



CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Anagrelid Aurovitas, 0,5 mg, kapsułki, twarde

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna kapsułka twarda zawiera 0,5 mg anagrelidu (w postaci anagrelidu chlorowodoru jednowodnego).

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

Jedna kapsułka twarda zawiera laktozę jednowodną (70,795 mg).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Kapsułka, twarda.

Żelatynowa kapsułka twarda w rozmiarze 4, o nieprzezroczystym szarym korpusie i białym wieczku, z czarnym nadrukiem '1453' na wieczku i '0,5 mg' na korpusie, wypełniona białym lub białawym proszkiem.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Anagrelid Aurovitas jest wskazany do stosowania w celu zmniejszenia zwiększonej liczby płytek krwi u zagrożonych pacjentów z nadpłytkowością samoistną (NS), którzy nie tolerują bieżącego leczenia lub u których zwiększona liczba płytek krwi nie zmniejsza się do zadawalających 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,
- liczba płytek krwi $>1000 \times 10^9/l$ lub
- przebyte zdarzenia zakrzepowo-krwotoczne.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie produktem leczniczym Anagrelid Aurovitas powinien rozpocząć klinicysta z odpowiednim doświadczeniem w zakresie postępowania z nadpłytkowością samoistną.

Dawkowanie

Zalecana dawka początkowa anagrelidu wynosi 1 mg na dobę, podawanego doustnie w dwóch dawkach podzielonych (0,5 mg na 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 $400 \times 10^9/l$. Tempo zwiększania dawki nie może być większe niż 0,5 mg na dobę w ciągu jednego tygodnia, a zalecana maksymalna pojedyncza dawka nie powinna być większa niż 2,5 mg (patrz punkt

4.9). W trakcie klinicznych prac badawczo-rozwojowych stosowano dawki 10 mg na dobę.

Skuteczność leczenia anagrelidem musi być regularnie monitorowana (patrz punkt 4.4). Jeśli dawka początkowa jest większa niż 1 mg na 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 do zmniejszenia liczby płytek krwi dochodzi w ciągu 14 do 21 dni od rozpoczęcia leczenia, a u większości pacjentów właściwą odpowiedź terapeutyczną uzyskuje się i utrzymuje podczas stosowania dawki od 1 do 3 mg na 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 innego dostosowywania dawki w celu uzyskania indywidualnego, zoptymalizowanego dla danego pacjenta dawkowania anagrelidu.

Okolo 50% pacjentów leczonych anagrelidem w trakcie klinicznych prac badawczo-rozwojowych stanowiły osoby powyżej 60 lat. U pacjentów tych nie były konieczne żadne zmiany dawki związane z wiekiem. Jak jednak można było się spodziewać, częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych (głównie dotyczących serca) była w tej grupie wiekowej pacjentów dwukrotnie większa.

Zaburzenia czynności nerek

Istnieją ograniczone dane dotyczące farmakokinetyki w tej grupie pacjentów. Ryzyko i korzyści leczenia anagrelidem pacjenta z zaburzeniem czynności nerek należy ocenić przed rozpoczęciem leczenia (patrz punkt 4.3).

Zaburzenia czynności wątroby

Istnieją ograniczone dane dotyczące farmakokinetyki w tej grupie pacjentów. Metabolizm wątrobowy stanowi jednak główną drogę eliminacji anagrelidu z organizmu, z tego względu można się spodziewać, że czynność wątroby będzie wpływać na ten proces. Dlatego zaleca się, aby nie leczyć anagrelidem pacjentów z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby. Ryzyko i korzyści leczenia anagrelidem pacjenta z łagodnym zaburzeniem 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. Doświadczenia ze stosowaniem u dzieci i młodzieży są bardzo ograniczone. Należy zachować ostrożność podczas stosowania anagrelidu w tej grupie pacjentów. Wobec braku konkretnych wytycznych dla dzieci i młodzieży, przyjmuje się, że dla tej grupy pacjentów odpowiednie jest stosowanie kryteriów diagnostycznych WHO rozpoznawania NS u pacjentów dorosłych. Należy ściśle stosować się do wytycznych dotyczących diagnostyki nadpłytkowości samoistnej, a w przypadkach wątpliwych diagnozę należy okresowo weryfikować. 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 zazwyczaj stosuje się leczenie cytoredukcyjne.

