
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Anagrelide Glenmark, 0,5 mg, kapsułki twarde

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna kapsułka twarda zawiera anagrelidu chlorowodorek co odpowiada 0,5 mg anagrelidu (*Anagrelidum*).

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

Jedna kapsułka twarda zawiera laktozę jednowodną (50 mg) oraz laktozę bezwodną (37 mg), co odpowiada 85 mg całkowitej laktozy.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Biała żelatynowa kapsułka twarda, rozmiar 4 (14,4 mm), zawierająca biały lub prawie biały drobny proszek.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Anagrelide Glenmark jest wskazany do stosowania w celu zmniejszenia zwiększonej liczby płytek krwi u pacjentów zagrożonych z nadpłytkowością samoistną (NS), którzy nie tolerują bieżącego leczenia lub, u których zwiększona liczba płytek krwi nie zmniejsza się do zadowalających wartości podczas stosowania bieżącego leczenia.

Pacjent zagrożony z nadpłytkowością samoistną

Zagrożenie pacjenta z nadpłytkowością samoistną określa się na podstawie obecności jednego lub więcej z następujących czynników:

- wiek powyżej 60 lat lub
- liczba płytek krwi $> 1000 \times 10^9/l$ lub
- przebyte zdarzenia zakrzepowo-krwotoczne.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Terapię produktem leczniczym Anagrelide Glenmark powinien rozpocząć lekarz klinicysta z odpowiednim doświadczeniem w zakresie postępowania z nadpłytkowością samoistną.

Dawkowanie

Zalecana dawka początkowa anagrelidu wynosi 1 mg/dobę, należy ją podawać doustnie w dwóch dawkach podzielonych (0,5 mg/dawkę).

Dawkę początkową należy utrzymać przez co najmniej jeden tydzień. Po tygodniu dawkę można dostosować indywidualnie do pacjenta tak, aby osiągnąć najmniejszą skuteczną dawkę wymaganą do zmniejszenia i (lub) utrzymania liczby płytek krwi poniżej $600 \times 10^9/l$, najlepiej w zakresie od $150 \times 10^9/l$ do $400 \times 10^9/l$. Zwiększanie dawki nie może być większe niż o 0,5 mg na dobę w ciągu jednego tygodnia, a zalecana maksymalna dawka jednorazowa nie powinna przekraczać 2,5 mg (patrz punkt 4.9). W trakcie badań klinicznych stosowano dawki 10 mg/dobę.

Skuteczność leczenia anagrelidem musi być regularnie monitorowana (patrz punkt 4.4). Jeśli dawka początkowa jest większa niż 1 mg/dobę, należy oznaczać liczbę płytek krwi co dwa dni w trakcie pierwszego tygodnia leczenia, a następnie co najmniej raz w tygodniu, aż do osiągnięcia stałej dawki podtrzymującej.

Zwykle, zmniejszenie liczby płytek krwi obserwuje się w ciągu od 14 do 21 dni od rozpoczęcia leczenia, a u większości pacjentów właściwa odpowiedź terapeutyczna następuje i zostaje utrzymana podczas stosowania dawki od 1 do 3 mg/dobę (więcej informacji dotyczących działania klinicznego przedstawiono w punkt 5.1).

Pacjenci w podeszłym wieku

Obserwowana różnica w farmakokinetyce pomiędzy osobami w podeszłym wieku a młodymi pacjentami z NS (patrz punkt 5.2) nie daje podstaw do stosowania innego dawkowania początkowego lub innych etapów dostosowania dawki do indywidualnego, zoptymalizowanego programu dawkowania anagrelidu.

Okolo 50% pacjentów leczonych anagrelidem w trakcie badań klinicznych stanowiły osoby w wieku powyżej 60 lat, jednak nie były konieczne u tych pacjentów żadne zmiany wielkości dawki związane z wiekiem. Jak jednak można było się spodziewać, częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych (głównie związanych z sercem) była w tej grupie wiekowej pacjentów dwa razy większa.

Zaburzenia czynności nerek

Istnieją ograniczone dane dotyczące farmakokinetyki u tej grupy pacjentów. Potencjalne ryzyko i korzyści leczenia anagrelidem pacjenta z zaburzeniami czynności nerek należy ocenić przed rozpoczęciem leczenia (patrz punkt 4.3).

Zaburzenia czynności wątroby

Istnieją ograniczone dane dotyczące farmakokinetyki u tej grupy pacjentów. Jednak ze względu na to, że metabolizm wątrobowy stanowi główną drogę eliminacji anagrelidu z organizmu, można się spodziewać, że czynność wątroby będzie wpływać na ten proces. Z tego względu nie zaleca się stosowania anagrelidu u pacjentów z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby. Potencjalne ryzyko i korzyści leczenia anagrelidem pacjenta z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby należy ocenić przed rozpoczęciem leczenia (patrz punkty 4.3 i 4.4).

Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa ani skuteczności stosowania anagrelidu u dzieci i młodzieży. Doświadczenie dotyczące stosowania u dzieci i młodzieży jest bardzo ograniczone; należy zachować ostrożność podczas stosowania anagrelidu w tej grupie pacjentów. Ponieważ nie są dostępne wytyczne dla dzieci i młodzieży, uważa się, że odpowiednie jest stosowanie kryteriów diagnostycznych WHO rozpoznawania NS u pacjentów dorosłych. Należy ściśle stosować się do wytycznych dotyczących diagnostyki nadpłytkowości samoistnej, a jeżeli pojawiają się wątpliwości, diagnozę należy okresowo oceniać. Należy zwrócić szczególną uwagę na rozróżnienie nadpłytkowości samoistnej od nadpłytkowości dziedzicznej lub wtórnej, konieczne może być przeprowadzenie analizy genetycznej i biopsji szpiku kostnego.

U dzieci i młodzieży z grupy wysokiego ryzyka stosuje się zazwyczaj leczenie cytoredukujące.

Leczenie anagrelidem należy rozpocząć tylko, jeżeli u pacjenta wystąpią oznaki progresji choroby lub jeżeli u pacjenta wystąpią zakrzepy. Jeżeli leczenie zostanie rozpoczęte, należy regularnie oceniać stosunek korzyści do ryzyka oraz okresowo oceniać konieczność dalszego leczenia.

Dla każdego pacjenta docelowa liczba płytek krwi jest szacowana indywidualnie przez lekarza prowadzącego.

Jeśli po około 3 miesiącach stosowania nie wystąpi zadowolająca odpowiedź na leczenie u dzieci i młodzieży, należy rozważyć zaprzestanie leczenia (patrz punkt 4.4).

Aktualne dane przedstawiono w punktach 4.4, 4.8, 5.1 i 5.2, ale brak zaleceń dotyczących dawkowania.

Sposób podawania

Podanie doustne. Kapsułki należy połykać w całości. Nie rozgniatać kapsułek ani nie rozcieńczać ich zawartości w płynach.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na anagrelid lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1. Pacjenci z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby. Pacjenci z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny < 50 ml/min).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Zaburzenia czynności wątroby

Potencjalne ryzyko i korzyści leczenia anagrelidem pacjenta z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby należy ocenić przed rozpoczęciem leczenia. Nie zaleca się stosowania produktu u pacjentów ze zwiększoną aktywnością aminotransferaz (pięć razy większą niż górna granica normy) (patrz punkty 4.2 i 4.3).

Zaburzenia czynności nerek

Potencjalne ryzyko i korzyści leczenia anagrelidem pacjenta z zaburzeniami czynności nerek należy ocenić przed rozpoczęciem leczenia (patrz punkty 4.2 i 4.3).

Ryzyko powikłań zakrzepowych

Należy unikać nagłego przerywania leczenia ze względu na ryzyko nagłego zwiększenia liczby płytek krwi, co może prowadzić do śmiertelnych powikłań zakrzepowych, takich jak udar mózgu. Pacjentów należy poinformować, jak rozpoznawać wczesne objawy przedmiotowe i podmiotowe wskazujące na powikłania zakrzepowe, takie jak udar mózgu oraz, że w przypadku wystąpienia objawów należy zwrócić się o pomoc lekarską.

Przerwanie leczenia

W przypadku przerwania stosowania lub zakończenia leczenia zwiększanie się liczby płytek krwi z odbicia jest zmienne, ale liczba płytek krwi zacznie się zwiększać w ciągu 4 dni od zaprzestania leczenia anagrelidem i powróci do wartości sprzed leczenia w ciągu 10 do 14 dni, prawdopodobnie przekraczając wartość początkową. W związku z tym należy często kontrolować liczbę płytek krwi (patrz punkt 4.2).

Monitorowanie leczenia

Podczas leczenia wymagany jest ścisły nadzór kliniczny nad pacjentem, który obejmuje pełną morfologię krwi (hemoglobina, liczba krwinek białych i liczba płytek krwi), ocenę czynności wątroby (AlAT i AspAT) i nerek (stężenie kreatyniny i mocznika w surowicy krwi) oraz analizę stężenia elektrolitów (potasu, magnezu i wapnia).

Czynniki sercowo-naczyniowe

Zgłaszano ciężkie działania niepożądane ze strony układu sercowo-naczyniowego w tym *torsade de pointes*, częstoskurcz komorowy, kardiomiopatię, kardiomegalię i zastoinową niewydolność serca (patrz punkt 4.8).

Należy zachować ostrożność podczas stosowania anagrelidu u pacjentów ze znanymi czynnikami ryzyka wydłużenia odstępu QT, takimi jak wrodzony zespół wydłużonego odstępu QT, nabyty zespół wydłużonego odstępu QTc w wywiadzie, przyjmowanie produktów leczniczych, które mogą wydłużać odstęp QTc oraz hipokaliemia.

