

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Anagrelide Vipfarm 0,5 mg
tvrdé kapsuly

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá tvrdá kapsula obsahuje 0,5 mg anagrelidu (anagrelidum) (vo forme monohydrátu anagrelídium-chloridu).

Pomocné látky so známym účinkom

Každá tvrdá kapsula obsahuje monohydrát laktózy (28,0 mg) a laktózu (32,9 mg) (pozri časť 4.4).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Tvrdá kapsula.

Tvrdá kapsula (veľkosť 4; 14,3 x 5,3 mm) s nepriehľadným bielym telom a viečkom. Kapsula je naplnená bielym až takmer bielym práškom.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Anagrelid je indikovaný na zníženie zvýšeného počtu krvných doštičiek rizikovým pacientom s esenciálnou trombocytémiou (ET), ktorí netolerujú svoju súčasnú liečbu alebo u ktorých sa zvýšený počet krvných doštičiek nepodarilo znížiť súčasnou liečbou na prijateľnú úroveň.

Rizikový pacient

Rizikový pacient s esenciálnou trombocytémiou je charakterizovaný jedným alebo viacerými z nasledovných znakov:

- vek nad 60 rokov alebo
- počet trombocytov väčší ako $1\,000 \times 10^9/l$ alebo
- výskyt trombo-hemoragických príhod v anamnéze.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liečbu anagrelidom má začať lekár so skúsenosťami v liečbe esenciálnej trombocytémie.

Dávkovanie

Odporúčaná počiatočná dávka anagrelidu je 1 mg/deň, ktorá by sa mala podávať perorálne v dvoch rozdelených dávkach (0,5 mg/dávka).

Počiatočná dávka by sa mala udržať najmenej jeden týždeň. Po týždni sa môže dávka individuálne titrovať, aby sa dosiahla najnižšia účinná dávka potrebná na zníženie a/alebo udržanie počtu krvných doštičiek pod hladinou $600 \times 10^9/l$ a v ideálnom prípade na úrovni medzi $150 \times 10^9/l$ a $400 \times 10^9/l$. Dávka sa nesmie zvýšiť o viac ako 0,5 mg/deň v priebehu akéhokoľvek týždňa a maximálna

odporúčaná jednorazová dávka nemala prekročiť 2,5 mg (pozri časť 4.9). Počas klinického vývoja boli použité dávky 10 mg/deň.

Účinky liečby anagrelidom je potrebné pravidelne monitorovať (pozri časť 4.4). Ak je počiatočná dávka vyššia ako 1 mg za deň, počet trombocytov by sa mal sledovať každé dva dni počas prvého týždňa liečby a potom minimálne raz do týždňa, až kým sa nedosiahne stabilná udržiavacia dávka. Charakteristické je zaznamenanie poklesu počtu krvných doštičiek do 14 až 21 dní od začatia liečby a u väčšiny pacientov sa pozoruje adekvátna odpoveď na liečbu, ktorá sa udržiava pri dávkach od 1 do 3 mg/deň (ďalšie informácie o klinických účinkoch nájdete v časti 5.1).

Starší

Pozorované rozdiely vo farmakokinetike medzi staršími a mladšími pacientami s ET (pozri časť 5.2) nevyžadujú použitie odlišnej úvodnej dávkovacej schémy ani odlišný spôsob titrácie dávky na optimálne nastavenie liečby anagrelidom u jednotlivých pacientov.

Počas klinického vývoja bolo približne 50 % pacientov liečených anagrelidom vo veku nad 60 rokov a nevyžadovali si žiadne zvláštne úpravy dávok. Ako sa však očakávalo, u pacientov z tejto vekovej kategórie sa vyskytli závažné nežiaduce účinky (najmä srdcové) v dvojnásobnej miere.

Porucha funkcie obličiek

Pre túto skupinu pacientov sú k dispozícii obmedzené farmakokinetické údaje. Pred začatím liečby sa majú najskôr stanoviť potenciálne riziká a prínosy liečby anagrelidom u pacientov s poruchou funkcie obličiek (pozri časť 4.3).

Porucha funkcie pečene

Pre túto skupinu pacientov sú k dispozícii obmedzené farmakokinetické údaje. Avšak pečenný metabolizmus predstavuje hlavnú cestu vylučovania anagrelidu a preto sa môže predpokladať, že funkcia pečene ovplyvní tento proces. Preto sa neodporúča liečiť anagrelidom pacientov so stredne ťažkou alebo ťažkou poruchou funkcie pečene. Pred začatím liečby sa majú u pacientov s miernou poruchou funkcie pečene najskôr stanoviť potenciálne riziká a prínosy liečby anagrelidom (pozri časti 4.3 a 4.4).

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť anagrelidu u detí neboli doteraz stanovené. Skúsenosti s použitím u detí a dospievajúcich sú veľmi obmedzené, anagrelid sa má u tejto skupiny pacientov používať s opatrnosťou. V prípade chýbania osobitných pediatrických pokynov sú diagnostické kritéria WHO pre diagnózu ET u dospelých považované za relevantné pre pediatrickú populáciu. Diagnostické pokyny pre esenciálnu trombocytémiu majú byť dôsledne dodržiavané a v prípade neistoty sa má diagnóza pravidelne prehodnocovať, so snahou o jej odlišenie od hereditárnej alebo sekundárnej trombocytózy, čo môže zahŕňať genetickú analýzu a biopsiu kostnej drene.