Leczenie anagrelidem wolno rozpocząć wyłącznie wtedy, gdy u pacjenta wystąpią oznaki progresji choroby lub jeżeli pacjent ma zakrzepy. W trakcie leczenia należy regularnie oceniać stosunek korzyści do ryzyka jego prowadzenia oraz okresowo dokonywać oceny konieczności dalszego leczenia.

Docelowa liczba płytek krwi jest szacowana przez lekarza prowadzącego indywidualnie dla każdego pacjenta.

Jeżeli u dziecka lub pacjenta w wieku młodzieńczym po około 3 miesiącach nie wystąpi zadowalająca odpowiedź na leczenie, należy rozważyć jego zaprzestanie.

Aktualne dane przedstawiono w punktach 4.4, 4.8, 5.1 i 5.2, ale nie można sformułować zaleceń

dotyczących dawkowania.

Sposób podawania

Podanie doustne. Kapsułki należy połykać w całości. Nie kruszyć kapsułek ani nie rozpuszczać ich zawartości w płynach.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na anagrelid lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Pacjenci z umiarkowanym lub ciężkim zaburzeniem czynności wątroby.
- Pacjenci z umiarkowanym lub ciężkim zaburzeniem czynności nerek (klirens kreatyniny < 50 ml/min.).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Zaburzenia czynności wątroby

U pacjenta z łagodnym zaburzeniem czynności wątroby przed rozpoczęciem leczenia należy ocenić potencjalne ryzyko i korzyści z leczenia anagrelidem. Nie zaleca się stosowania produktu u pacjentów ze zwiększoną aktywnością aminotransferaz (>5-krotnie górna granica normy) (patrz punkty 4.2 i 4.3).

Zaburzenia czynności nerek

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

Nadzór kliniczny

Podczas leczenia wymagany jest ścisły nadzór kliniczny nad pacjentem, co 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) oraz analizę stężenia elektrolitów (potasu, magnezu i wapnia).

Płytki krwi

Liczba płytek krwi zwiększy się 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.

Czynniki sercowo-naczyniowe

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

Anagrelid należy stosować z zachowaniem ostrożności 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 mogących wydłużać odstępek QTc oraz hipokalemia.

Należy zachować również ostrożność w przypadku 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 odstępek QTc.

Przed rozpoczęciem leczenia u wszystkich pacjentów w celu ustalenia stanu wyjściowego zaleca się przeprowadzenie badania układu sercowo-naczyniowego, w tym wykonanie badania elektrokardiograficznego (EKG) i echokardiograficznego. Wszystkich pacjentów należy regularnie kontrolować w trakcie leczenia (np. EKG lub echokardiografia), aby wykryć objawy ze strony układu sercowo-naczyniowego, co może wymagać dalszych badań serca i naczyń krwionośnych. Przed

podaniem anagrelidu należy skorygować istniejącą hipokalemię lub hipomagnezemię, a następnie okresowo podczas leczenia kontrolować stężenie potasu i magnezu.

Anagrelid jest inhibitorem fosfodiesterazy III cyklicznego adenozybonofosforanu (cAMP) i ze względu na jego dodatnie działanie inotropowe oraz chronotropowe anagrelid należy stosować z zachowaniem ostrożności u pacjentów ze stwierdzoną chorobą serca lub jej podejrzeniem, bez względu na wiek pacjenta. Ponadto, ciężkie zdarzenia niepożądane dotyczące układu sercowo-naczyniowego występowały także u pacjentów bez podejrzanej choroby serca oraz u pacjentów z prawidłową czynnością układu sercowo-naczyniowego przed leczeniem.

