

## POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

### 1. IME ZDRAVILA

Anagrelid AOP Orphan 0,5 mg trde kapsule

### 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena trda kapsula vsebuje anagrelidijev klorid monohidrat, kar ustreza 0,5 mg anagrelida.

#### Pomožna snov z znanim učinkom:

Ena trda kapsula vsebuje 94 mg laktoze monohidrata.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

### 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

trda kapsula

Trda kapsula modre barve, velikosti 4 z dimenzijami  $14,3 \pm 0,3$  mm, napolnjena z belim praškom.

### 4. KLINIČNI PODATKI

#### 4.1 Terapevtske indikacije

Anagrelid AOP Orphan se uporablja za zmanjšanje zvečanega števila trombocitov in s tem povezanih simptomov pri bolnikih z velikim tveganjem za esencialno trombocitemijo.

Bolniki z velikim tveganjem za esencialno trombocitemijo imajo enega ali več naslednjih simptomov:

- starost  $\geq 60$  let
- število trombocitov  $\geq 1.000 \times 10^9/l$
- zvečano število trombocitov  $\geq 300 \times 10^9/l$  v obdobju 3 mesecev
- hudi trombohemoragični ali ishemični simptomi v anamnezi
- vaskularni dejavniki tveganja

#### 4.2 Odmerjanje in način uporabe

##### Odmerjanje

Zdravljenje z zdravilom Anagrelid AOP Orphan mora uvesti zdravnik z izkušnjami pri zdravljenju bolnikov z esencialno trombocitemijo.

Odmerjanje zdravila Anagrelid AOP Orphan mora biti določeno za vsakega bolnika posebej in ga mora nadzirati zdravnik.

Priporočeni začetni odmerek zdravila Anagrelid AOP Orphan je od 0,5 mg do 1,0 mg/dan. Zdravljenje z začetnim odmerkom mora trajati najmanj 1 teden, nato pa se odmerek individualno prilagaja do

najmanjšega odmerka, potrebnega za vzdrževanje števila trombocitov pod  $600 \times 10^9/l$ . Idealno število trombocitov je med  $150 \times 10^9/l$  in  $400 \times 10^9/l$ .

Povečanje dnevnega odmerka ne sme presegati 0,5 mg na teden, največji enkratni odmerek pa ne sme preseči 2,5 mg. Odmerka več kot 5 mg na dan se ne sme dati.

Če je skupni dnevni odmerek zdravila Anagrelid AOP Orphan večji od 0,5 mg na dan, se daje v dveh ločenih odmerkih (vsakih 12 ur) ali v treh ločenih odmerkih (vsakih 8 ur).

Učinek zdravljenja z zdravilom Anagrelid AOP Orphan je treba redno spremljati (glejte poglavje 4.4).

Po uvedbi zdravljenja je potrebno tedensko meriti število trombocitov, dokler ni dosežen optimalen odziv (normalizacija števila trombocitov ali zmanjšanje na  $< 600 \times 10^9/l$ ), nadalje pa se morajo kontrole števila trombocitov izvajati v rednih časovnih intervalih po presoji zdravnika.

Običajno je zmanjšanje števila trombocitov vidno v 14 do 21 dneh po začetku zdravljenja. Pri večini bolnikov se terapevtski odziv doseže in vzdržuje pri odmerkih v razponu od 1 mg do 3 mg/dan.

Zdravilo Anagrelid AOP Orphan je namenjeno za neprekinjeno uporabo. Po ukinitvi zdravljenja z zdravilom Anagrelid AOP Orphan bo v 4 do 8 dneh prišlo do zvečanja števila trombocitov na vrednosti 10 do 14 dni pred zdravljenjem.

#### *Starejši*

Pri zdravljenju starejših bolnikov z zdravilom Anagrelid AOP Orphan odmerka ni potrebno prilagajati.

#### *Okvara ledvic*

Na voljo ni specifičnih farmakokinetičnih podatkov za to skupino bolnikov. Pred začetkom zdravljenja je treba pri bolnikih z insuficienco ledvic oceniti možno tveganje in koristi zdravljenja z anagrelidom (glejte poglavja 4.3, 4.4 in 5.1). Zdravljenje z anagrelidom pri bolnikih s hudo insuficienco ledvic (očistek kreatinina  $< 30$  ml/min) je kontraindicirano (glejte poglavje 4.3).

