

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Anagrelid STADA 0,5 mg tvrde kapsule

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna tvrda kapsula sadrži 0,5 mg anagrelida (u obliku anagrelidklorid hidrata)

Pomoćne tvari s poznatim učinkom:

Jedna tvrda kapsula sadrži laktozu hidrat (28,0 mg) i laktozu (32,9 mg).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tvrda kapsula.

Tvrda kapsula (veličine 4, 14,3 x 5,3 mm) s neprozirnim bijelim tijelom i kapičom. Kapsula je napunjena bijelim do gotovo bijelim praškom.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Anagrelid je indiciran za smanjenje povećanog broja trombocita u rizičnih bolesnika s esencijalnom trombocitemijom (ET) koji ne podnose dobro trenutno primjenjivanu terapiju ili kojima se primjenjivanom terapijom povećani broj trombocita nije smanjio na prihvatljivu razinu.

Rizični bolesnik

Rizičnog bolesnika s esencijalnom trombocitemijom određuje jedno ili više od sljedećih obilježja:

- dob iznad 60 godina ili
- broj trombocita $> 1000 \times 10^9/l$ ili
- trombohemoragijski događaji u anamnezi.

4.2 Doziranje i način primjene

Liječenje anagrelidom treba započeti kliničar s iskustvom u liječenju esencijalne trombocitemije.

Doziranje

Preporučena početna doza anagrelida je 1 mg/dan, a treba je primjenjivati peroralno podijeljeno u dvije odvojene doze (0.5 mg/dozi).

Početnu dozu treba uzimati najmanje tjedan dana. Nakon jednog tjedna doza se može titrirati u svakog bolesnika pojedinačno, kako bi se postigla najniža učinkovita doza koja je potrebna da se broj trombocita smanji i/ili održi ispod $600 \times 10^9/l$, a idealno na razinama između $150 \times 10^9/l$ i $400 \times 10^9/l$. Povećanje doze ne smije prelaziti više od 0.5 mg/dan u bilo kojem tjednu, a preporučena najviša jednokratna doza ne smije prelaziti 2,5 mg (vidjeti dio 4.9). Tijekom kliničkog razvoja primjenjivane su doze od 10 mg/dan.

Učinke liječenja anagrelidom treba redovito nadzirati (vidjeti dio 4.4). Ako je početna doza > 1 mg/dan, broj trombocita treba kontrolirati svaka dva dana u prvom tjednu liječenja te poslije toga

barem jedanput tjedno, sve dok se ne dosegne stabilna doza održavanja. Obično se pad broja trombocita opaža unutar 14 do 21 dan od početka liječenja i u većine bolesnika odgovarajući terapijski odgovor bit će primijećen i održan pri dozi od 1 do 3 mg/dan (za više podataka o kliničkim učincima vidjeti dio 5.1).

Stariji bolesnici

Farmakokinetičke razlike opažene između starijih i mladih bolesnika s ET (vidjeti dio 5.2) ne nalažu primjenu različitog početnog režima ili različitog postupka pri titraciji doze kako bi se postigao režim anagrelida najbolji za pojedinog bolesnika.

Tijekom kliničkog razvoja približno je 50% bolesnika liječenih anagrelidom bilo starije od 60 godina i za te bolesnike nije bilo potrebno mijenjati dozu zbog njihove dobi. Međutim, kao što se i očekivalo, incidencija ozbiljnih štetnih događaja u bolesnika te dobne skupine bila je dvostruko veća (uglavnom sa srcem).

Oštećenje funkcije bubrega

Za ovu populaciju bolesnika postoje ograničeni farmakokinetički podaci. U bolesnika s oštećenom funkcijom bubrega potrebno je prije početka liječenja procijeniti moguće rizike i koristi od terapije anagrelidom (vidjeti dio 4.3).

Oštećenje funkcije jetre

Za ovu populaciju bolesnika postoje ograničeni farmakokinetički podaci. Međutim, budući da jetreni metabolizam predstavlja glavni put klirensa anagrelida, može se očekivati da jetrena funkcija utječe na taj proces. Stoga se preporučuje da se bolesnike s umjerenim ili teškim oštećenjem funkcije jetre ne liječi anagrelidom. Moguće rizike i koristi terapije anagrelidom u bolesnika s blagim oštećenjem jetrene funkcije treba procijeniti prije početka liječenja (vidjeti dijelove 4.3 i 4.4).