Anagrelid można stosować jedynie, gdy potencjalne korzyści wynikające z leczenia przewyższają ryzyko.

Nadciśnienie płucne

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

Dzieci i młodzież

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

Podobnie jak u pacjentów dorosłych, przed rozpoczęciem leczenia i regularnie w jego trakcie 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 znane tempo takiej progresji choroby, to u dzieci choroba trwa dłużej i w związku z tym mogą one być bardziej zagrożone niż dorośli wystąpieniem złośliwej przemiany. W celu wykrycia progresji choroby należy regularnie kontrolować pacjentów zgodnie ze standardowymi praktykami klinicznymi, takimi jak badanie fizykalne, ocena odpowiednich markerów choroby oraz biopsja szpiku kostnego.

W razie wystąpienia jakichkolwiek nieprawidłowości należy poddać je natychmiastowej ocenie i zastosować odpowiednie środki, co może również wiązać się ze zmniejszeniem dawki, przerwaniem lub zaprzestaniem stosowania produktu leczniczego.

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 dużych krwawień (patrz punkt 4.5).

Substancje pomocnicze

Produkt leczniczy Anagrelid Aurovitas zawiera laktozę. Produkt leczniczy nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy 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, i takie produkty lecznicze mogłyby teoretycznie niekorzystnie wpływać na eliminację anagrelidu z organizmu.

Induktory CYP1A2

- Substancje indukujące CYP1A2 (takie jak omeprazol) mogą zmniejszać narażenie na anagrelid zwiększając narażenie na jego główny aktywny metabolit. Nie ustalono wpływu tego faktu na profil bezpieczeństwa ani skuteczność anagrelidu. W związku z tym zaleca się kliniczne i biologiczne monitorowanie pacjentów, którzy przyjmują równocześnie induktory CYP1A2. Jeżeli jest to konieczne, można dostosować dawkę anagrelidu.

Wpływ anagrelidu na inne substancje czynne

- Anagrelid wykazuje pewną ograniczoną aktywność hamującą wobec enzymu CYP1A2, co teoretycznie może stwarzać ryzyko interakcji z innymi jednocześnie podawanymi produktami leczniczymi wykorzystującymi ten sam mechanizm eliminacji z organizmu, np. z 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 interakcji klinicznych z udziałem zdrowych osób wykazano, że jednoczesne podawanie powtarzanej dawki anagrelidu 1 mg raz na dobę i kwasu acetylosalicylowego w dawce 75 mg raz na dobę, może nasilać działanie hamujące agregację płytek krwi każdej z tych substancji czynnych, w porównaniu z podaniem samego kwasu acetylosalicylowego. U niektórych pacjentów z nadpłytkowością samoistną, którym równocześnie podawano kwas acetylosalicylowy i anagrelid, wystąpiły duże krwotoki. W związku z tym, przed rozpoczęciem leczenia należy rozważyć potencjalne ryzyko i korzyści jednoczesnego stosowania anagrelidu z kwasem acetylosalicylowym, zwłaszcza u pacjentów z grupy wysokiego ryzyka wystąpienia krwotoku.
- Anagrelid może wywoływać zaburzenia jelitowe u niektórych pacjentów i ograniczać wchłanianie doustnych hormonalnych środków antykoncepcyjnych.

Interakcje z pokarmem

- Pokarm opóźnia wchłanianie anagrelidu, ale nie zmienia istotnie ekspozycji ogólnoustrojowej na tę substancję.
- Wpływ pokarmu na biodostępność nie jest uważany za istotny klinicznie podczas stosowania anagrelidu.

Dzieci i młodzież

Badania dotyczące interakcji przeprowadzono wyłącznie u dorosłych.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym

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

Ciąża

Brak 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 Anagrelid Aurovitas nie jest zalecany do stosowania w okresie ciąży.