Należy również zachować ostrożność w grupie pacjentów, u których może wystąpić większe maksymalne stężenie w osoczu (C_{max}) anagrelidu lub jego aktywnego metabolitu, 3-hydroksy anagrelidu, np. u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby lub przyjmujących inhibitory CYP1A2 (patrz punkt 4.5).

Zaleca się dokładne kontrolowanie wpływu na odstęp QTc.

U wszystkich pacjentów zaleca się przeprowadzenie badania układu sercowo-naczyniowego przed rozpoczęciem leczenia, w tym wykonanie początkowego EKG i badania echokardiograficznego w celu ustalenia stanu wyjściowego przed rozpoczęciem leczenia anagrelidem. Wszystkich pacjentów należy regularnie kontrolować w trakcie leczenia (np. EKG lub echokardiografia) w celu wykrycia wpływu na układ sercowo-naczyniowy, co może wymagać dalszych badań i oceny pracy serca i naczyń. Przed podaniem anagrelidu należy skorygować istniejącą hipokaliemię lub hipomagnezemię, a następnie okresowo kontrolować stężenie potasu i magnezu podczas leczenia.

Anagrelid jest inhibitorem fosfodiesterazy III cyklicznego adenozybonofosforanu (cAMP) i ze względu na jego dodatnie działanie inotropowe oraz chronotropowe, anagrelid należy stosować ostrożnie u pacjentów ze stwierdzoną lub spodziewaną chorobą serca, bez względu na wiek pacjenta. Ponadto, ciężkie działania niepożądane ze strony układu sercowo-naczyniowego występowały u pacjentów bez spodziewanej choroby serca oraz u pacjentów z prawidłową czynnością układu sercowo-naczyniowego przed leczeniem.

Anagrelid należy stosować jedynie, gdy potencjalne korzyści wynikające z leczenia przewyższają związane z nim potencjalne ryzyka.

Nadciśnienie płucne

Zgłaszano przypadki nadciśnienia płucnego u pacjentów leczonych anagrelidem. Przed rozpoczęciem i w czasie leczenia anagrelidem pacjentów należy obserwować w celu wykrycia objawów przedmiotowych i podmiotowych chorób układu krążeniowo-oddechowego.

Dzieci i młodzież

Dostępne są bardzo ograniczone dane dotyczące stosowania anagrelidu w populacji dzieci i młodzieży, dlatego anagrelid należy stosować ostrożnie w tej grupie pacjentów (patrz punkty 4.2, 4.8, 5.1 i 5.2).

Podobnie jak u dorosłych, przed rozpoczęciem leczenia i regularnie w okresie leczenia należy przeprowadzać badania obejmujące pełną morfologię krwi oraz ocenę czynności serca, wątroby i nerek. Choroba może rozwinąć się do mielofibrozy lub ostrej białaczki szpikowej. Chociaż nie jest znany wskaźnik progresji choroby, u dzieci choroba ma przebieg bardziej długotrwały i w związku z tym ryzyko przemiany w chorobę nowotworową złośliwą jest relatywnie większe niż u dorosłych. Należy regularnie kontrolować pacjentów w celu wykrycia progresji choroby, zgodnie ze standardowymi praktykami klinicznymi, takimi jak badanie fizykalne, ocena odpowiednich markerów choroby oraz biopsja szpiku kostnego.

Jakiegokolwiek nieprawidłowości należy natychmiastowo ocenić i zastosować odpowiednie środki, co może również wiązać się ze zmniejszeniem dawki, przerwaniem lub zaprzestaniem leczenia.

Klinicznie istotne interakcje

Anagrelid jest inhibitorem fosfodiesterazy III (PDE III) cyklicznego adenozybonofosforanu (cAMP). Nie zaleca się jednoczesnego stosowania anagrelidu z innymi inhibitorami PDE III, takimi jak milrynon, amrynon, enoksymon, olprynon i cylostazol.

Jednoczesne stosowanie anagrelidu i kwasu acetylosalicylowego może prowadzić do występowania poważnych przypadków krwawień (patrz punkt 4.5).

Substancje pomocnicze

Produkt Anagrelide Glenmark zawiera laktozę. Leku nie należy stosować u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy (typu Lapp) lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Przeprowadzono ograniczone badania właściwości farmakokinetycznych i (lub) farmakodynamicznych określające możliwe interakcje między anagrelidem i innymi produktami leczniczymi.

Wpływ innych substancji czynnych na anagrelid

- Badania interakcji *in vivo* u ludzi wykazały, że digoksyna i warfaryna nie wpływają na właściwości farmakokinetyczne anagrelidu.

Inhibitory CYP1A2

- Anagrelid jest metabolizowany głównie przez enzym CYP1A2. Wiadomo, że kilka produktów leczniczych, w tym fluwoksamina i enoksacyna, hamuje działanie CYP1A2. Takie produkty lecznicze mogłyby teoretycznie niekorzystnie wpływać na eliminację anagrelidu z organizmu.