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost anagrelida u djece nisu ustanovljene. U djece i adolescenata iskustva su vrlo ograničena; u toj skupini bolesnika anagrelid treba primjenjivati s oprezom. U nedostatku smjernica namijenjenih posebno pedijatrijskoj populaciji, za postavljanje dijagnoze esencijalne trombocitemije u pedijatrijskoj populaciji smatraju se primjenjivima dijagnostički kriteriji Svjetske zdravstvene organizacije za odrasle. Treba se pažljivo pridržavati dijagnostičkih smjernica za esencijalnu trombocitemiju, a u slučaju nesigurnosti, dijagnozu ponovno periodički procjenjivati, uz posebno nastojanje da se esencijalna trombocitemija razluči od hereditarne ili sekundarne trombocitoze, što može uključiti genetsku analizu i biopsiju koštane srži.

U visokorizičnih pedijatrijskih bolesnika obično se razmatra provedba citoredukcijske terapije.

Liječenje anagrelidom smije se započeti samo kada bolesnik pokazuje znakove napredovanja bolesti ili boluje od tromboze. Ako se liječenje započne, koristi i rizike liječenja anagrelidom mora se redovito nadzirati, a potrebu za nastavkom liječenja periodički procjenjivati.

Ciljne vrijednosti broja trombocita određuje nadležni liječnik za svakog bolesnika pojedinačno.

Prestanak liječenja treba razmotriti u pedijatrijskih bolesnika koji ne postignu zadovoljavajući odgovor na terapiju nakon otprilike 3 mjeseca.

Trenutno dostupni podaci opisani su u dijelovima 4.4, 4.8, 5.1 i 5.2, ali nije moguće dati preporuku o doziranju.

Način primjene

Za peroralnu primjenu. Kapsule se moraju progutati cijele. Nemojte ih drobiti ili otapati njihov sadržaj u tekućini.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na anagrelid ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

Bolesnici s umjerenim ili teškim oštećenjem funkcije jetre.

Bolesnici s umjerenim ili teškim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina < 50 ml/min).

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Oštećenje funkcije jetre

Moguće rizike i koristi terapije anagrelidom u bolesnika s blagim oštećenjem funkcije jetre treba procijeniti prije početka liječenja. Liječenje se ne preporučuje u bolesnika s povišenim transaminazama (> 5 puta iznad gornje granice normalnih vrijednosti) (vidjeti dijelove 4.2 i 4.3).

Oštećenje funkcije bubrega

Moguće rizike i koristi terapije anagrelidom u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega treba procijeniti prije početka liječenja (vidjeti dijelove 4.2 i 4.3).

Nadzor

Terapija zahtijeva strogi klinički nadzor bolesnika, što uključuje kompletnu krvnu sliku (vrijednosti hemoglobina i broja leukocita te trombocita), procjenu funkcije jetre (ALT i AST), funkcije bubrega (kreatinin u serumu i urea) i elektrolite (kalij, magnezij i kalcij).

Trombociti

Broj trombocita će se povećati unutar 4 dana nakon prestanka liječenja anagrelidom i vratit će se na razine prije liječenja unutar 10 do 14 dana, s tim da se mogu vratiti na razine iznad početne vrijednosti. Stoga treba često pratiti trombocite.

Kardiovaskularni učinci

Prijavljene su ozbiljne kardiovaskularne nuspojave uključujući slučajeve torsade de pointes, ventrikularne tahikardije, kardiomiopatije, kardiomegalije i kongestivnog zatajenja srca (vidjeti dio 4.8).

Potreban je oprez kad se anagrelid primjenjuje u bolesnika s poznatim čimbenicima rizika za produljenje QT intervala, kao što je kongenitalni sindrom dugog QT intervala, stečeno produljenje QTc intervala u anamnezi, lijekovi koji mogu produljiti QTc interval i hipokalemija.

Potreban je oprez i u populacija koje mogu imati više maksimalne koncentracije (C_{max}) anagrelida ili njegovog djelatnog metabolita u plazmi, 3-hidroksianagrelida, npr. oštećenje funkcije jetre ili primjena s inhibitorima CYP1A2 (vidjeti dio 4.5).

Savjetuje se pažljivo pratiti učinak na QTc interval.

