

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Anagrelid STADA 0,5 mg trde kapsule

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

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

Pomožne snovi 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

Trda kapsula (velikosti 4, 14,3 × 5,3 mm) z neprozorno belim telesom in pokrovčkom. Kapsula je napolnjena z belim do skoraj belim praškom.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Anagrelid je indiciran 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 povečano število trombocitov se s trenutnim načinom zdravljenja ni zmanjšalo na sprejemljivo raven.

Bolniki 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 večje od $1000 \times 10^9/l$, ali
- trombohemoragični dogodki v anamnezi.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje z anagrelidom mora uvesti klinični zdravnik, ki ima izkušnje z zdravljenjem esencialne trombocitemije.

Odmerjanje

Priporočeni začetni odmerek anagrelida je 1 mg na dan, 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 najmanjši učinkovit odmerek, potreben za zmanjševanje in/ali vzdrževanje števila trombocitov pod $600 \times 10^9/l$ in v idealnih razmerah na ravni med $150 \times 10^9/l$ in $400 \times 10^9/l$. Odmerka se ne sme povečati za več kot 0,5 mg na dan v katerem koli tednu, priporočeni

največji enkratni odmerek pa ne sme preseči 2,5 mg (glejte poglavje 4.9). Med kliničnim razvojem so bili uporabljeni odmerki 10 mg na dan.

Učinke zdravljenja z anagrelidom je treba redno spremljati (glejte poglavje 4.4). Če je začetni odmerek večji od 1 mg na dan, 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 mg do 3 mg na dan (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 načina uporabe ali drugačne stopnje titriranja odmerka, da bi dosegli za posameznega bolnika optimiziran način uporabe 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 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 zdravljenja z anagrelidom pri bolnikih z okvaro delovanja ledvic je treba oceniti pred začetkom zdravljenja (glejte poglavje 4.3).

Okvara jeter

Za to skupino bolnikov je na voljo malo farmakokinetičnih podatkov. Vendar predstavlja presnova v jetrih glavno pot, po kateri se razgrajuje anagrelid in tako morda delovanje jeter vpliva na ta proces. Zato je priporočljivo, da bolnikov z zmerno ali hudo okvaro jeter ne zdravimo z anagrelidom. Pred začetkom zdravljenja je treba ugotoviti morebitna tveganja in koristi zdravljenja z anagrelidom pri bolnikih z blago okvaro delovanja 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 je treba anagrelid uporabljati previdno. Ob pomanjkanju posebnih pediatričnih smernic velja, da so za pediatrično populacijo pomembna diagnostična merila SZO (*Svetovne zdravstvene organizacije*) za diagnozo ET pri odraslih. Skrbno se moramo ravnati po diagnostičnih smernicah za esencialno trombocitemijo in v nejasnih 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 ima trombozo. Če začnemo z zdravljenjem, moramo redno spremljati koristi in tveganja zdravljenja z anagrelidom in v rednih presledkih ocenjevati potrebo po trenutnem zdravljenju.

Ciljne vrednosti trombocitov določi lečeči zdravnik za vsakega bolnika posebej.

Prekinitve zdravljenja pride v poštev pri pediatričnih bolnikih, ki 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. Bolnik mora kapsule pogoltniti cele. Ne sme jih zdrobiti ali raztopiti njihove vsebine v tekočini.

4.3 Kontraindikacije

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

Bolniki z zmerno ali hudo okvaro jeter.

Bolniki z zmerno ali hudo okvaro ledvic (očistek kreatinina < 50 ml/min).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Okvara jeter

Pred začetkom zdravljenja je treba oceniti morebitna tveganja in koristi zdravljenja z anagrelidom pri bolnikih z blago okvaro delovanja jeter. Uporaba ni priporočljiva pri bolnikih s povišanimi ravnmi transaminaz (> 5-krat večje od zgornje meje normalne vrednosti) (glejte poglavji 4.2 in 4.3).

Okvara ledvic

Pred začetkom zdravljenja je treba oceniti morebitna tveganja in koristi zdravljenja z anagrelidom pri bolnikih z okvaro delovanja ledvic (glejte poglavji 4.2 in 4.3).

Tveganje za trombotične dogodke

Nenadni prekinitvi zdravljenja se je treba izogibati zaradi nevarnosti nenadnega povečanja števila krvnih ploščic, kar lahko privede do potencialno smrtnih trombotičnih zapletov, kot je možganska kap. Bolnikom je treba svetovati, kako prepoznati zgodnje znake in simptome, ki kažejo na trombotične zaplete, kot je možganska kap, in če se pojavijo simptomi, naj poiščejo zdravniško pomoč.

