POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1 IME ZDRAVILA

Anagrelid Sandoz 0,5 mg trde kapsule

2 KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

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

Pomožne snovi z znanim učinkom:
Ena trda kapsula vsebuje 84,6 mg laktoze (v obliki laktoze monohidrata in brezvodne laktoze).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3 FARMACEVTSKA OBLIKA

trda kapsula

Bele trde želatinske kapsule, velikosti št. 4 (14,4 mm), ki vsebujejo bel do skoraj bel droben prašek.

4 KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Anagrelid Sandoz 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.

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 višje od 1000 x 10^9/l ali
- trombohemoragični dogodki v anamnezi.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

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

Odmerjanje
Priporočeni začetni odmerek anagrelida je 1 mg dnevno, ki ga je potrebno jemati peroralno v dveh ločenih odmerkih (0,5 mg na odmerek).

Začetni odmerek je treba vzdrževati vsaj en teden. Po enem tednu se odmerek lahko titrira individualno za vsakega bolnika, da se doseže najnižji učinkovit odmerek, potreben za zmanjšanje in/ali ohranjanje števila trombocitov pod 600 x 10^9/l in v idealnih razmerah v intervalu med 150 x 10^9/l in 400 x 10^9/l. Odmerka se ne sme povečati za več kot 0,5 mg dnevno v katerem koli eno-tedenskem intervalu, priporočeni 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 število trombocitov v prvem tednu zdravljenja določiti na vsake dva dni, potem pa vsaj enkrat tedensko, dokler ni dosežen primeren vzdrževalni odmerek. Običajno je padec števila trombocitov opazen v 14 do 21 dneh od začetka zdravljenja. Pri večini bolnikov bo ustrezen terapevtski odgovor opazen in vzdrževan pri odmerku od 1 mg 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 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 potrebno 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 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. 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 hudo okvaro jeter ne zdravimo z anagrelidom. Pri bolnikih z blago okvaro delovanja jeter je pred začetkom zdravljenja treba ugotoviti morebitna tveganja in koristi zdravljenja z anagrelidom (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 anagrelid potrebno 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. Potrebno se je skrbno ravnati po diagnostičnih smernicah za esencialno trombocitemijo in v nejasnih primerih redno ponovno ocenjevati diagnozo, pri čemer se je potrebno osredotočiti na razlikovanje med dedno ali sekundarno trombocitozo, kar lahko vključuje genetsko analizo in biopsijo kostnega mozga.

Pri pediatričnih bolnikih z velikim tveganjem je običajno potrebno razmisliti o citoreduktivnem zdravljenju.

Zdravljenje z anagrelidom smemo začeti samo, kadar bolnik kaže znake napredovanja bolezni ali ima trombozo. Po začetku zdravljenja je potrebno redno spremljati koristi in tveganja zdravljenja z anagrelidom in v rednih presledkih vrednotiti potrebo po zdravljenju.

Ciljne vrednosti trombocitov določi lečeči zdravnik za vsakega bolnika posebej.

O prekinitvi zdravljenja je pri pediatričnih bolnikih potrebno razmisliti, če po približno 3 mesecih ni zadovoljivega odziva 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 podati.

Način uporabe
Za peroralno uporabo. Kapsule je treba pogoltniti cele. Ne sme se jih drobiti 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 z anagrelidom je potrebno ovrednotiti morebitna tveganja in koristi zdravljenja pri bolnikih z blago okvaro delovanja jeter. Uporaba ni priporočljiva pri bolnikih s povišanimi ravnmi transaminaz (> 5-krat višja od zgornje meje normalne vrednosti) (glejte poglavji 4.2 in 4.3).

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

Tveganje za pojav trombotičnih dogodkov
Zaradi nevarnosti nenadnega povečanja števila trombocitov, ki lahko privede do potencialno smrtnih trombotičnih zapletov, kot je možganska kap, se je nenadni prekinitvi zdravljenja potrebno izogibati. Bolnikom je potrebno svetovati, kako prepoznati zgodnje znake in simptome, ki kažejo na trombotične zaplete, kot je možganska kap, in naj, v primeru pojava simptomov, poiščejo zdravniško pomoč.

Prekinitev zdravljenja
V primeru prekinitve jemanja ali prenehanja zdravljenja je hitrost ponovnega dviga števila trombocitov spremenljiva, vendar bo število trombocitov začelo naraščati v 4 dneh po prenehanju zdravljenja z anagrelidom, po 10 do 14 dneh pa se bo vrnilo na raven pred zdravljenjem, lahko pa se zviša celo nad izhodiščne vrednosti. Zato je število trombocitov potrebno redno spremljati (glejte poglavje 4.2).