Za sve bolesnike preporučuje se kardiovaskularni pregled, uključujući početni EKG i ehokardiografiju, prije započinjanja terapije anagrelidom. Sve bolesnike treba redovito pratiti za vrijeme liječenja (npr. EKG ili ehokardiografija) zbog dokaza o kardiovaskularnim učincima koji mogu zahtijevati daljnje kardiovaskularne preglede i pretrage. Hipokalemija ili hipomagnezemija moraju biti korigirane prije primjene anagrelida i mora ih se povremeno nadzirati tijekom terapije.

Anagrelid je inhibitor cikličke AMP fosfodiesteraze III pa ga zbog njegovih pozitivnih inotropnih i kronotropnih učinaka treba primjenjivati s oprezom u bolesnika bilo koje dobi s potvrdom ili sumnjom na srčanu bolest. Štoviše, ozbiljne kardiovaskularne nuspojave nastale su i u bolesnika bez sumnje na srčanu bolest te s normalnim nalazom na kardiovaskularnom pregledu prije liječenja.

Anagrelid se smije primjenjivati samo ako su moguće koristi terapije veće od mogućih rizika.

Plućna hipertenzija

U bolesnika liječenih anagrelidom zabilježeni su slučajevi plućne hipertenzije. Prije početka te tijekom terapije anagrelidom, potrebno je procijeniti imaju li bolesnici znakove i simptome osnovne kardiopulmonalne bolesti.

Pedijatrijska populacija

Dostupni su vrlo ograničeni podaci o primjeni anagrelida u pedijatrijskoj populaciji pa se u toj skupini bolesnika anagrelid treba primjenjivati s oprezom (vidjeti dijelove 4.2, 4.8, 5.1 i 5.2).

Kao i u slučaju odrasle populacije, potrebno je prije liječenja napraviti kompletnu krvnu sliku i procjenu funkcije srca, jetre i bubrega, a zatim provoditi te pretrage redovito tijekom liječenja. Bolest može napredovati u mijelofibrozu ili AML. Iako brzina tog napredovanja nije poznata, budući da je u djece tijekom bolesti dulji, za njih može postojati veći rizik od zloćudne transformacije u odnosu na odrasle. Djecu treba redovito nadzirati zbog napredovanja bolesti prema standardima kliničke prakse, kao što su liječnički pregled, procjena relevantnih biljega bolesti i biopsija koštane srži.

Svaki poremećaj normalnih vrijednosti treba smjesta procijeniti i poduzeti odgovarajuće mjere, što može uključiti i snižavanje doze, privremenu obustavu ili prekid liječenja.

Klinički važne interakcije

Anagrelid je inhibitor cikličke AMP fosfodiesteraze III (PDE III). Ne preporučuje se istovremena primjena anagrelida s drugim inhibitorima PDE III kao što su milrinon, amrinon, enoksimon, olprinon i cilostazol.

Istovremena primjena anagrelida i acetilsalicilne kiseline povezana je s velikim hemoragijskim događajima (vidjeti dio 4.5).

Pomoćne tvari

Anagrelid STADA sadrži laktozu. Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, potpunim nedostatkom laktaze ili malapsorpcijom glukoze i galaktoze ne bi smjeli uzimati ovaj lijek.

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po tvrdoj kapsuli, tj. zanemarive količine natrija.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Provedena su ograničena farmakokinetička i/ili farmakodinamička ispitivanja koja su istraživala moguće interakcije anagrelida i drugih lijekova.

Učinci drugih djelatnih tvari na anagrelid

- *In vivo* ispitivanja interakcija u ljudi dokazala su da digoksin i varfarin ne utječu na farmakokinetička svojstva anagrelida.

Inhibitori CYP1A2

- Anagrelid se prvenstveno metabolizira putem CYP1A2. Poznato je da CYP1A2 inhibira nekoliko lijekova, uključujući fluvoksamin i enoksacin, i takvi bi lijekovi u teoriji mogli štetno utjecati na klirens anagrelida.

Induktori CYP1A2

- Induktori CYP1A2 (kao što je omeprazol) mogu smanjiti izloženost anagrelidu (vidjeti dio 5.2). Posljedice za profil sigurnosti i djelotvornosti anagrelida nisu ustanovljene. Stoga se preporučuje kliničko i biološko praćenje bolesnika koji istodobno uzimaju induktore CYP1A2. Moguća je prilagodba doze anagrelida, ako je potrebno.