Prekinitiv zdravljenja

V primeru prekinitve odmerjanja ali prenehanja zdravljenja je povrnitev števila krvnih ploščic spremenljiva, vendar bo število krvnih ploščic začelo naraščati v štirih dneh po prenehanju zdravljenja z anagrelidom, po 10 do 14 dneh pa se bo vrnilo na raven pred zdravljenjem, lahko se zviša celo nad izhodiščne vrednosti. Zato je treba krvne ploščice pogosto spremljati (glejte poglavje 4.2).

Spremljanje

Zdravljenje zahteva natančno klinično spremljanje bolnika, kar vključuje tudi celotno krvno sliko (določanje ravni hemoglobina, števila belih krvnih celic 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 srčnega popuščanja (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 imajo lahko večjo maksimalno plazemsko koncentracijo (C_{max}) anagrelida ali njegovega aktivnega presnovka 3-hidroksi-anagrelida, npr. pri bolnikih z okvaro jeter ali pri sočasni uporabi z zaviralci CYP1A2 (glejte poglavje 4.5).

Priporočljivo je natančno spremljanje morebitnega učinka na interval QTc.

Pred uvedbo zdravljenja z anagrelidom za vse bolnike priporočajo 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 lahko bila potrebna nadaljnja kardiovaskularna preiskava in pregled. Hipokaliemijo ali hipomagneziemijo je treba urediti pred začetkom zdravljenja z anagrelidom, 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 katere koli starosti z znano ali domnevno boleznijo srca. Poleg tega so se resni kardiovaskularni neželeni učinki pojavili tudi pri bolnikih brez domnevne boleznijo srca in z normalnim izvidom kardiovaskularnega pregleda pred začetkom zdravljenja.

Anagrelid lahko uporabljamo 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 treba pri tej skupini bolnikov uporabljati previdno (glejte poglavja 4.2, 4.8, 5.1 in 5.2).

Podobno kot pri odrasli populaciji je treba narediti celotno krvno sliko in oceniti delovanje srca, jeter in ledvic pred zdravljenjem in v rednih presledkih med zdravljenjem. Bolezen lahko napreduje v mielofibrozo ali akutno mieloblastno levkemijo (AML – *acute myeloid leukemia*). 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, ocena ustreznih označevalcev bolezni in biopsija kostnega mozga.

Vse nenormalnosti je treba nemudoma ovrednotiti in izvesti ustrezne ukrepe, ki lahko vključujejo tudi zmanjšanje odmerka, prekinitev 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

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

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 proučevali možna medsebojna delovanja anagrelida in drugih zdravil.

Učinki drugih učinkovin na anagrelid

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

Zaviralci CYP1A2

- Anagrelid se v glavnem presnavlja s CYP1A2. Znano je, da CYP1A2 zavirajo številna zdravila, med drugim tudi fluvoksamin in enoksacin, in ta zdravila lahko teoretično neugodno vplivajo 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 omejene zaviralne lastnosti do CYP1A2, kar lahko predstavlja teoretično možnost za medsebojno delovanje z drugimi zdravili, ki so uporabljena sočasno in si delijo ta mehanizem očistka, npr. teofilin.
- Anagrelid je zaviralec PDE III. Anagrelid lahko poslabša 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 za zdravljenje esencialne trombocitemije lahko anagrelid okrepi učinke drugih zdravil, ki zavirajo ali spreminjajo delovanje trombocitov, npr. acetilsalicilne kisline.
- Klinična študija medsebojnega delovanja, izvedena pri zdravih osebah, je pokazala, da lahko sočasno dajanje ponavljajočih se 1-miligramskih 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 krvavitev. Zato je treba pri bolnikih z ET pred začetkom zdravljenja oceniti morebitna tveganja ob sočasni uporabi anagrelida z acetilsalicilno kislino, še posebej pri bolnikih z velikim tveganjem za krvavitve.
- Anagrelid lahko pri nekaterih bolnikih povzroči črevesne motnje in poslabša absorpcijo hormonskih sistemskih peroralnih kontraceptivov.

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 škodljiv vpliv na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3). Možno tveganje za ljudi ni znano. Zato uporabe anagrelida med nosečnostjo ne priporočamo.

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

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 presejali 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 pri 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 anagrelid v povprečnem odmerku približno 2 mg na dan. 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 na dan. 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, palpitacije 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 lahko pomaga pri zmanjšanju teh učinkov (glejte poglavje 4.2).