#### *Okvara jeter*

Na voljo ni specifičnih farmakokinetičnih podatkov za to skupino bolnikov. Ker se zdravilo v glavnem presnavlja v jetrih, je pričakovati, da bo delovanje jeter vplivalo na ta proces. Pred zdravljenjem je treba pri bolnikih z blago okvaro jeter upoštevati možno tveganje in prednosti zdravljenja z anagrelidom (glejte poglavje 4.3 in 4.4). Zdravljenje z anagrelidom pri bolnikih z zmerno ali hudo insuficienco jeter je kontraindicirano (glejte poglavje 4.3).

#### *Pediatrična populacija*

Varnost in učinkovitost anagrelida pri otrocih, starih do 18 let, nista bili dokazani. Trenutno razpoložljivi podatki so opisani v poglavju 5.2, vendar priporočil o odmerjanju ni mogoče dati.

#### Način uporabe

Peroralna uporaba. Bolnik mora kapsule zdravila Anagrelid AOP Orphan pogoltniti cele, z malo vode.

### **4.3 Kontraindikacije**

- Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.
- Srčno–žilne bolezni 3. stopnje z negativnim razmerjem med koristmi in tveganjem ali 4. stopnje (*South West Oncology Group*).
- Huda insuficienca ledvic (očistek kreatinina < 30 ml/min).
- Zmerna do huda insuficienca jeter.

#### 4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

##### *Splošno*

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

Zdravljenje zahteva natančno klinično spremljanje bolnika, kar vključuje tudi celotno krvno sliko (določanje vrednosti hemoglobina, števila levkocitov in trombocitov), teste za oceno delovanja jeter (določanje vrednosti ALT in AST), oceno delovanja ledvic (določanje vrednosti serumskega kreatinina in sečnine) in elektrolitov (določanje vrednosti kalija, magnezija in kalcija).

##### *Kardiovaskularni sistem*

Poročali so o hudi kardiovaskularnih neželenih učinkih, vključno s primeri *torsade de pointes*, prekatne 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.

Priporočljivo je natančno spremljanje vpliva na interval QTc.

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

Pred uvedbo zdravljenja z anagrelidom priporočajo kardiovaskularni pregled, ki vključuje izhodiščni EKG posnetek in ehokardiografijo. Pri bolnikih je treba med zdravljenjem spremljati znake kardiovaskularnih učinkov, zaradi katerih bi utegnili biti potrebna nadaljnja kardiovaskularna preiskava in pregled. Hipokaliemijo ali hipomagnezemijo je treba urediti pred začetkom zdravljenja z anagrelidom, med zdravljenjem pa jo je treba spremljati v rednih presledkih.

Anagrelid je zaviralec ciklične AMP (*adenosine monophosphate*) fosfodiesteraze III (PDE III - *phosphodiesterase III*) in ga moramo zaradi pozitivnih inotropnih in kronotropnih učinkov previdno uporabljati pri bolnikih vseh starosti z znano ali domnevno boleznijo srca. Poleg tega so se hudi kardiovaskularni neželeni učinki pojavili tudi pri bolnikih brez domnevne bolezni srca in z normalnim izvidom kardiovaskularnega pregleda pred začetkom zdravljenja.

Palpitacije in glavobol so pogosto opazovali v glavnem na začetku zdravljenja (glejte poglavje 4.8). Ti neželeni učinki se lahko zmanjšajo s počasnim povečevanjem odmerjanja, z začetnega odmerka 0,5 mg do 1,0 mg na dan in običajno izginejo v nekaj tednih.

##### *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.

*Okvara jeter* (glejte poglavji 4.2 in 4.3)

Zlasti na začetku zdravljenja je potrebno pri bolnikih z okvaro jeter pogosto opraviti teste delovanja jeter.

*Okvara ledvic* (glejte poglavji 4.2 in 4.3)

Zlasti na začetku zdravljenja je potrebno pri bolnikih z okvaro ledvic pogosto opraviti teste delovanja ledvic.

*Zdravilo Anagrelid AOP Orphan vsebuje laktozo*

Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, s popolnim zmanjšanjem aktivnosti laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila.

#### **4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij**

Farmakokinetičnih in/ali farmakodinamičnih študij medsebojnega delovanja zdravila Anagrelid AOP Orphan in drugih zdravil je malo.