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

Karmienie piersią

Nie wiadomo czy anagrelid i (lub) jego metabolity przenikają do mleka ludzkiego. Dane uzyskane na podstawie badań prowadzonych na zwierzętach wykazały przenikanie anagrelidu i (lub) jego metabolitów do mleka. Nie można wykluczyć zagrożenia dla noworodka i (lub) niemowlęcia. Podczas leczenia anagrelidem należy przerwać karmienie piersią.

Płodność

Brak danych dotyczących wpływu anagrelidu na płodność u ludzi. Anagrelid nie miał wpływu na płodność ani na reprodukcję samców szczurów. W przypadku samic szczurów, stosowanie dawek anagrelidu przekraczających zakres dawek terapeutycznych prowadziło do zaburzeń procesu zagnieżdżania się zarodka (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Podczas prac badawczo-rozwojowych często zgłaszano zawroty głowy. Pacjentów należy poinformować, aby nie prowadzili pojazdów ani nie obsługiwali maszyn, jeśli podczas stosowania anagrelidu wystąpią u nich zawroty głowy.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Bezpieczeństwo stosowania anagrelidu zbadano w 4. otwartych badaniach klinicznych. W 3. spośród nich dokonano oceny bezpieczeństwa u 942. pacjentów otrzymujących anagrelid w średniej dawce około 2 mg na dobę. W badaniach tych 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 na dobę. W badaniu tym 34. pacjentów otrzymywało anagrelid przez okres do 5 lat.

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi związanymi z anagrelidem były: ból głowy występujący u około 14% pacjentów, kołatanie serca u około 9% pacjentów, zatrzymanie płynów i nudności – obydwa u około 6% pacjentów oraz biegunka występująca u 5% pacjentów. Takich działań niepożądanych można się spodziewać na podstawie właściwości farmakologicznych anagrelidu (hamowanie PDE III). Stopniowe dostosowywanie dawki może pomóc w ograniczeniu tych działań (patrz punkt 4.2).

Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych

W tabeli poniżej przedstawiono działania niepożądane pochodzące z badań klinicznych, badań bezpieczeństwa stosowania po dopuszczeniu do obrotu oraz zgłoszeń spontanicznych. Działania wymienione są zgodnie z systemem klasyfikacji układów i narządów z następującą częstością występowania: 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 występowania zostały wymienione według malejącej ciężkości.

System klasyfikacji układów i narządów MedDRA	Częstość działań niepożądanych				
	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko	Częstość nieznana
Zaburzenia krwi i układu chłonnego		Niedokrwistość	Pancytopenia, małopłytkowość, krwotok, wybroczyny		
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania		Zatrzymanie płynów	Obrzęk, zmniejszenie masy ciała	Zwiększenie masy ciała	

Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy	Zawroty głowy	Depresja, niepamięć, stan splątania, bezsenność, parestezje, niedoczulica, nerwowość, suchość błony śluzowej jamy ustnej	Migrena, dyzartria, senność, nieprawidłowa koordynacja	
Zaburzenia oka				Diplopia, zaburzenia widzenia	
Zaburzenia ucha i błędnika				Szumy uszne	
Zaburzenia serca		Częstoskurcz, kołatanie serca	Częstoskurcz komorowy, zastoinowa niewydolność serca, migotanie przedsionków, częstoskurcz nadkomorowy, arytmia, nadciśnienie tętnicze, omdlenie	Zawał serca, kardiomiopatia, kardiomegalia, wysięk osierdziowy, dławica piersiowa, niedociśnienie ortostatyczne, rozszerzenie naczyń	<i>Torsade de pointes</i>
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia			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
Zaburzenia żołądka i jelit		Biegunka, wymioty, ból brzucha, nudności, wzdęcia	Krwotok z przewodu pokarmowego, zapalenie trzustki, jadłowstręt, niestrawność, zaparcie, zaburzenia żołądkowojelitowe	Zapalenie okrężnicy, zapalenie żołądka, krwawienie z dziąseł	
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych			Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych		Zapalenie wątroby
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		Wysypka	Łysienie, świąd, odbarwienie skóry	Suchość skóry	
Zaburzenia			Bóle stawowe,		