Učinci anagrelida na druge djelatne tvari

- Anagrelid pokazuje određeno ograničeno inhibicijsko djelovanje na CYP1A2, što može predstavljati teorijsku mogućnost za interakciju s drugim istovremeno primijenjenim lijekovima jednagog mehanizma klirensa, npr. teofilin.

- Anagrelid je inhibitor PDE III. Primjena anagrelida može pojačati učinke lijekova sličnih svojstava kao što su inotropni lijekovi milrinon, enoksimon, amrinon, olprinon i cilostazol.
- *In vivo* ispitivanja interakcija u ljudi dokazala su da anagrelid ne utječe na farmakokinetička svojstva digoksina i varfarina.
- U dozama preporučenim za primjenu u liječenju esencijalne trombocitemije anagrelid može pojačati učinke drugih lijekova koji inhibiraju ili mijenjaju funkciju trombocita, npr. acetilsalicilna kiselina.
- Kliničko ispitivanje interakcija provedeno u zdravih ispitanika pokazalo je da istovremena ponovna primjena doze anagrelida 1 mg jedanput na dan i acetilsalicilne kiseline 75 mg jedanput na dan može povećati antiagregacijske učinke svake djelatne tvari u usporedbi s primjenom samo acetilsalicilne kiseline. U nekih bolesnika s esencijalnom trombocitemijom istovremeno liječenih acetilsalicilnom kiselinom i anagrelidom nastupila su velika krvarenja. Stoga treba, prije početka liječenja, procijeniti moguće rizike istovremene primjene anagrelida s acetilsalicilnom kiselinom a osobito u bolesnika s visokim rizikom od krvarenja.
- Anagrelid može prouzročiti crijevne tegobe u nekih bolesnika i oslabiti apsorpciju oralne hormonske kontracepcije.

Interakcije s hranom

- Hrana odgađa apsorpciju anagrelida, ali ne mijenja značajno sistemsku izloženost.
- Učinci hrane na bioraspoloživost ne smatraju se klinički važnima za primjenu anagrelida.

Pedijatrijska populacija

Ispitivanja interakcija provedena su samo u odraslih.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene reproduktivne dobi

Žene reproduktivne dobi moraju primjenjivati odgovarajuće metode sprječavanja trudnoće tijekom liječenja anagrelidom.

Trudnoća

Nema odgovarajućih podataka o primjeni anagrelida u trudnica. Ispitivanja na životinjama pokazala su reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3). Mogući rizik za ljude nije poznat. Stoga se primjena anagrelida ne preporučuje tijekom trudnoće.

Ako se anagrelid primjenjuje u trudnoći ili ako bolesnica zatrudni tijekom primjene ovog lijeka, treba je upozoriti na mogući rizik za fetus.

Dojenje

Nije poznato izlučuju li se anagrelid/metaboliti u majčino mlijeko. Dostupni podaci u životinja pokazuju da se anagrelid/metaboliti izlučuju u mlijeko. Ne može se isključiti rizik za novorođenče/dojenče. Dojenje treba prekinuti za vrijeme liječenja anagrelidom.

Plodnost

Nema dostupnih podataka o utjecaju anagrelida na plodnost u ljudi. U mužjaka štakora nije bilo učinka anagrelida na plodnost ili reproduktivnu sposobnost. U ženki štakora, primjenom doza izvan terapijskog raspona, anagrelid je prekinuo implantaciju (vidjeti dio 5.3).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

U kliničkim ispitivanjima često je prijavljivana omaglica. U slučaju da osjete omaglicu, bolesnicima se savjetuje da ne voze ili ne upravljaju strojevima dok uzimaju anagrelid.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Sigurnost primjene anagrelida ispitivana je u 4 otvorena klinička ispitivanja. U 3 ispitivanja sigurnost je procjenjivana u 942 bolesnika koji su primali anagrelid u prosječnoj dozi od približno 2 mg/dan. U ovim ispitivanjima 22 bolesnika primala su anagrelid do 4 godine.

U kasnijem ispitivanju, sigurnost je procjenjivana u 3660 bolesnika koji su primali anagrelid u prosječnoj dozi od približno 2 mg/dan. U ovom ispitivanju 34 bolesnika primalo je anagrelid do 5 godina.

Najčešće prijavljene nuspojave povezane s anagrelidom bile su: glavobolja zabilježena u otprilike 14% ispitanika, palpitacije zabilježene u otprilike 9%, zadržavanje tekućine i mučnina, obje nuspojave javile su se u približno 6% ispitanika i proljev koji se javio u 5% ispitanika. Te su nuspojave očekivane s obzirom na farmakologiju anagrelida (inhibicija PDE III). Postupna titracija doze može pridonijeti smanjenju tih učinaka (vidjeti dio 4.2).