Spremljanje
Zdravljenje zahteva natančen klinični nadzor 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 (serumskega kreatinina in sečnine) 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 je za vse bolnike priporočljiv kardiovaskularni pregled, ki vključuje izhodiščni EKG posnetek in ehokardiografijo. Pri vseh bolnikih je potrebno med zdravljenjem redno spremljati (npr. z EKG ali ehokardiografijo) znake kardiovaskularnih učinkov, zaradi katerih bi bila morda potrebna nadaljnja kardiovaskularna preiskava in pregled. Hipokaliemijo ali hipomagnezemijo je potrebno odpraviti pred začetkom zdravljenja z anagrelidom in koncentracije med zdravljenjem spremljati v rednih intervalih.

Anagrelid je zaviralec ciklične AMP fosfodiesteraze III in zaradi pozitivnih inotropnih in kronotropnih učinkov ga moramo previdno uporabljati pri bolnikih vseh 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. Pri bolnikih je potrebno pred začetkom zdravljenja in tudi med zdravljenjem z anagrelidom oceniti znake in simptome osnovne kardiopulmonalne bolezni.

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

Podobno kot pri odrasli populaciji je potrebno 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, ocenjevanje relevantnih označevalcev bolezni in biopsija kostnega mozga.

Vse nenormalnosti je potrebno nemudoma ovrednotiti in izvesti ustrezne ukrepe, ki lahko vključujejo tudi zmanjšanje odmerka, prekinitev ali ukinitev 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).

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

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 teoretično lahko neugodno vplivajo na očistek anagrelida.

Induktorji CYP1A2
- Induktorji CYP1A2 (npr. omeprazol) lahko zmanjšajo izpostavljenost anagrelidu (glejte poglavje 5.2). Vpliva na profil varnosti in učinkovitosti anagrelida niso dokazali. Zato je pri bolnikih, ki sočasno jemljejo induktorje CYP1A2, priporočljivo klinično in biološko spremljanje. Po potrebi bi lahko prilagodili odmerek anagrelida.

Učinki anagrelida na druge učinkovine
- Anagrelid izkazuje nekatere zaviralne lastnosti za CYP1A2, kar lahko teoretično predstavlja možnost za medsebojno delovanje z drugimi sočasno uporabljenimi zdravili, katerih očistek poteka po istem mehanizmu, 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 funkcijo trombocitov, npr. acetilsalicilne kisline.
- Klinična študija medsebojnega delovanja, izvedena na zdravih osebah, je pokazala, da lahko sočasno dajanje ponavljajočih se 1 mg odmerkov anagrelida in 75 mg odmerkov acetilsalicilne kisline enkrat dnevno 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 hudih krvavitev. Zato je pri bolnikih z ET pred začetkom zdravljenja potrebno ovrednotiti 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, vendar ne spremeni bistveno sistemske izpostavljenosti.
- Učinki hrane na biološko uporabnost niso klinično relevantni 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
O uporabi anagrelida pri nosečnicah ni zadostnih podatkov. Študije na živalih so pokazale škodljiv vpliv na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3). Možno tveganje za ljudi ni znano. Zato uporaba zdravila Anagrelid Sandoz med nosečnostjo ni priporočljiva.

V primeru uporabe anagrelida med nosečnostjo ali če bolnica v času uporabe zdravila zanosi, je potrebno 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 novorojenčka/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 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 prejemali anagrelid v povprečnem odmerku približno 2 mg dnevno. V teh študijah je 22 bolnikov anagrelid prejemalo do 4 leta.

V zadnji študiji so glede varnosti ocenjevali 3660 bolnikov, ki so prejemali anagrelid v povprečnem odmerku približno 2 mg dnevno. V tej študiji je 34 bolnikov anagrelid prejemalo 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 slabost (navzea) sta se pojavila pri približno 6 % bolnikov in driska pri 5 % bolnikov. Ti neželeni učinki zdravila so pričakovani glede na farmakologijo anagrelida (zaviranje PDE III). Postopna titracija odmerka lahko pomaga ublažiti te učinke (glejte poglavje 4.2).