Induktory CYP1A2

- Substancje indukujące CYP1A2 (takie jak omeprazol) mogą zmniejszać ekspozycję na anagrelid, (patrz punkt 5.2). Nie zostało określone Znaczenie tego działania na profil bezpieczeństwa i skuteczności anagrelidu. W związku z tym zaleca się kliniczne i biologiczne monitorowanie pacjentów, którzy przyjmują równocześnie induktory CYP1A2. Jeśli jest to konieczne, należy dostosować dawkę anagrelidu.

Wpływ anagrelidu na inne substancje czynne

- Anagrelid wykazuje pewną ograniczoną aktywność hamującą na enzym CYP1A2, która teoretycznie może powodować ryzyko interakcji z innymi jednocześnie podawanymi produktami leczniczymi, które są eliminowane z organizmu przez ten sam mechanizm, np. teofiliną.
- Anagrelid jest inhibitorem PDE III. Anagrelid może nasilać działanie produktów leczniczych o podobnych właściwościach, takich jak leki inotropowe milrynon, enoksymon, amrynon, olprynon i cylostazol.
- Badania interakcji *in vivo* u ludzi wykazały, że anagrelid nie wpływa na właściwości farmakokinetyczne digoksyny ani warfaryny.
- W dawkach zalecanych do stosowania w leczeniu nadpłytkowości samoistnej anagrelid może nasilać działanie innych produktów leczniczych, które hamują lub modyfikują czynność płytek krwi, np. kwasu acetylosalicylowego.
- W badaniu klinicznym interakcji, przeprowadzonym na zdrowych osobach wykazano, że jednoczesne wielokrotne podawanie anagrelidu w dawce 1 mg raz na dobę i kwasu acetylosalicylowego w dawce 75 mg raz na dobę, może nasilać działanie hamujące agregację płytek krwi każdej z substancji czynnych, w porównaniu do samego kwasu acetylosalicylowego. U niektórych pacjentów z NS, którym równocześnie podawano kwas acetylosalicylowy i anagrelid, wystąpiły poważne krwotoki. W związku z tym, przed rozpoczęciem leczenia należy rozważyć potencjalne ryzyko i korzyści jednoczesnego stosowania anagrelidu z kwasem acetylosalicylowym, w szczególności u pacjentów z grupy wysokiego ryzyka wystąpienia krwotoków.
- Anagrelid może wywoływać zaburzenia jelitowe u niektórych pacjentów i ograniczać wchłanianie hormonalnych środków antykoncepcyjnych.

Interakcje z pokarmem

- Pokarm opóźnia wchłanianie anagrelidu, ale nie zmienia istotnie ekspozycji ogólnoustrojowej.
- Pokarm nie wpływa istotnie klinicznie na biodostępność anagrelidu.

Dzieci i młodzież

Badania dotyczące interakcji przeprowadzono tylko u dorosłych.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym

Kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować odpowiednie środki zapobiegania ciąży w trakcie leczenia anagrelidem.

Ciąża

Brak jest wystarczających danych dotyczących stosowania anagrelidu u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3). Potencjalne zagrożenie dla człowieka nie jest znane. Dlatego nie zaleca się stosować produktu Anagrelide Glenmark w okresie ciąży.

Jeśli anagrelid jest stosowany w okresie ciąży lub jeśli pacjentka zajdzie w ciążę w trakcie stosowania produktu leczniczego, należy poinformować pacjentkę o potencjalnym ryzyku dla płodu.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy anagrelid/metabolity przenikają do mleka ludzkiego. Na podstawie dostępnych danych dotyczących zwierząt stwierdzono przenikanie anagrelidu/metabolitów do mleka. Nie można wykluczyć zagrożenia dla noworodków/dzieci. Podczas stosowania anagrelidu należy przerwać karmienie piersią.

Płodność

Brak danych dotyczących wpływu anagrelidu na płodność u ludzi. Anagrelid nie miał wpływu na płodność oraz reprodukcję samców szczurów. U samic szczurów, stosowanie dawek anagrelidu wyższych niż dawka terapeutyczna, prowadziło do zaburzeń procesu zagnieżdżania się zarodka (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Podczas badań klinicznych często zgłaszano zawroty głowy. Pacjentów należy poinformować, aby nie prowadzili pojazdów ani nie obsługiwali maszyn, jeśli podczas stosowania anagrelidu wystąpią zawroty głowy.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Bezpieczeństwo stosowania anagrelidu zbadano w czterech otwartych badaniach klinicznych. W trzech spośród nich dokonano oceny bezpieczeństwa u 942 pacjentów otrzymujących anagrelid w średniej dawce około 2 mg/dobę. W tych badaniach 22 pacjentów otrzymywało anagrelid przez okres do 4 lat.