Tablični popis nuspojava

Nuspojave koje su se pojavile u kliničkim ispitivanjima, sigurnosnim ispitivanjima poslije odobrenja i u spontanijem prijavama, navedene su u tablici ispod. Unutar klasifikacije organskih sustava nuspojave su navedene prema sljedećim naslovima: vrlo često ($\geq 1/10$); često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$); manje često ($\geq 1/1\ 000$ i $< 1/100$); rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1\ 000$); vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$), nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka). Unutar svake skupine učestalosti nuspojave su prikazane u padajućem nizu prema ozbiljnosti.

MedDRA – klasifikacija organskih sustava	Učestalosti nuspojava				
	<i>Vrlo često</i>	<i>Često</i>	<i>Manje često</i>	<i>Rijetko</i>	<i>Nepoznato</i>
<i>Poremećaji krvi i limfnog sustava</i>		Anemija	Pancitopenija Trombocitopenija Hemoragija Ekhimoza		
<i>Poremećaji metabolizma i prehrane</i>		Zadržavanje tekućine	Edem Gubitak težine	Porast težine	
<i>Poremećaji živčanog sustava</i>	Glavobolja	Omaglica	Depresija Amnezija Konfuzija Nesanica Parestezija Hipoestezija Nervoza Suha usta	Migrena Dizartrijska Somnolencija Poremećaj koordinacije	
<i>Poremećaji oka</i>				Diplopija Smetnje vida	
<i>Poremećaji uha i labirinta</i>				Tinitus	

<i>Srčani poremećaji</i>		Tahikardija Palpitacije	Ventrikularna tahikardija Kongestivno zatajenje srca Atrijska fibrilacija Supraventrikularna tahikardija Aritmija Hipertenzija Sinkopa	Infarkt miokarda Kardiomiopatija Kardiomegalija Perikardijalni izljev Angina pektoris Posturalna hipotenzija Vazodilatacija Prinzmetalova angina	Torsade de pointes
<i>Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprjsja</i>			Plućna hipertenzija Pneumonija Pleuralni izljev Dispneja Epistaksa	Plućni infiltrati	Intersticijska bolest pluća, uključujući pneumonitis i alergijski alveolitis
MedDRA – klasifikacija organskih sustava	Učestalosti nuspojava				
	<i>Vrlo često</i>	<i>Često</i>	<i>Manje često</i>	<i>Rijetko</i>	<i>Nepoznato</i>
<i>Poremećaji probavnog sustava</i>		Proljevanje Povraćanje Abdominalna bol Mučnina Flatulencija	Gastrointestinalna hemoragija Pankreatitis Anoreksija Dispepsija Konstipacija Gastrointestinalni poremećaj	Kolitis Gastritis Krvarenje desni	
<i>Poremećaji jetre i žuči</i>			Povećani jetreni enzimi		Hepatitis
<i>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</i>		Osip	Alopecija Svrbež Promjena boje kože	Suha koža	
<i>Poremećaji mišićnokoštanog sustava i vezivnog tkiva</i>			Artralgijska Mialgijska Bol u leđima		
<i>Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava</i>			Impotencija	Zatajenje bubrega Nokturija	Tubulointersticijski nefritis
<i>Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene</i>		Umor	Bol u prsnoj koži Vrućica Zimica Malaksalost Slabost	Sindrom sličan gripi Bol Astenija	
<i>Pretrage</i>				Povišeni kreatinin u krvi	

Pedijatrijska populacija

U kliničkim ispitivanjima ili u okviru registra oboljelih, anagrelid je primalo 48 bolesnika u dobi od 6 do 17 godina (19 djece i 29 adolescenata) u trajanju do 6.5 godina (vidjeti dio 5.1).

Većina opaženih nuspojava već se nalazila na popisu nuspojava u Sažetku opisa svojstava lijeka.

Međutim, kako su podaci o sigurnosti ograničeni, nije moguća pouzdana usporedba između odraslih i pedijatrijskih bolesnika (vidjeti dio 4.4).

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V**.