Seznam neželenih učinkov v obliki preglednice

Neželeni učinki zdravila, opisani v kliničnih študijah, študijah varnosti v obdobju trženja in spontanih 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 (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov). V razvrstitvah posamezne pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

| MedDRA klasifikacija 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 | povečanje telesne mase | |
| <i>Bolezni živčevja</i> | glavobol | omotica | depresija, izguba spomina, zmedenost, nespečnost, | migrena, disartrijska, somnolenca, | možganska kap* |

| | | | | | |
|---|--|--|---|---|--|
| | | | parestezija, hipestezija, živčnost, suha usta | nenormalna koordinacija | |
| <i>Očesne bolezni</i> | | | | diplopija, nenormalen vid | |
| <i>Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta</i> | | | | tinitus | |
| <i>Srčne bolezni</i> | | tahikardija, palpitacije | ventrikularna tahikardija, kongestivno srčno popuščanje, atrijska fibrilacija, supraventrikularna tahikardija, aritmija, hipertenzija, sinkopa | miokardni infarkt, kardiomiopatija, kardiomegalija, perikardni izliv, angina pectoris, posturalna hipotenzija, vazodilatacija, Prinzmetalova angina | <i>torsade de pointes</i> |
| <i>Bolezni dihal, prsnega 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, dispepsija, zaprtje, gastrointestinalne motnje | kolitis, gastritis, krvavitev dlesni | |
| <i>Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov</i> | | | zvišane ravni jetrnih encimov | | hepatitis |
| <i>Bolezni kože in podkožja</i> | | izpuščaji | alopecija, pruritus, razbarvanje kože | suha koža | |
| <i>Bolezni mišično- skeletalnega sistema in vezivnega tkiva</i> | | | artralgija, mialgija, bolečine v hrbtu | | |
| <i>Bolezni sečil</i> | | | impotenca | ledvična odpoved, nokturija | tubulointersticijski nephritis |
| <i>Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije</i> | | utrujenost | bolečina v prsnem košu, zvišana telesna temperatura, mrzlica, | gripi podoben sindrom, bolečina, astenija | |

| | | | | | |
|------------------|--|--|---------------------------|------------------------------------|--|
| | | | slabo počutje, šibkost | | |
| <i>Preiskave</i> | | | | zvišana raven kreatinina v krvi | |

*možganska kap (glejte poglavje 4.4 Tveganje za trombotične dogodke)

Pediatrična populacija

48 bolnikov, starih 6–17 let (19 otrok in 29 mladostnikov), je prejelo anagrelid do 6,5 let 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 zdravila. 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 z neinvazivnimi postopki.

Anagrelid je pri večjih odmerkih od priporočenih povzročil padec krvnega tlaka z občasnimi primeri hipotenzije. Enkratni 5-miligramski odmerek anagrelida lahko povzroči padec krvnega tlaka, ki ga običajno spremlja omotica.

Specifičnega antidota za anagrelid ne poznamo. V primeru prevelikega odmerjanja je potrebno strogo klinično spremljanje bolnika; to vključuje spremljanje števila trombocitov zaradi trombocitopenije. Odmerek je treba zmanjšati ali prekiniti uporabo, kar 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, še ni povsem 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 ploidnosti. 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 zniževanje ravni trombocitov so ovrednotili v štirih odprtih, nenadzorovanih kliničnih preskušanjih (številke študij 700-012, 700-014, 700-999 in 13970-301), ki so vključevala več kot 4000 bolnikov z mieloproliferativnimi neoplazmami (MPN). Pri bolnikih z esencialno trombocitemijo je bil popoln učinek opredeljen kot zmanjšanje števila trombocitov na $\leq 600 \times 10^9/l$ ali ≥ 50 -odstotno zmanjšanje od prvotne vrednosti in vzdrževanje zmanjšane števila trombocitov vsaj štiri tedne. V študijah 700-012, 700-014, 700-999 in študiji 13970-301 so za doseg popolnega učinka potrebovali od 4 do 12 tednov. Klinične koristi v smislu trombohemoragičnih dogodkov niso bile dovolj pričljive.

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 dajanju, 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) se je mediana raven trombocitov po 12 tednih zdravljenja znižala na nadzorovano raven. 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 raven trombocitov od postavitve diagnoze znižala in ostala na tej ravni do 18 mesecev. V prejšnjih odprtih študijah so pri 7 otrocih in 9 mladostnikih, ki so se zdravili med 3 meseci in 6,5 let, opazili znižanje mediane ravni trombocitov. Povprečni celotni dnevni odmerek anagrelida v vseh študijah pri pediatričnih bolnikih z ET se 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 ga iz prebavnega trakta absorbira vsaj 70 %. Pri osebah, ki so vzele zdravilo na tešče, plazemska koncentracija doseže najvišjo vrednost približno 1 uro po jemanju. Farmakokinetični podatki, pridobljeni od zdravih oseb kažejo, 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, induktorja CYP1A2, na farmakokinetiko anagrelida so raziskali pri 20 zdravih odraslih osebah po večkratnih odmerkih 40 mg enkrat na dan. Rezultati so pokazali, da so se v prisotnosti omeprazola AUC_(0-∞), AUC_(0-t) in C_{max} anagrelida zmanjšali za 27 %, 26 % in 36 %; vrednosti za 3-hidroksi anagrelid, presnovek anagrelida, pa so se zmanjšale za 13 %, 14 % in 18 %.