W późniejszym badaniu przeprowadzono ocenę bezpieczeństwa u 3660 pacjentów otrzymujących anagrelid w średniej dawce około 2 mg/dobę. W badaniu tym 34 pacjentów otrzymywało anagrelid przez okres do 5 lat.

Najczęściej zgłaszane działania niepożądane związane z anagrelidem to ból głowy występujący u około 14% pacjentów, kołatanie serca u około 9% pacjentów, retencja płynów i nudności u około 6% pacjentów oraz biegunka u 5% pacjentów. Takich działań niepożądanych spodziewano się w oparciu o właściwości farmakologiczne anagrelidu (inhibicja PDE III). Stopniowe dostosowywanie dawki może ograniczyć opisywane działanie (patrz punkt 4.2).

Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych

W tabeli poniżej przedstawiono działania niepożądane pochodzące z badań klinicznych, badań dotyczących bezpieczeństwa stosowania po dopuszczeniu do obrotu oraz zgłoszeń spontanicznych. Działania wymienione są pod następującymi nagłówkami w ramach systemu klasyfikacji układów i narządów: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), częstość nieznana (nie może być

określona na podstawie dostępnych danych). Działania niepożądane w każdej grupie częstości, zostały wymienione według malejącej ciężkości.

System klasyfikacji układów i narządów MedDRA	Częstość działań niepożądanych				
	<i>Bardzo często</i>	<i>Często</i>	<i>Niezbyt często</i>	<i>Rzadko</i>	<i>Częstość nieznana</i>
<i>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</i>		Niedokrwistość	Pancytopenia Małopłytkowość Wylewy podskórne Krwotok		
<i>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</i>		Retencja płynów	Obrzęk Zmniejszenie masy ciała	Zwiększenie masy ciała	
<i>Zaburzenia układu nerwowego</i>	Ból głowy	Zawroty głowy	Depresja Niepamięć Dezorientacja Bezsenność Parestezje Niedoczulica Nerwowość Suchość błony śluzowej jamy ustnej	Migrena Dyzartria Senność Nieprawidłowa koordynacja	Udar mózgu*
<i>Zaburzenia oka</i>				Diplopia Zaburzenia widzenia	
<i>Zaburzenia ucha i błędnika</i>				Szumy uszne	
<i>Zaburzenia serca</i>		Częstoskurcz Kołatanie serca	Częstoskurcz komorowy Zastoinowa niewydolność serca Migotanie przedsionków Częstoskurcz nadkomorowy Arytmia Nadciśnienie tętnicze Omdlenie	Zawał mięśnia sercowego Kardiomiopatia Kardiomegalia Wysięk osierdziowy Dławica piersiowa Niedociśnienie ortostatyczne Rozszerzenie naczyń krwionośnych Dławica Prinzmetala	<i>Torsade de pointes</i>

<i>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</i>			Nadciśnienie płucne Zapalenie płuc Wysięk opłucnowy Duszność Krwawienie z nosa	Nacieki w płucach	Śródmiąższowa choroba płuc w tym zapalenie płuc oraz alergiczne zapalenie pęcherzyków płucnych
<i>Zaburzenia żołądka i jelit</i>		Biegunka Wymioty Ból brzucha Nudności Wzdęcia	Krwotok z przewodu pokarmowego Zapalenie trzustki Jadłowstręt Niestrawność Zaparcie Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	Zapalenie okrężnicy Zapalenie żołądka Krwawienie z dziąseł	
<i>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</i>			Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych		Zapalenie wątroby
<i>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</i>		Wysypka	Łysienie Świąd Odbarwienie skóry	Suchość skóry	
<i>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</i>			Bóle stawowe Bóle mięśniowe Bóle pleców		
<i>Zaburzenia nerek i dróg moczowych</i>			Impotencja	Niewydolność nerek Oddawanie moczu w nocy	Kanalikowo-śródmiąższowe zapalenie nerek
<i>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</i>		Zmęczenie	Ból w klatce piersiowej Gorączka Dreszcze Złe samopoczucie Osłabienie	Objawy grypopodobne Ból Astenia	
<i>Badania diagnostyczne</i>				Zwiększone stężenie kreatyniny we krwi	

* Udar mózgu (patrz punkt 4.4 Ryzyko powikłań zakrzepowych)

Dzieci i młodzież

48 pacjentów w wieku od 6 do 17 lat włącznie (19 dzieci i 29 pacjentów w wieku młodzieńczym) otrzymywało anagrelid przez okres do 6,5 roku w czasie badań klinicznych lub w ramach zbierania danych dotyczących choroby (patrz punkt 5.1).

Większość spośród występujących działań niepożądanych była wymieniona w ChPL. Jednakże, dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania są ograniczone i dlatego nie ma możliwości przeprowadzenia wiarygodnego porównania między pacjentami dorosłymi a dziećmi i młodzieżą (patrz punkt 4.4).