4.9 Predoziranje

Nakon stavljanja lijeka u promet zabilježeni su slučajevi namjernog predoziranja anagrelidom. Prijavljeni simptomi uključuju sinusnu tahikardiju i povraćanje. Simptomi su se povukli uz konzervativno liječenje.

Pokazalo se da anagrelid u dozama višim od preporučenih snižava krvni tlak uz povremene pojave hipotenzije. Jedna doza od 5 mg anagrelida može dovesti do pada krvnog tlaka obično popraćenog omaglicom.

Specifični antidot za anagrelid nije ustanovljen. U slučaju predoziranja, potreban je strogi klinički nadzor bolesnika; to uključuje praćenje broja trombocita zbog trombocitopenije. Dozu treba smanjiti ili obustaviti, kako je odgovarajuće, sve dok se broj trombocita ne vrati u raspon normalnih vrijednosti.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Drugi antineoplastični lijekovi, ATK oznaka: L01XX35.

Mehanizam djelovanja

Točan mehanizam kojim anagrelid smanjuje broj trombocita u krvi nije poznat. U ispitivanjima provedenim na staničnim kulturama, anagrelid je potisnuo ekspresiju čimbenika transkripcije, uključujući GATA-1 i FOG-1 koji su potrebni za megakariocitopoezu, što konačno dovodi do smanjene proizvodnje trombocita.

Ispitivanjem ljudske megakariocitopoeze *in vitro* ustanovljeno je da su inhibicijska djelovanja anagrelida na stvaranje trombocita u čovjeka posredovana usporavanjem sazrijevanja megakariocita i smanjenjem njihove veličine i ploidnosti. Dokazi sličnih djelovanja *in vivo* opaženi su u biopsijama koštane srži liječenih bolesnika.

Anagrelid je inhibitor cikličke AMP fosfodiesteraze III.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Sigurnost i djelotvornost anagrelida kao sredstva za smanjenje broja trombocita procijenjene su u četiri otvorena nekontrolirana klinička ispitivanja (ispitivanja broj 700-012, 700-014, 700-999 i 13970-301) koja su uključila više od 4000 bolesnika s mijeloproliferativnim neoplazmama. U bolesnika s esencijalnom trombocitemijom potpuni odgovor definiran je kao smanjenje broja trombocita na $\leq 600 \times 10^9/l$ ili smanjenje $\geq 50\%$ u odnosu na početnu vrijednost te održavanje smanjenog broja tijekom još

najmanje 4 tjedna. U ispitivanjima 700-012, 700-014, 700-999 i ispitivanju 13970-301 vrijeme do potpunog odgovora bilo je u rasponu od 4 do 12 tjedana. Klinička korist u smislu trombohemoragijskih događaja nije bila uvjerljivo dokazana.

Učinci na brzinu otkucaja srca i QTc interval

Učinak dvije različite doze anagrelida (jednostruke doze od 0,5 mg i 2,5 mg) na brzinu otkucaja srca i QTc interval bio je procijenjen u dvostruko slijepom, randomiziranom, placebom i djelatnom tvari kontroliranom ukriženom ispitivanju u zdravih odraslih muškaraca i žena.

Povećanje brzine otkucaja srca povezano s dozom bilo je opaženo tijekom prvih 12 sati, s time da je najveće povećanje nastalo oko vremena najviše koncentracije. Najveća promjena srednje vrijednosti brzine otkucaja srca nastala je 2 sata nakon primjene i iznosila je +7,8 otkucaja u minuti kod doze od 0,5 mg, a +29,1 otkucaj u minuti kod doze od 2,5 mg.

Prolazno povećanje srednje vrijednosti QTc bilo je opaženo kod obje doze tijekom razdoblja povećavanja brzine otkucaja srca, a najveća promjena u srednjoj vrijednosti QTcF (Fridericijina korekcija) bila je +5,0 ms i nastala je 2 sata nakon doze od 0,5 mg te +10,0 ms i nastala je 1 sat nakon doze od 2,5 mg.

Pedijatrijska populacija

U otvorenom kliničkom ispitivanju provedenom u 8 djece i 10 adolescenata (uključujući bolesnike koji prethodno nisu bili liječeni anagrelidom ili koji su prije ispitivanja primali anagrelid do 5 godina), medijan broja trombocita smanjio se na kontrolirane razine nakon 12 tjedana liječenja. Prosječna dnevna doza bila je obično viša u adolescenata.