mięśniowoszki eletowe i tkanki łącznej			bóle mięśniowe, bóle pleców		
Zaburzenia nerek i dróg moczowych			Impotencja	Niewydolność nerek, oddawanie moczu w nocy	Kanalikowo - śródmiąższowe zapalenie nerek
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		Zmęczenie	Ból w klatce piersiowej, gorączka, dreszcze, złe samopoczucie, osłabienie	Objawy grypopodobne, ból, astenia	
Badania diagnostyczne				Zwiększone stężenie kreatyniny we krwi	

Dzieci i młodzież

48. pacjentów w wieku od 6 do 17 lat (19. dzieci i 29. pacjentów w wieku młodzieńczym) otrzymywało anagrelid przez okres do 6,5 roku albo podczas badań klinicznych lub w ramach zbierania danych dotyczących choroby (patrz punkt 5.1). Większość zaobserwowanych działań niepożądanych została wymieniona w ChPL. Jednak 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, e-mail: ndl@urpl.gov.pl.

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

4.9 Przedawkowanie

Po wprowadzeniu produktu do obrotu otrzymano raporty o celowym przedawkowaniu anagrelidu. Zgłoszone objawy obejmowały częstoskurcz zatokowy i wymioty. Objawy ustąpiły po leczeniu zachowawczym.

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.

Nie znaleziono swoistego antidotum dla anagrelidu. W razie przedawkowania wymagana jest ścisła obserwacja kliniczna pacjenta, która obejmuje monitorowanie liczby płytek krwi w kierunku małopłytkowości. Dawkę produktu leczniczego należy zmniejszyć lub odstawić produkt leczniczy, w zależności od sytuacji, aż liczba płytek krwi powróci do prawidłowej wartości.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Inne leki przeciwnowotworowe.
Kod ATC: L01XX35.

Mechanizm działania

Nie jest znany dokładny mechanizm, w jakim anagrelid zmniejsza liczbę płytek krwi. W badaniach z wykorzystaniem hodowli komórkowych anagrelid hamował ekspresję czynników transkrypcyjnych, w tym GATA-1 i FOG-1, które są niezbędne w procesie megakariocytopoezy. W efekcie prowadzi to do zmniejszonej produkcji płytek krwi.

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

Anagrelid jest inhibitorem fosfodiesterazy III cyklicznego adenozymonofosforanu (cAMP).

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo

Bezpieczeństwo i skuteczność anagrelidu jako leku zmniejszającego liczbę płytek krwi oceniano w czterech otwartych badaniach klinicznych bez grupy kontrolnej (badania kliniczne nr: 700-012, 700-014, 700-999 i 13970-301), do których włączono 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 z wartością wyjściową 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 wahał się w granicach od 4 do 12 tygodni. Nie wykazano w przekonujący sposób korzyści klinicznych w zakresie zdarzeń zakrzepowo-krwotocznych.

Wpływ na częstość akcji serca i odstęp QTc

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

Zaobserwowano zależne od dawki zwiększenie częstości akcji serca w czasie pierwszych 12 godzin z najwyższą wartością obserwowaną w okresie, kiedy produkt był w najwyższym stężeniu. Maksymalna zmiana średniej częstości akcji serca występowała po 2 godzinach po podaniu 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 w średnim QTcF (skorygowanym 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 oraz otrzymujących anagrelid przez okres do 5 lat przed rozpoczęciem badania), mediana liczby płytek u pacjentów zmalała do kontrolowanego poziomu po 12 tygodniach leczenia. Średnie dawki dobowe wydają się być większe u młodzieży.