Seznam neželenih učinkov v obliki preglednice
Neželeni učinki zdravila, opisani v kliničnih študijah, študijah varnosti v obdobju trženja zdravila in spontanih poročilih, so predstavljeni v spodnji preglednici. Navedeni so po organskih sistemih z

naslednjimi opisi pogostnosti: zelo pogosti (≥ 1/10); pogosti (≥ 1/100 do < 1/10); občasni (≥ 1/1.000 do < 1/100); redki (≥ 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 podatkovna baza glede na organski sistem	Pogostnost neželenih učinkov zdravila				
	Zelo pogosti	*Pogosti*	*Občasni*	*Redki*	*Neznana*
Bolezni krvi in limfatičnega sistema		anemija	pancitopenija, trombocitopenija, ekhimoza, krvavitev		
Presnovne in prehranske motnje		zastajanje tekočine	edem, izguba telesne mase	pridobivanje telesne mase	
Bolezni živčevja	glavobol	omotica	depresija, izguba spomina, zmedenost, nespečnost, parestezija, hipestezija, živčnost, suha usta	migrenski glavobol, disartrija, somnolenca, nenormalna koordinacija	možganska kap*
Očesne bolezni				diplopija, nenormalen vid	
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta				tinitus	
Srčne bolezni		tahikardija, palpitacije	ventrikularna tahikardija, kongestivno srčno popuščanje, atrijska fibrilacija, supraventrikularna tahikardija, aritmija, hipertenzija, sinkopa	miokardni infarkt, kardiomiopatija, kardiomegalija, perikardni izliv, angina pektoris, posturalna hipotenzija, vazodilatacija, Prinzmetalova angina	torsade de pointes
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora			pljučnica, plevralni izliv, dispneja, epistaksa, pljučna hipertenzija	pljučni infiltrati	intersticijska bolezen pljuč vključno s pnevmonitisom in alergijskim alveolitisom
Bolezni prebavil		driska, bruhanje, bolečine v trebuhu,	gastrointestinalna krvavitev, vnetje trebušne slinavke, anoreksija,	kolitis, gastritis, krvavitev dlesni	

		slabost (navzea), vetrovi	prebavne motnje, zaprtje, gastrointestinalne motnje		
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov			zvišane vrednosti jetrnih encimov		hepatitis
Bolezni kože in podkožja		izpuščaj	alopecija, pruritus, razbarvanje kože	suha koža	
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva			artralgija, mialgija, bolečine v hrbtu		
Bolezni sečil			impotenca	ledvična odpoved, nokturija	tubulointersticijski nefritis
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije		utrujenost	bolečina v prsnem košu, zvišana telesna temperatura, mrzlica, slabo počutje, šibkost	gripi podoben sindrom, bolečina, astenija	
Preiskave				zvišane vrednosti kreatinina v krvi	

* možganska kap (glejte poglavje 4.4 Tveganje za pojav trombotičnih dogodkov)

Pediatrična populacija
48 bolnikov, starih 6-17 let (19 otrok in 29 mladostnikov), je prejemalo 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 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. Poročani simptomi prevelikega odmerjanja vključujejo sinusno tahikardijo in bruhanje, ki pa jih odpravimo s konzervativnim zdravljenjem.

Anagrelid je pri večjih odmerkih od priporočenih povzročil padec krvnega tlaka z občasnimi primeri hipotenzije. Enkraten 5 mg odmerek anagrelida lahko povzroči padec krvnega tlaka, ki ga po navadi spremlja omotica.

Specifičnega antidota za anagrelid ne poznamo. V primeru prevelikega odmerjanja je potrebno natančno klinično spremljanje bolnika; to vključuje spremljanje števila trombocitov zaradi trombocitopenije. Odmerek je potrebno 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
Natančen 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 zmanjšanega 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 zmanjševanje koncentracije trombocitov so ovrednotili v štirih odprtih, nekontroliranih 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 % zmanjšanje od prvotne vrednosti in vzdrževanje zmanjšanega števila trombocitov vsaj štiri tedne. V študijah 700-012, 700-014, 700-999 in študiji 13970-301 so za dosego popolnega učinka 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 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 prejemali anagrelida ali ki so pred študijo prejemali anagrelid do 5 let) 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. V prejšnjih odprtih študijah so pri 7 otrocih in 9 mladostnikih, 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 se je močno spreminjal, vendar gledano v celoti podatki kažejo, da bi lahko mladostniki prejemali podobne začetne in vzdrževalne odmerke kot odrasli in da bi bil manjši začetni odmerek, 0,5 mg/dan, primernejši za otroke, starejše od 6 let (glejte poglavja 4.2, 4.4, 4.8, 5.2). Pri vseh pediatričnih bolnikih je potrebna skrbna titracija dnevnega odmerka, specifičnega za posameznega bolnika.
Referenčno zdravilo, ki vsebuje anagrelid, je pridobilo dovoljenje za promet v "izjemnih okoliščinah". To pomeni, da zaradi redkosti bolezni ni bilo mogoče pridobiti vseh podatkov o zdravilu.