U ispitivanju na temelju registra pedijatrijskih bolesnika, uz liječenje anagrelidom medijan broja trombocita smanjio se od postavljanja dijagnoze i održao se do 18 mjeseci u 14 pedijatrijskih bolesnika s esencijalnom trombocitemijom (4 djeteta, 10 adolescenata). U prethodnim, otvorenim ispitivanjima, smanjenja medijana broja trombocita opažena su u 7 djece i 9 adolescenata liječenih između 3 mjeseca i 6.5 godina.

Prosječna ukupna dnevna doza anagrelida u svim ispitivanjima esencijalne trombocitemije u pedijatrijskih bolesnika bila je visoko promjenjiva, ali sveukupni podaci pokazuju da adolescenti mogu primiti početne doze i doze održavanja za odrasle, i da je za djecu stariju od 6 godina prikladnija niža početna doza od 0.5 mg na dan (vidjeti dijelove 4.2, 4.4, 4.8, 5.2). U svih pedijatrijskih bolesnika potrebna je pažljiva titracija doze na dnevnu dozu specifičnu za bolesnika.

Referentni lijek koji sadrži anagrelid odobren je u „iznimnim okolnostima“.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Nakon peroralne primjene anagrelida u čovjeka, najmanje 70% apsorbira se iz gastrointestinalnog trakta. U primjeni natašte, vršne vrijednosti u plazmi pojavljuju se u bolesnika otprilike 1 sat nakon primjene. Farmakokinetički podaci u zdravih ispitanika pokazali su da hrana smanjuje C_{max} anagrelida za 14%, ali povećava AUC za 20%. Hrana je snizila i C_{max} aktivnog metabolita 3-hidroksianagrelida za 29%, iako to nije imalo učinka na AUC.

Biotransformacija

Anagrelid se prvenstveno metabolizira putem CYP1A2 te nastaje 3-hidroksianagrelid koji se dalje metabolizira putem CYP1A2 do neaktivnog metabolita 2-amino-5,6-dikloro-3,4-dihidrokinazolina.

Djelovanje omeprazola, induktora CYP1A2, na farmakokinetiku anagrelida ispitano je na 20 zdravih odraslih ispitanika nakon više doza od 40 mg primijenjenih jednom dnevno. Rezultati su pokazali da

su $AUC_{(0-\infty)}$, $AUC_{(0-t)}$, i C_{max} anagrelida u prisutnosti omeprazola smanjeni za 27%, 26% odnosno 36%, a odgovarajuće vrijednosti za 3-hidroksianagrelid, metabolit anagrelida, za 13%, 14% odnosno 18%.

Eliminacija

Anagrelid ima kratki poluvijek u plazmi, približno 1.3 sata i kao što se i očekuje s obzirom na poluvijek, nema dokaza za akumulaciju anagrelida u plazmi. Manje od 1% otkrije se u mokraći kao anagrelid. Prosječna količina otkrivenog 2-amino-5,6-dikloro-3,4-dihidrokinazolina u mokraći čini približno 18-35% primijenjene doze.

Osim toga, ti rezultati ne daju dokaz o samoindukciji klirensa anagrelida.

Linearnost

Proporcionalnost dozi ustanovljena je u rasponu doze od 0,5 mg do 2 mg.

Pedijatrijska populacija

Farmakokinetički podaci za izloženost anagrelidu uzimanom natašte u djece i adolescenata (dobni raspon od 7 do 16 godina) s esencijalnom trombocitemijom pokazuju da su izloženost, C_{max} i AUC anagrelida normalizirani za dozu obično bili viši u djece/adolescenata nego u odraslih bolesnika. Također je postojala tendencija prema većoj izloženosti aktivnom metabolitu normaliziranom za dozu.

Stariji bolesnici

Farmakokinetički podaci za anagrelid uziman natašte u starijih bolesnika s esencijalnom trombocitemijom (dobni raspon od 65 do 75 godina) u usporedbi s odraslim bolesnicima natašte (dobni raspon od 22 do 50 godina) pokazuju da su za anagrelid vrijednosti C_{max} bile za 36% više i AUC za 61% više u starijih bolesnika, ali su za djelatni metabolit, 3-hidroksi anagrelid, vrijednosti C_{max} bile za 42% i AUC za 37% niže u starijih bolesnika. Te su razlike vjerojatno posljedica slabijeg predsistemskog metabolizma anagrelida u 3-hidroksianagrelid u starijih bolesnika.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Toksičnost ponovljene doze

Nakon ponovljene peroralne primjene anagrelida u pasa, subendokardijalna hemoragija i fokalna nekroza miokarda opažene su u mužjaka i ženki kod doza od 1 mg/kg na dan ili viših, s tim da su mužjaci bili osjetljiviji. Razina izloženosti pri kojoj nisu opaženi učinci (engl. *no-observed-effect level*, NOEL) za mužjake (0.3 mg/kg na dan) odgovara izloženosti 0.1; 0.1 i 1.6 puta većoj od AUC-a u ljudi za anagrelid u dozi od 2 mg na dan odnosno za metabolite BCH24426 i RL603.