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C

02-222 Warszawa

tel.: + 48 22 49 21 301

faks: + 48 22 49 21 309

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Po wprowadzeniu produktu do obrotu otrzymano raporty celowego przedawkowania anagrelidu. Stwierdzone objawy obejmowały częstoskurcz zatokowy i wymioty. Objawy ustępowały po zastosowaniu leczenia zachowawczego.

Wykazano, że anagrelid w dawkach większych niż zalecane, powoduje obniżenie ciśnienia krwi ze sporadycznymi epizodami niedociśnienia tętniczego. Pojedyncza dawka 5 mg anagrelidu może doprowadzić do obniżenia ciśnienia krwi, któremu zwykle towarzyszą zawroty głowy.

Swoiste antidotum dla anagrelidu nie zostało zidentyfikowane. W razie przedawkowania konieczna jest ścisła obserwacja kliniczna pacjenta, która obejmuje monitorowanie liczby płytek krwi w kierunku małopłytkowości. Dawkę należy zmniejszyć lub odstawić lek, w zależności od sytuacji, aż liczba płytek krwi powróci do prawidłowej wartości (patrz punkt 4.4).

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: inne leki przeciwnowotworowe, kod ATC: L01XX35

Mechanizm działania

Nie jest znany dokładny mechanizm zmniejszania liczby płytek krwi przez anagrelid. W badaniach na hodowlach komórkowych, wykazano, że anagrelid hamuje ekspresję czynników transkrypcyjnych, w tym GATA-1 oraz FOG-1, które są niezbędne w procesie megakariocytopoezy, co w efekcie prowadzi do zmniejszonej produkcji płytek krwi.

W badaniach *in vitro* megakariocytopoezy u ludzi ustalono, że działanie anagrelidu, hamujące tworzenie się płytek krwi u człowieka, zachodzi poprzez opóźnienie dojrzewania megakariocytów oraz zmniejszenie ich rozmiarów i ploidalności. Dowody na podobne działanie *in vivo* zaobserwowano w próbkach z biopsji szpiku kostnego od leczonych pacjentów.

Anagrelid jest inhibitorem fosfodiesterazy III cyklicznego adenozymonofosforanu (cAMP).

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność anagrelidu jako leku zmniejszającego liczbę płytek krwi oceniono w czterech otwartych badaniach klinicznych bez grupy kontrolnej (badania kliniczne nr700-012, 700-014, 700-999 i 13970-301) z udziałem ponad 4000 pacjentów z nowotworami

mieloproliferacyjnymi. U pacjentów z nadpłytkowością samoistną pełną odpowiedź zdefiniowano jako zmniejszenie liczby płytek krwi do wartości $\leq 600 \times 10^9/l$ lub zmniejszenie liczby płytek o $\geq 50\%$ w porównaniu do wartości wyjściowej i utrzymanie tego efektu przez co najmniej 4 tygodnie. W badaniach klinicznych 700-012, 700-014, 700-999 oraz 13970-301 czas do wystąpienia całkowitej odpowiedzi mieścił się w granicach od 4 do 12 tygodni. Nie wykazano w przekonujący sposób korzyści klinicznych w zakresie incydentów zakrzepowo-krwotocznych.

Wpływ na częstość akcji serca i odstęp QTc

Wpływ anagrelidu podawanego w dwóch dawkach (dawka pojedyncza 0,5 mg lub 2,5 mg) na częstość akcji serca oraz odstęp QTc oceniono w randomizowanym, podwójnie zaślepionym, kontrolowanym placebo i substancją czynną, krzyżowym badaniu w grupie zdrowych, dorosłych mężczyzn i kobiet.

Zaobserwowano zależne od dawki zwiększenie częstości akcji serca w czasie pierwszych 12 godzin, z najwyższą częstością obserwowaną w okresie, kiedy produkt występował w najwyższym stężeniu. Maksymalna zmiana średniej częstości akcji serca występowała po 2 godzinach od podania i wynosiła +7,8 uderzeń na minutę dla dawki 0,5 mg oraz +29,1 uderzeń na minutę dla dawki 2,5 mg.

Zaobserwowano przemijające zwiększenie średniego odstępu QTc dla obydwu dawek w okresie zwiększonej częstości akcji serca. Maksymalna zmiana średniego QTcF (skorygowany wg. Fridericia) wynosiła +5,0 ms po 2 godzinach dla dawki 0,5 mg oraz +10,0 ms po 1 godzinie dla dawki 2,5 mg.

Dzieci i młodzież

W otwartym badaniu klinicznym z udziałem 8 dzieci i 10 pacjentów w wieku młodzieńczym (w tym pacjentów uprzednio nieleczonych anagrelidem lub otrzymujących anagrelid przez okres do 5 lat przed rozpoczęciem badania), mediana liczby płytek u pacjentów spadła do kontrolowanego poziomu po 12 tygodniach leczenia. Średnia dawka dobową była wyższa u pacjentów w wieku młodzieńczym.