Sočasno z zdravilom Anagrelid AOP Orphan so bila uporabljena naslednja zdravila: acetilsalicilna kislina, paracetamol, antagonisti adrenergičnih receptorjev beta, zaviralci angiotenzinske konvertaze (zaviralci ACE), klopidogrel, kumarin, folna kislina, amlodipin, karbamazepin, hidroklorotiazid, indapamid, furosemid, železo, izosorbidmononitrat, natrijev levotiroksinat, simvastatin, tiklopidin, ranitidin, hidroksiurea, alopurinol, in digoksin.

Z izjemo acetilsalicilne kisline (zvečano tveganje za krvavitve) pomembnejših interakcij ni bilo opaziti.

##### Učinek drugih učinkovin na anagrelid

- Anagrelid se primarno presnavlja s CYP1A2. Znano je, da različna zdravila vključno s fluvoksaminom, enoksacinom in omeprazolom zavirajo CYP1A2 in zato teoretično lahko neugodno vplivajo na očistek anagrelida.
- *In vivo* študije medsebojnega delovanja pri človeku so pokazale, da digoksin in varfarin ne vplivata na farmakokinetične lastnosti anagrelida.
- Pri sočasni uporabi anagrelida z zdravili, ki lahko podaljšajo interval QTc in hipokaliemijo, je potrebna previdnost.

##### Učinek anagrelida na druge učinkovine

- Anagrelid kaže omejen zaviralni učinek na CYP1A2 kar lahko predstavlja teoretično možnost za medsebojno delovanje z drugimi sočasno uporabljenimi zdravili, ki si delijo isti mehanizem očistka npr. teofilin.
- Anagrelid je zaviralec PDE III. Anagrelid lahko poslabša učinek zdravil s podobnimi inotropnimi lastnostmi kot so milrinon, enoksimon, amrinon, olprinon in cilostazol.
- *In vitro* študije s človeško krvjo so pokazale, da je antiagregacijski učinek acetilsalicilne kisline v prisotnosti anagrelida dodatno povečan, vendar aditivno in ne sinergistično. Priporočljivi odmerki anagrelida za zdravljenje esencialne trombocitemije lahko teoretično potencirajo učinke drugih zdravil, ki zavirajo ali spremenijo delovanje trombocitov npr. acetilsalicilna kislina. Sočasna uporaba ponavljajočih odmerkov anagrelida in acetilsalicilne kisline lahko poveča antiagregacijski učinek posameznega zdravila v primerjavi z uporabo same acetilsalicilne kisline. Pred začetkom zdravljenja je treba pri bolnikih z esencialno trombocitemijo, zlasti pri tistih z

visokim tveganjem za krvavitve, zaradi pomanjkanja podatkov oceniti potencialno tveganje za sočasno uporabo anagrelida in acetilsalicilne kisline.

- Anagrelid lahko povzroči prebavne motnje pri nekaterih bolnikih in ogrozi absorpcijo hormonskih sistemskih peroralnih kontraceptivov.

#### Medsebojno delovanje s hrano

Hrana upočasni absorpcijo anagrelida vendar pomembno ne spremeni sistemske izpostavljenosti. Učinek hrane na biološko razpoložljivost ni klinično pomemben za uporabo anagrelida. Ugotovili so, da sok grenivke zavira CYP1A2 in zato lahko zmanjša očistek anagrelida.

### **4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje**

#### 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 uporaba anagrelida med nosečnostjo ni priporočljiva. Če se anagrelid uporablja med nosečnostjo ali če bolnica med zdravljenjem zanosi, ji je treba svetovati glede možnega tveganja za plod.

#### Ženske v rodni dobi

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

#### Dojenje

Ni znano, ali se anagrelid/presnovki anagrelida pri ljudeh izločajo v materino mleko. Razpoložljivi podatki pri živalih kažejo na izločanje anagrelida/presnovkov anagrelida 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**

Študije o vplivu na sposobnost vožnje in upravljanja strojev niso bile izvedene. Pogosto so poročali o omotici. Če se med zdravljenjem z zdravilom Anagrelid AOP Orphan pojavi omotica, je treba bolnikom svetovati naj ne vozijo in upravljajo strojev.