Reproduktivna toksikologija

Plodnost

U mužjaka štakora, nađeno je da anagrelid u peroralnim dozama do 240 mg/kg na dan (> 1000 puta doza od 2 mg na dan, na temelju površine tijela) nema učinka na plodnost i reproduktivnu sposobnost. U ženki štakora, povećanje u gubicima prije i poslije implantacije te smanjenje prosječnog broja živih embrija opaženo je pri dozi od 30 mg/kg na dan. Kod tog učinka, vrijednost NOEL-a (10 mg/kg na dan) bila je 143, 12 i 11 puta veća od AUC-a u ljudi nakon primjene doze anagrelida od 2 mg na dan i metabolita BCH24426 i RL603.

Ispitivanja embriofetalnog razvoja

Maternalno toksične doze anagrelida bile su u štakora i kunića povezane s povećanom resorpcijom embrija i fetalnom smrtnošću.

U ispitivanjima prenatalnog i postnatalnog razvoja u ženki štakora, anagrelid u peroralnim dozama od ≥ 10 mg/kg prouzročio je produljenje trajanja gestacije koje nije bilo štetno. Pri NOEL dozi (3 mg/kg na dan), vrijednosti AUC-a za anagrelid i metabolite BCH24426 i RL603 bile su 14, 2 i 2 puta veće od AUC-a u ljudi nakon primjene peroralne doze anagrelida od 2 mg na dan.

Anagrelid u dozi ≥ 60 mg/kg produljio je trajanje okota u ženki i povećao smrtnost fetusa. Pri NOEL dozi (30 mg/kg na dan), vrijednosti AUC-a za anagrelid i metabolite BCH24426 i RL603 bile su 425, odnosno 31 i 13 puta veće od AUC-a u ljudi nakon primjene peroralne doze anagrelida od 2 mg na dan.

Mutageni i karcinogeni potencijal

Ispitivanja genotoksičnog potencijala anagrelida nisu pokazala mutagene ili klastogene učinke.

U dvogodišnjem ispitivanju kancerogenosti u štakora, opaženi su i neoplastični nalazi i oni koji nisu bili neoplastični, a povezuju se ili pripisuju pretjeranom farmakološkom učinku. Među njima je incidencija adrenalnog feokromocitoma u odnosu na kontrolne životinje bila povećana u mužjaka pri svim razinama doze (≥ 3 mg/kg na dan), a u ženki pri dozi od 10 mg/kg na dan ili višoj. Najniža doza u mužjaka (3 mg/kg na dan) odgovara izloženosti 37 puta većoj od AUC-a u ljudi nakon doze od 1 mg dvaput na dan. Adenokarcinomi uterusa epigenetskog podrijetla mogu se povezati s indukcijom enzima iz CYP1 obitelji. Opaženi su u ženki koje su primale 30 mg/kg na dan, što odgovara izloženosti 572 puta većoj od vrijednosti AUC-a u ljudi nakon doze od 1 mg dvaput na dan.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Sadržaj kapsule

laktoza hidrat
karmelozanatrij, umrežena
povidon (K29/32)
laktoza
celuloza, mikrokristalična
magnezijev stearat

Ovojnica kapsule

želatina
titanijev dioksid (E171)

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

3 godine

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Ne čuvati na temperaturi iznad 30°C.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti i vlage.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Bočice od polietilena visoke gustoće (HDPE) sa sigurnosnim zatvaračima za djecu od polipropilena (PP) i sredstvom za sušenje koje sadrže 42 ili 100 tvrdih kapsula.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Nema posebnih zahtjeva.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Stada d.o.o.
Hercegovačka 14
10 000 Zagreb
Hrvatska

8. BROJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

HR-H-594298749

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

08. studeni 2017./-

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

16. 12. 2021.