W badaniach rejestracyjnych dotyczących dzieci i młodzieży stwierdzono, że mediana liczby płytek krwi zmniejszyła się od czasu rozpoznania i utrzymywała się przez okres do 18 miesięcy u 14 pacjentów z tej grupy z NS (4 dzieci, 10 pacjentów w wieku młodzieńczym) leczonych anagrelidem. We wcześniejszych badaniach otwartych zmniejszenie mediany liczby płytek wystąpiło u 7 dzieci i 9 pacjentów w wieku młodzieńczym leczonych przez okres od 3 miesięcy do 6,5 lat.

Średnia całkowita dawka dobową anagrelidu u pacjentów we wszystkich badaniach z udziałem dzieci

i młodzieży z NS była wysoce zmienna, ale z uzyskanych danych wynika, że pacjenci w wieku młodzieńczym mogą otrzymywać podobne dawki początkowe i podtrzymujące jak dorośli. Dla dzieci powyżej 6 lat właściwe wydaje się zastosowanie mniejszej dawki początkowej, 0,5 mg na dobę (patrz punkty 4.2, 4.4, 4.8, 5.2). W przypadku wszystkich pacjentów z grupy dzieci i młodzieży konieczne jest staranne indywidualne dostosowanie dawki.

Ten produkt leczniczy został dopuszczony do obrotu zgodnie z procedurą dopuszczenia w wyjątkowych okolicznościach. Oznacza to, że ze względu na rzadkie występowanie choroby nie było możliwe uzyskanie pełnej informacji dotyczącej tego produktu leczniczego. Europejska Agencja Leków dokona raz do roku przeglądu wszelkich nowych informacji i, w razie konieczności, ChPL zostanie zaktualizowana.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Po podaniu anagrelidu drogą doustną 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 wykazały, że przyjęcie pokarmu zmniejsza C_{max} anagrelidu o 14%, ale zwiększa AUC o 20%. Pokarm zmniejszał również C_{max} aktywnego metabolitu 3-hydroksyanagrelidu o 29%, nie wpływając jednocześnie 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.

Eliminacja

Okres półtrwania anagrelidu w osoczu jest krótki i wynosi około 1,3 godziny. Jak się spodziewano, na podstawie okresu półtrwania, brak dowodów na kumulację anagrelidu w osoczu. Mniej niż 1% dawki jest odzyskiwane z moczu w postaci anagrelidu. Średni odzysk 2-amino-5,6-dichloro-3,4-dihydrochinazoliny z moczu wynosi 18-35% podanej dawki.

Ponadto uzyskane wyniki nie wskazują na autoindukcję eliminacji anagrelidu z organizmu.

Liniość

Zwiększenie stężenia proporcjonalne do dawki stwierdzono w zakresie dawek od 0,5 mg do 2 mg.

Dzieci i młodzież

Dane farmakokinetyczne uzyskane z badań z udziałem dzieci i młodzieży (przedział wieku od 7 do 16 lat) z nadpłytkowością samoistną, którym lek podawano na czczo, wskazują, że narażenie na anagrelid po uwzględnieniu dawki, C_{max} i AUC były zazwyczaj większe u dzieci i (lub) młodzieży niż u dorosłych. Obserwowano także tendencję w kierunku wyższego, normalizowanego dawką, narażenia na czynny metabolit.

