensko (PP) za otroke varno zaporko in sušilnim sredstvom, ki vsebujejo po 42 in 100 kapsul.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Teva B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Nizozemska

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/18/02427/001-002

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 23.02.2018
Datum zadnjega podaljšanja: 31.01.2023

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

05.11.2022