Izločanje

Razpolovni čas anagrelida v plazmi je kratek, približno 1,3 ure, in v skladu s pričakovanji zaradi njegovega razpolovnega časa ni znakov, da bi se anagrelid kopičil v plazmi. Manj kot 1 % se ga izloči z urinom v obliki anagrelida. Z urinom 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 očistka anagrelida.

Linearnost

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

Pediatrična populacija

Farmakokinetični podatki, pridobljeni od izpostavljenih teščih otrok in mladostnikov (starostni okvir 7–16 let) z esencialno trombocitemijo kažejo, da so se izpostavljenost, C_{max} in AUC anagrelida, normalizirani na odmerek pri otrocih/mladostnikih nagibali k višjim vrednostim v primerjavi z odraslimi. Obstajal je tudi trend k večji izpostavljenosti aktivnemu presnovku, normalizirani na odmerek.

Starejši

Farmakokinetični podatki, pridobljeni od starejših teščih bolnikov z ET (starostni okvir 65–75 let) v primerjavi s teščimi odraslimi bolniki (starostni okvir 22–50 let), kažejo, da so bile vrednosti C_{max} za 36 % večje in vrednosti AUC anagrelida za 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 se odmerkih

Pri ponavljajočem se peroralnem dajanju anagrelida so pri psih opazili pri odmerku 1 mg/kg/dan ali več subendokardialne krvavitve in fokalno miokardialno nekrozo tako pri samcih kot pri samicah, pri čemer so bili samci občutljivejši. Odmerek, pri katerem niso opazili učinka (NOEL - *no observed effect level*), pri samcih psov (0,3 mg/kg/dan) ustreza 0,1-kratniku AUC za anagrelid v odmerku 2 mg/dan, 0,1-kratniku AUC za presnovek BCH24426 in 1,6-kratniku AUC za presnovek RL603 pri ljudeh.

Vpliv na sposobnost razmnoževanja

Plodnost

Pri samcih podgan so ugotovili, da anagrelid v odmerkih do 240 mg/kg/dan za peroralno uporabo (> 1000-kratnik odmerka 2 mg/dan na podlagi telesne površine) ne vpliva na plodnost in sposobnost razmnoževanja. Pri podganjih samicah so pri odmerku 30 mg/kg/dan opazili zvečanje predugnezditvenih in pougnezditvenih izgub in zmanjšanje povprečnega števila živih zarodkov. Odmerek, pri katerem niso opazili učinka (10 mg/kg/dan) ustreza 143-kratniku AUC za anagrelid v odmerku 2 mg/dan, 12-kratniku AUC za presnovek BCH24426 in 11-kratniku AUC za presnovek RL603 pri ljudeh.

Študije razvoja zarodkov in plodov

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

Anagrelid je v študiji prenatalnega in postnatalnega razvoja pri samicah podgan pri odmerkih ≥ 10 mg/kg za peroralno uporabo povzročil neškodljivo podaljšanje trajanja brejosti. Odmerek, pri katerem niso opazili učinka (3 mg/kg/dan) ustreza 14-kratniku AUC za anagrelid v odmerku 2 mg/dan, 2-kratniku AUC za presnovek BCH24426 in 2-kratniku AUC za presnovek RL603 pri ljudeh.

Anagrelid je v odmerkih ≥ 60 mg/kg podaljšal kotitev pri podganji samici in povečal umrljivost plodov. Odmerek, pri katerem niso opazili učinka (30 mg/kg/dan) ustreza 425-kratniku AUC za anagrelid v odmerku 2 mg/dan, 31-kratniku AUC za presnovek BCH24426 in 13-kratniku AUC za presnovek RL603 pri ljudeh.

Mutageni in karcinogeni potencial

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

V dvoletni študiji 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) ustreza 37-kratniku AUC pri ljudeh po odmerku 1 mg dvakrat na dan. Adenokarcinom maternice epigenetskega izvora bi lahko bil povezan z indukcijo encima iz družine CYP1. Opazili so jih pri samicah, ki so dobivale odmerek 30 mg/kg/dan, kar ustreza 572-kratniku AUC pri ljudeh po odmerku 1 mg dvakrat na dan.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Vsebina kapsule

laktoza monohidrat
premreženi natrijev karmelozat
povidon (K29/32)
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 polipropilenskimi (PP) za otroke varnimi zaporkami in s sušilnim sredstvom, ki vsebujejo 42 oziroma 100 trdih kapsul.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Ni posebnih zahtev.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2-18
61118 Bad Vilbel
Nemčija

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

H/18/02463/001-002

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 28.05.2018
Datum zadnjega podaljšanja: 25.10.2022

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

19.09.2022