W ramach zbierania danych dotyczących choroby u dzieci i młodzieży mediana liczby płytek krwi była mniejsza niż w momencie rozpoznania. Zmniejszona liczba płytek utrzymała się przez okres do 18 miesięcy u 14 pacjentów z grupy dzieci i młodzieży z NS (4 dzieci, 10 pacjentów w wieku młodzieńczym) leczonych anagrelidem. We wcześniejszych badaniach otwartych zmniejszenie mediany liczby płytek obserwowano u 7 dzieci i 9 pacjentów w wieku młodzieńczym leczonych przez okres od 3 miesięcy do 6,5 lat.

Średnia całkowita dawka dobową anagrelidu we wszystkich badaniach z udziałem dzieci i młodzieży z NS była bardzo zmienna, ale z uzyskanych danych wynika, że pacjenci w wieku młodzieńczym mogą otrzymywać podobne dawki początkowe i podtrzymujące jak dorośli. W przypadku dzieci powyżej 6 lat właściwe wydaje się zastosowanie niższej dawki początkowej, 0,5 mg/dobę (patrz punkty 4.2, 4.4, 4.8, 5.2). U wszystkich pacjentów z grupy dzieci i młodzieży konieczne jest staranne dopasowanie dawki do pacjenta.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Po doustnym podaniu anagrelidu u ludzi co najmniej 70% jest wchłaniane z przewodu pokarmowego. U pacjentów na czczo, maksymalne stężenia w osoczu występują około 1 godzinę po podaniu. Dane farmakokinetyczne pochodzące od zdrowych ochotników wskazały, że pokarm zmniejsza C_{max} anagrelidu o 14%, ale zwiększa AUC o 20%. Pokarm zmniejsza również C_{max} aktywnego metabolitu, 3-hydroksyanagrelidu, o 29%, chociaż nie wpływa na AUC.

Metabolizm

Anagrelid jest metabolizowany głównie przez enzym CYP1A2 do 3-hydroksyanagrelidu, który jest następnie metabolizowany przez enzym CYP1A2 do nieaktywnego metabolitu, 2-amino-5,6-dichloro-3,4-dihydrochinazoliny.

Wpływ omeprazolu, induktora CYP1A2, na farmakokinetykę anagrelidu po podaniu wielokrotnym dawki 40 mg raz na dobę zbadano u 20 zdrowych, dorosłych ochotników. Wyniki wykazały, że w

obecności omeprazolu wartości $AUC_{(0-\infty)}$, $AUC_{(0-t)}$ oraz C_{max} anagrelidu uległy zmniejszeniu odpowiednio o 27%, 26% i 36%; a odpowiadające wartości 3-hydroksyanagrelidu, który jest metabolitem anagrelidu, uległy zmniejszeniu odpowiednio o 13%, 14% i 18%.

Eliminacja

Okres półtrwania anagrelidu w osoczu krwi jest krótki i wynosi około 1,3 godziny. Jak się spodziewano w oparciu o okres półtrwania, brak dowodów na kumulację anagrelidu w osoczu krwi. Mniej niż 1% dawki jest wykrywane w moczu w postaci anagrelidu. Średnia ilość wykrywanego 2-amino-5,6-dichloro-3,4-dihydrochinazoliny w moczu wynosi około 18-35% podanej dawki.

Ponadto uzyskane wyniki nie wskazują, że anagrelid indukuje własną eliminację z organizmu.

Liniowość

Stwierdzono, że zwiększenie stężenia jest proporcjonalne do dawki w zakresie dawek od 0,5 mg do 2 mg.

Dzieci i młodzież

Dane farmakokinetyczne uzyskane z badań u dzieci i młodzieży (przedział wieku od 7 do 16 lat włącznie) z nadpłytkowością samoistną, którym podawano lek na czczo, wskazują że ekspozycja na anagrelid po uwzględnieniu dawki, C_{max} i AUC były zazwyczaj większe u dzieci/młodzieży niż u dorosłych. Obserwowano także wyższą ekspozycję na czynny metabolit po uwzględnieniu dawki.

Osoby w podeszłym wieku

Dane farmakokinetyczne uzyskana z badań pacjentów w podeszłym wieku, z NS (przedział wieku od 65 do 75 lat włącznie), którym podawano anagrelid na czczo, w porównaniu do danych pochodzących dorosłych pacjentów, którym lek podawano na czczo (przedział wieku od 22 do 50 lat włącznie) wskazują, że C_{max} oraz AUC anagrelidu były odpowiednio o 36% i 61% wyższe u pacjentów w podeszłym wieku, natomiast C_{max} oraz AUC aktywnego metabolitu, 3-hydroksy anagrelidu były odpowiednio niższe o 42% i 37% u pacjentów w podeszłym wieku. Różnice te prawdopodobnie wynikają z wolniejszego metabolizmu anagrelidu do 3-hydroksy anagrelidu w czasie pierwszego przejścia u osób w podeszłym wieku.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Toksyczność po podaniu dawek wielokrotnych

Po doustnym podaniu anagrelidu psom w dawkach wielokrotnych wynoszących 1 mg/kg mc./dobę lub większych u samców i samic psów wystąpiły krwotoki podwieserdziowe i ogniskowa martwica mięśnia sercowego. Samce były bardziej wrażliwe. Dawka na poziomie NOEL (*ang. no observed effect level*) u samców psów (0,3 mg/kg mc./dobę) odpowiada 0,1, 0,1 oraz 1,6 krotności wartości AUC u ludzi odpowiednio, dla anagrelidu oraz metabolitów BCH24426 oraz RL603.