### **4.8 Neželeni učinki**

Najpogostejši neželeni učinki zdravila Anagrelid AOP Orphan, ki so bili večinoma blagi in med nadaljnjim zdravljenjem pojemajoči, so bili: glavobol, palpitacije, edemi, navzea in diareja.

Ti neželeni učinki zdravila temeljijo na farmakologiji anagrelida (zaviranju fosfodiesteraze III, glejte poglavje 5.1). S počasnim povečevanjem odmerjanja, z začetnim odmerkom 0,5 mg do 1,0 mg na dan, se ti neželeni učinki lahko zmanjšajo.

Naslednji neželeni učinki so navedeni glede na organski sistem in njihovo pogostnost.

Zelo pogosti ( $\geq 1/10$ )

Pogosti ( $\geq 1/100$  to  $< 1/10$ )

Občasni ( $\geq 1/1.000$  to  $< 1/100$ )

Redki ( $\geq 1/10.000$  to  $< 1/1.000$ )

Zelo redki ( $< 1/10.000$ )

Neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)

### ***Bolezni krvi in limfatičnega sistema***

Pogosti: anemija, ekhimoza

Občasni: trombocitopenija, krvavitev, hematom

### ***Presnovne in prehranske motnje***

Pogosti: edem

Občasni: povečanje telesne mase

### ***Bolezni živčevja***

Zelo pogosti: glavobol

Pogosti: vrtoglavica, parestezije, nespečnost

Občasni: depresija, živčnost, suha usta, migrena, hipestezija

### ***Očesne bolezni***

Občasni: anomalija vida, konjunktivitis

### ***Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta***

Občasni: tinitus

### ***Srčne bolezni***

Pogosti: palpitacije, tahikardija, hipertenzija

Občasni: srčna insuficienca, kongestivno srčno popuščanje, aritmija, supraventrikularna tahikardija, ventrikularna tahikardija, sinkopa

Redki: atrijska fibrilacija, angina pectoris, miokardni infarkt, ortostatska hipotenzija, Prinzmetalova angina

Neznana: *torsade de pointes*

### ***Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora***

Pogosti: epistaksa

Občasni: pljučna hipertenzija, dispneja, okužba dihal

Redki: plevralni izliv, pljučnica, astma

Neznana: pljučna fibroza

### ***Bolezni prebavil***

Pogosti: navzea, driska, dispepsija

Občasni: bruhanje, vetrovi, zaprtje, bolečine v trebuhu

Redki: gastritis, izguba apetita

### ***Bolezni kože in podkožja***

Pogosti: ekcem

Občasni: alopecija, pruritus

Redki: izpuščaj

### ***Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva***

Pogosti: bolečine v hrbtu

Občasni: mialgija, artralgija

### ***Bolezni sečil***

Občasni: insuficienca ledvic, okužba sečil

Redki: nokturija

Neznana: tubulointersticijski nefritis

### ***Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov***

Redki: zvišane vrednosti jetrnih encimov

### ***Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije***

Pogosti: utrujenost

Občasni: bolečine, oslabelost

Redki: simptomi gripe, mrzlica, slabo počutje

V literaturi so poročali o naslednjih neželenih učinkih anagrelida:

pancitopenija, zadrževanje vode, izguba telesne mase, zmedenost, izguba spomina, somnolenca, izguba koordinacije, motnje govora, dvojni vid, povečano srce, bolezni srčne mišice, izliv v osrčnik, širjenje žil, plevralni izliv, pljučna hipertenzija, pljučni infiltrati, alergijsko vnetje pljučnih alveolov, izguba apetita, vnetje trebušne slinavke, krvavitve v prebavilih, prebavne motnje, vnetje debelega črevesa, krvavitve dlesni, suha koža, zvišanje vrednosti kreatinina v serumu, bolečine v prsnem košu, zvišana telesna temperatura, astenija, impotenca.

### **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](mailto:h-farmakovigilanca@jazmp.si)

spletna stran: [www.jazmp.si](http://www.jazmp.si)

## **4.9 Preveliko odmerjanje**

Večji odmerki anagrelida od priporočenih znižujejo krvni tlak kar lahko privede do hipotenzije in tahikardije. Enkratni odmerek anagrelida 5 mg lahko zniža krvni tlak, ki ga pogosto spremlja vrtoglavica.

Število poročil o prevelikem odmerjanju anagrelida je omejeno. Poročila vključujejo sinusno tahikardijo in bruhanje. Simptomi izginejo po konzervativnem zdravljenju.