Evropska agencija za zdravila bo vsako leto ponovno pregledala vse nove podatke o tem zdravilu. Če bo potrebno, bo posodobljen tudi povzetek glavnih značilnosti zdravila.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija
Po peroralni uporabi anagrelida pri človeku se ga iz prebavnega trakta absorbira vsaj 70 %. Pri osebah, ki so zdravilo vzele na tešče, plazemska koncentracija doseže najvišjo vrednost 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 presnavlja predvsem s CYP1A2, pri čemer nastane 3-hidroksi anagrelid, ki ga CYP1A2 še nadalje presnovi v neaktivni presnovek 2-amino-5, 6-dikloro-3, 4-dihidrokinazolin.

Na 20 zdravih odraslih preiskovancih so proučevali učinek induktorja CYP1A2 omeprazol pri večkratnem odmerjanju 40 mg enkrat na dan na farmakokinetiko anagrelida. Rezultati so pokazali, da se je pri sočasni uporabi 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 prenovek 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 kopičenja anagrelida v plazmi. Manj kot 1 % se ga izloči z urinom v obliki

anagrelida. V povprečju se v obliki 2-amino-5,6-dikloro-3, 4-dihidrokinazolina izloči z urinom približno 18-35 % odmerka.

Dodatno ti rezultati ne kažejo znakov avtoindukcije očistka anagrelida.

Linearnost
Sorazmernost odmerku je bila ugotovljena 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 bolnikov na tešče 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} angrelida za 36 % in 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 odmerkih
Pri ponavljajočem peroralnem dajanju anagrelida pri psih pri odmerku 1 mg/kg/dan ali več so opazili subendokardialne krvavitve in fokalno miokardialno nekrozo tako pri samcih kot pri samicah, pri čemer so bili samci občutljivejši. Pri odmerku, pri katerem niso opazili učinka (NOEL - *no observed effect level*) pri samcih psov (0,3 mg/kg/dan), so bile vrednosti AUC za anagrelid 0,1-krat večje, vrednosti AUC za presnovek BCH24426 0,1-krat večje in vrednosti AUC za presnovek RL603 1,6-krat večje kot pri ljudeh, ki so prejemali odmerek angrelida 2 mg/dan peroralno.

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 predugnezditvenih in pougnezditvenih izgub in zmanjšanje povprečnega števila živih zarodkov. Pri odmerku NOEL - odmerku, pri katerem niso opazili 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 prejemali odmerek anagrelida 2 mg/dan peroralno.

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 NOEL - odmerku, pri katerem niso opazili 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 za presnovek RL603 2- krat večje kot pri ljudeh, ki so prejemali odmerek anagrelida 2 mg/dan peroralno.

Anagrelid je v odmerkih ≥ 60 mg/kg podaljšal kotitev pri podganji samici in zvečal smrtnost pri plodu. Pri odmerku NOEL - odmerku, pri katerem niso opazili učinka (30 mg/kg/dan), so bile vrednosti AUC 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 prejemali odmerek anagrelida 2 mg/dan peroralno.

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 pripisovali prekomernemu farmakološkemu učinku. Poleg tega je bil pojav nadledvičnega feokromocitoma 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 vrednosti AUC pri ljudeh pri odmerjanju 1 mg dvakrat dnevno. Adenokarcinom maternice 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 vrednosti AUC pri ljudeh po odmerjanju 1 mg dvakrat dnevno.

6 FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Vsebina kapsule
povidon K-30 (E1201)
laktoza, brezvodna
laktoza monohidrat
mikrokristalna celuloza (E460)
krospovidon tip A (E1202)
magnezijev stearat

Ovojnica kapsule
želatina (E441)
titanov dioksid (E171)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

4 leta

Porabite v 100 dneh po prvem odprtju. Plastenko shranjujte tesno zaprto in shranjujte na suhem mestu za zagotovitev zaščite pred vlago.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

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

Za pogoje shranjevanja po prvem odprtju zdravila glejte poglavje 6.3.

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 100 kapsul.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

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

7 IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Sandoz farmacevtska družba d.d., Verovškova 57, 1000 Ljubljana, Slovenija

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

H/18/02455/001

9 DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 26.04.2018
Datum zadnjega podaljšanja: 24.04.2023

10 DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

05.10.2022