Osoby w podeszłym wieku

Dane farmakokinetyczne pochodzące od poszczałych pacjentów w podeszłym wieku z NS (przedział wieku od 65 do 75 lat) w porównaniu z danymi pochodzącymi od poszczałych dorosłych pacjentów (przedział wieku od 22 do 50 lat) wskazują, że C_{max} oraz AUC anagrelidu były odpowiednio o 36% i 61% większe u pacjentów w podeszłym wieku, natomiast C_{max} oraz AUC aktywnego metabolitu, 3-hydroksy anagrelidu, były odpowiednio mniejsze o 42% i 37% u pacjentów w podeszłym wieku. Różnice te prawdopodobnie wynikają ze zmniejszonego u osób w podeszłym wieku metabolizmu anagrelidu do 3-hydroksy anagrelidu w czasie pierwszego przejścia.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Toksyczność po podaniu wielokrotnych dawek

Po doustnym wielokrotnym podaniu anagrelidu psom w dawkach 1 mg/kg mc. na dobę lub większych, wystąpiły krwotoki podwiesrdziowe i ogniskowa martwica mięśnia sercowego, zarówno u samców jak

i u samic, ale to samce były bardziej wrażliwe. Dawka na poziomie NOEL (ang. *no observed effect level*) u samców psów (0,3 mg/kg mc. na dobę) odpowiada 0,1-, 0,1- i 1,6-krotności wartości AUC u ludzi dla, odpowiednio, anagrelidu oraz metabolitów BCH24426 oraz RL603.

Toksyczny wpływ na reprodukcję

Płodność

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

Badania rozwoju zarodkowo-rodowego

Stosowaniu dawek toksycznych dla ciężarnych samic szczurów i królików towarzyszyła zwiększona częstość występowania resorpcji zarodków i obumierania płodów.

W badaniu dotyczącym rozwoju pre- oraz postnatalnego, przeprowadzonym na samicach szczurów, doustnie podawany anagrelid w dawkach ≥ 10 mg/kg powodował wydłużenie okresu ciąży. Po podaniu dawki na poziomie NOEL (3 mg/kg mc. na dobę), wartości AUC dla anagrelidu oraz metabolitów BCH24426 i RL603 wyniosły, odpowiednio, 14-, 2- i 2-krotnie więcej niż wartości AUC u ludzi po doustnym podaniu anagrelidu w dawce 2 mg na dobę.

Podanie anagrelidu w dawce ≥ 60 mg/kg wydłużyło poród u suk i zwiększyło śmiertelność płodów. Po podaniu dawki na poziomie NOEL (30 mg/kg mc. na dobę), wartości AUC dla anagrelidu oraz metabolitów BCH24426 i RL603 wyniosły, odpowiednio, 425-, 31- i 13-krotnie więcej niż wartości AUC u ludzi po doustnym podaniu anagrelidu w dawce 2 mg na dobę.

Działanie mutagenne i rakotwórcze

Badania potencjału genotoksycznego anagrelidu nie wykazały działań mutagennych ani klastogennych.

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

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Zawartość kapsułki:

Laktoza jednowodna (200M)
Celuloza mikrokrystaliczna (PH 101)
Kroskarmeloza sodowa
Hydroksypropylceluloza
Magnezu stearynian

Otoczka kapsułki:

Żelatyna

Tytanu dwutlenek (E 171)

Tusz

Szelak

Żelaza tlenek czarny (E 172)

Potasu wodorotlenek

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata

Okres ważności po pierwszym otwarciu butelki: 100 dni.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Blister

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

Butelka z HDPE:

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

Po pierwszym otwarciu szczelnie zamykać butelkę i przechowywać w suchym miejscu.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blister OPA/Aluminium/PVC/Aluminium

Wielkość opakowań: 84, 90 i 100 kapsulek, twardych.

Butelka z HDPE: Produkt leczniczy dostępny jest w białej, nieprzezroczystej, okrągłej butelce z HDPE, z zamknięciem z PP. Butelka z HDPE zawiera środek pochłaniający wilgoć.

Wielkość opakowań: 100 kapsulek, twardych.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowywania produktu leczniczego do stosowania.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć w sposób zgodny z obowiązującymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Aurovitas Pharma Polska Sp. z o.o.
ul. Sokratesa 13D lokal 27
01-909 Warszawa

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr 24981

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU /
DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 2018.11.09

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI
PRODUKTU LECZNICZEGO**

2018.11.09