Specifičnega antidota za anagrelid ni.

V primeru prevelikega odmerjanja je potrebno skrbno spremljanje bolnika vključno s preverjanjem števila trombocitov zaradi trombocitopenije. Če je potrebno se odmerek zmanjša ali zdravljenje prekine dokler se število trombocitov ne vrne na normalne vrednosti.

## 5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

### 5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: druga zdravila z delovanjem na novotvorbe, oznaka ATC: L01XX35

#### Mehanizem delovanja

Anagrelid povzroči od odmerka odvisno, selektivno zmanjšanje števila trombocitov pri ljudeh; natančni mehanizem njegovega delovanja ni znan.

Anagrelid je zaviralec ciklične AMP fosfodiesteraze III.

*In vitro* študije človeške megakariocitopoeze so pokazale, da se zaviralno delovanje anagrelida na tvorbo trombocitov 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.

#### Farmakodinamični učinki

##### *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 največje koncentracije. Do največje spremembe povprečnega srčnega utripa je prišlo 2 uri po uporabi 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.

Terapevtski odmerki anagrelida ne povzročijo pomembnih sprememb pri levkocitih in koagulacijskih parametrih, lahko pa povzročijo manjše spremembe pri eritrocitih.

Pri velikih, neterapevtskih odmerkih anagrelid zavira c-AMP fosfodiesterazo ter agregacijo trombocitov, ki jo sprožata ADP (*adenosine diphosphate*) in kolagen.

### 5.2 Farmakokinetične lastnosti

#### Absorpcija

Pri ljudeh se približno 75 % anagrelida absorbira v prebavnem traktu po peroralni aplikaciji. Pri zdravih prostovoljcih je bil čas do doseženih maksimalnih vrednosti v plazmi ( $t_{max}$ ) približno 1,38 ure, razpolovni čas izločanja pa prav tako približno 1,38 ure.

Farmakokinetična študija je pokazala zakasnjene  $t_{max}$  ter zmanjšano  $C_{max}$  in AUC pri zdravilu Anagrelid AOP Orphan v primerjavi z drugimi zdravili z anagrelidom. Zakasnjeno delovanje učinkovine v zdravilu Anagrelid AOP Orphan – kljub enaki aktivnosti – bi lahko bil razlog za drugačen profil neželenih učinkov.



Absorpcija anagrelida skupaj s hrano v prebavnem traktu je zakasnjena. Doseganje največjih koncentracij v plazmi je lahko podaljšano do 2 uri. Ta dejstva niso pomembna za biološko razpoložljivost in klinično učinkovitost.

#### Porazdelitev

Anagrelid ima velik volumen porazdelitve (12 l/kg). Porazdelitev po različnih področjih, kot tudi stopnja vezave na beljakovine v plazmi, ni znana.

#### Biotransformacija

Anagrelid se intenzivno presnavlja, v glavnem s CYP1A2 v jetrih, da nastane 3-hidroksi anagrelid, ki se še nadalje presnovi v 2-amino-5, 6-dikloro-3, 4-dihidrokinazolin. 3-hidroksianagrelid, podobno kot anagrelid, vpliva na megakariopoezo in kaže celo boljši učinek na zaviranje fosfodiesteraze III.

#### Izločanje

Po aplikaciji z radioaktivnim izotopom C<sup>14</sup> označenega anagrelida se je 75 % radioaktivnosti izločilo v 6 urah z urinom, 10 % pa z blatom.

Ob dolgotrajni uporabi ne more priti do kopičenja anagrelida zaradi njegovega kratkega razpolovnega časa. To predpostavko potrjujejo klinične izkušnje: po končanem zdravljenju se število trombocitov v 4-8 dneh povrne v stanje pred zdravljenjem.

#### *Starejši*

Analizirani so bili farmakokinetični parametri pri bolnikih z mieloproliferativno boleznijo, ki so prejeli anagrelid 4 tedne. Plazemske vrednosti so bile primerljive pri bolnikih starih < 65 let (n= 16) in ≥ 65 let (n=18).

#### *Pediatrična populacija*

Farmakokinetični podatki pri otrocih in mladostnikih (starih 7 – 16 let) z esencialno trombocitemijo, ki so jemali zdravilo na tešče kažejo, da so se izpostavljenost, C<sub>max</sub> in AUC anagrelida normalizirani na odmerek, pri otrocih/mladostnikih nagibali k višjim vrednostim v primerjavi z odraslimi. Opazili so tudi trend večje izpostavljenosti aktivnega presnovka.