Szkodliwy wpływ na reprodukcję

Płodność

U samców szczurów, anagrelid w dawkach doustnych do 240 mg/kg mc./dobę (dawka >1000 razy większa od dawki 2 mg/dobę, w oparciu o powierzchnię ciała) nie wpływał na płodność i reprodukcję. U samic szczurów po podawaniu dawki 30 mg/kg mc./dobę obserwowano zwiększoną częstość utraty zarodków przed i po zagnieżdżeniu oraz zmniejszenie średniej liczby żywych zarodków. Po podawaniu dawki na poziomie NOEL (10 mg/kg mc./dobę) dla tego działania, wartości AUC dla anagrelidu oraz metabolitów BCH24426 i RL603 były odpowiednio 143, 12 i 11-razy większe niż wartości AUC u ludzi po podaniu dawki anagrelidu 2 mg/dobę.

Badania dotyczące rozwoju zarodkowo-płodowego

Po podaniu dawek toksycznych dla ciężarnych samic u szczurów i królików występowała zwiększona częstość resorpcji zarodków i obumarcia płodów.

W badaniu przeprowadzonym na samicach szczurów, dotyczącym rozwoju pre- oraz postnatalnego, anagrelid w dawkach doustnych ≥ 10 mg/kg mc. powodował wydłużenie okresu ciąży, jednak działanie to nie miało charakterystyki działania niepożądanego. Po podawaniu dawki na poziomie NOEL (3 mg/kg mc./dobę), wartości AUC dla anagrelidu oraz metabolitów BCH24426 i RL603 były odpowiednio 14, 2 oraz 2-razy większe niż wartości AUC u ludzi po podaniu dawki doustnej anagrelidu 2 mg/dobę.

Anagrelid w dawce ≥ 60 mg/kg mc. wydłużał poród u suk i zwiększał śmiertelność płodów. Po podaniu dawki na poziomie NOEL (30 mg/kg mc./dobę), wartości AUC dla anagrelidu oraz metabolitów BCH24426 i RL603 były odpowiednio 425, 31 oraz 13-razy większe niż wartości AUC u ludzi po podaniu dawki doustnej anagrelidu 2 mg/dobę.

Działanie mutagenne i rakotwórcze

W badaniach genotoksyczności anagrelidu nie stwierdzono żadnych działań mutagennych ani klastogennych.

W dwuletnim badaniu rakotwórczości na szczurach stwierdzono zmiany nienowotworowe i nowotworowe, spowodowane lub związane z nadmiernym działaniem farmakologicznym. Wśród nich zaobserwowano wzrost częstości występowania guzów chromochłonnych nadnerczy w porównaniu do grupy kontrolnej samców otrzymujących wszelkie wielkości dawek (≥ 3 mg/kg/ mc./dobę) i samic otrzymujących dawki 10 mg/kg/ mc./dobę i większe. Najmniejsza dawka u samców (3 mg/kg mc./dobę) odpowiadała 37-krotnemu zwiększeniu wartości AUC u ludzi po podawaniu dawki 1 mg leku dwa razy na dobę. Występowanie gruczolakoraków macicy pochodzenia epigenetycznego mogło być związane z indukcją enzymu z rodziny CYP1. Zaobserwowano je u samic otrzymujących dawkę 30 mg/kg mc./dobę odpowiadającą 572-krotnemu zwiększeniu wartości AUC u ludzi po podawaniu dawki 1 mg dwa razy na dobę.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Zawartość kapsułki

Powidon (K-30)

Laktoza bezwodna

Laktoza jednowodna

Celuloza mikrokrystaliczna

Krospowidon typ A

Magnezu stearynian

Otoczka kapsułki

Żelatyna

Tytanu dwutlenek (E 171)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

4 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C. Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

Po pierwszym otwarciu zużyć w ciągu 100 dni, przechowywać butelkę szczelnie zamkniętą i w suchym miejscu.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Butelki z polietylenu o dużej gęstości (HDPE) zawierające środek pochłaniający wilgoć, z zamknięciem z PP zabezpieczającym przed dostępem dzieci i zawierające 100 kapsulek, w tekturowym pudełku.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Bez specjalnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Glenmark Pharmaceuticals s.r.o.
Hvězdova 1716/2b
140 78 Praga 4
Republika Czeska

8. NUMER POZWOLENIA

24522

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 17.01.2018

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

09.09.2022