### **5.3 Predklinični podatki o varnosti**

#### Toksičnost po ponavljajočem se odmerjanju

Pri psih so, po ponavljajočem se peroralnem dajanju anagrelida, opazili pri odmerku 1 mg/kg/dan (12 do 16-krat maksimalni terapevtski odmerek) 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*) za samce psov (0,3 mg/kg/dan) ustreza 0,1-kratniku AUC pri ljudeh za anagrelid pri odmerku 2 mg/dan, 0,1-kratniku AUC za presnovek BCH24426 in 1,6-kratniku za presnovek RL603.

#### 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 velikosti 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. Pri odmerku NOEL - odmerku, pri katerem niso opazili učinka (10 mg/kg/dan), so bili AUC za anagrelid 143- krat večji, AUC za presnovek BCH24426 12- krat večji in AUC za presnovek RL603 11- krat večji kot pri ljudeh, ki so prejeli odmerek anagrelida 2 mg/dan peroralno.

### Študije razvoja zarodkov in plodov

Toksični odmerki anagrelida pri brejih podganah in kunčicah so povezani z zvišano resorpcijo zarodka in zvišano umrljivostjo plodov.

Anagrelid je v študiji prenatalnega in postnatalnega razvoja pri samicah podgan pri peroralnih odmerkih  $\geq 10$  mg/kg povzročil neškodljivo podaljšanje trajanja brejosti. Pri odmerku NOEL, pri katerem niso opazili učinka (3 mg/kg/dan) so bili AUC za anagrelid 14-krat večji, AUC za presnovek RL603 2-krat večji in AUC za presnovek BCH24426 2-krat večji kot AUC pri ljudeh, ki so prejeli odmerek anagrelida 2 mg/dan peroralno.

Anagrelid je v odmerkih  $\geq 60$  mg/kg podaljšal porod pri podganji samici in zvečal umrljivost plodov. Pri odmerku NOEL, pri katerem niso opazili učinka (30 mg/kg/dan) so bili AUC za anagrelid 425-krat večji, AUC za presnovek BCH24426 31-krat večji in AUC za presnovek RL603 13-krat večji kot AUC pri ljudeh, ki so prejeli odmerek anagrelida 2 mg/dan peroralno.

### 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 spremembe ter jih povezali ali pripisovali prekomernemu farmakološkemu učinku. Pojav nadledvičnega feokromocitoma je bil pogostejši v zvezi s kontrolo pri samcih pri vseh odmerkih ( $\geq 3$  mg/kg/dan) in pri samicah, ki so prejemale odmerek 10 mg/kg/dan in več. Najmanjši odmerek pri samcih (3 mg/kg/dan) je enak 37-kratniku AUC pri ljudeh po odmerjenem 1 mg dvakrat na dan. Maternični 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 po odmerjenem 1 mg dvakrat na dan.

## **6. FARMACEVTSKI PODATKI**

### **6.1 Seznam pomožnih snovi**

#### *Vsebina kapsule*

laktoza monohidrat, povidon K30, krosповidon tipa A, mikrokristalna celuloza (E460), magnezijev stearat (E470b)

#### *Ovojnica kapsule*

titanov dioksid (E171), indigotin (E132), želatina, voda

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Navedba smiselno ni potrebna.

### **6.3 Rok uporabnosti**

3 leta

Zdravilo zavržite 100 dni po prvem odprtju.

### **6.4 Posebna navodila za shranjevanje**

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C. Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

## **6.5 Vrsta ovojnine in vsebina**

Plastenka iz polietilena z visoko gostoto (HDPE) z za otroke varno navojno zaporko iz polipropilena, s sušilnim sredstvom in zaščito pred poseganjem v zdravilo.

Velikost pakiranja: 100 trdih kapsul.

## **6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom**

Ni posebnih zahtev.

## **7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

AOP Orphan Pharmaceuticals AG  
Wilhelminenstrasse 91/II f  
1160 Dunaj  
Avstrija

## **8. ŠTEVILKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

H/19/02602/001

## **9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Datum prve odobritve: 20. 6. 2019

## **10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

08.11.2020