Cytoreduktívna terapia sa zvyčajne zvažuje u vysoko rizikových pediatrických pacientov.

Liečba anagrelidom sa má začať len pokiaľ pacient vykazuje prejavy progresie ochorenia alebo trpí trombózou. Ak sa liečba začne, prínosy a riziká liečby anagrelidom musia byť pravidelne sledované a potreba pokračovania liečby pravidelne vyhodnocovaná.

Cieľové hodnoty počtu doštičiek stanoví individuálne každému pacientovi ošetrojúci lekár.

Prerušenie liečby sa má zvážiť u pediatrických pacientov, ktorí nemajú uspokojivé odpovede na liečbu po približne 3 mesiacoch (pozri časť 4.4).

V súčasnosti sú dostupné údaje opísané v časti 4.4, 4.8, 5.1 a 5.2, ale neumožňujú uviesť odporúčania na dávkovanie.

Spôsob podávania

Na perorálne použitie. Kapsuly sa musia prehltnúť celé. Nedrťte ani neried'te obsah v kvapaline.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na anagrelid alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

Pacienti so stredne ťažkou alebo ťažkou poruchou funkcie pečene.

Pacienti so stredne ťažkou alebo ťažkou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu < 50 ml/min).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Porucha funkcie pečene

Pred začatím liečby sa majú najskôr stanoviť potenciálne riziká a prínosy liečby anagrelidom u pacientov s miernou poruchou funkcie pečene. Liečba sa neodporúča u pacientov so zvýšenou hladinou transamináz (viac ako 5-násobné množstvo hornej hranice normálnych hodnôt) (pozri časti 4.2 a 4.3).

Porucha funkcie obličiek

Pred začatím liečby sa majú najskôr stanoviť potenciálne riziká a prínosy liečby anagrelidom u pacientov s poruchou funkcie obličiek (pozri časti 4.2 a 4.3).

Trombotické riziko

Je potrebné sa vyhnúť náhlemu prerušeniu liečby kvôli riziku nepredvídaného zvýšenia počtu krvných doštičiek, čo môže viesť k potenciálne smrteľným trombotickým komplikáciám, ako napr. mozgový infarkt. Pacienti majú byť poučení, ako rozpoznať včasné prejavy a symptómy naznačujúce trombotické komplikácie, ako je mozgový infarkt a ak sa príznaky objavia, vyhľadať lekársku pomoc.

Prerušenie liečby

V prípade prerušenia dávkovania alebo prerušenia liečby je nárast počtu krvných doštičiek variabilný, ale počet krvných doštičiek sa začne zvyšovať do 4 dní od ukončenia liečby anagrelidom a vráti sa na úroveň pred liečbou v priebehu 10 až 14 dní, s možným nárastom nad východiskové hodnoty. Preto sa majú krvné doštičky často monitorovať (pozri časť 4.2.).

Sledovanie

Liečba vyžaduje prísny klinický dozor nad pacientom, ktorý zahŕňa úplné vyšetrenie krvného obrazu (hemoglobín a počet leukocytov a krvných doštičiek), zhodnotenie výsledkov vyšetrení funkcie pečene (ALT a AST), funkcie obličiek (sérový kreatinín a močovina) a elektrolytov (draslík, horčík a vápnik).

Kardiovaskulárny systém

Zaznamenali sa závažné kardiovaskulárne nežiaduce udalosti vrátane prípadov torsade de pointes, ventrikulárnej tachykardie, kardiomyopatie, kardiomegálie a kongestívneho zlyhania srdca (pozri časť 4.8).

Anagrelid sa má používať s opatrnosťou u pacientov so známymi rizikovými faktormi, ktoré môžu predlžovať QT interval, ako napríklad kongenitálny syndróm dlhého intervalu QT, získané predĺženie QTc intervalu v anamnéze, lieky, ktoré môžu predĺžiť QTc interval a hypokaliémia.

Anagrelid sa má používať s opatrnosťou aj u pacientov, ktorí môžu mať vyššiu maximálnu plazmatickú koncentráciu (C_{max}) anagrelidu alebo jeho aktívneho metabolitu, 3-hydroxyanagrelidu, napr. pri poruche funkcie pečene alebo pri použití s CYP1A2 inhibítormi (pozri časť 4.5).

Odporúča sa dôkladné monitorovanie účinku na QTc interval.

Pred začiatkom liečby anagrelidom sa u všetkých pacientov odporúča vykonať kardiovaskulárne vyšetrenie vrátane východiskového vyšetrenia EKG a echokardiografie. Všetci pacienti sa majú počas liečby pravidelne monitorovať (napr. pomocou EKG alebo echokardiografie) kvôli možným účinkom

na kardiovaskulárny systém, ktoré môžu vyžadovať ďalšie kardiovaskulárne vyšetrenie. Hypokaliémia alebo hypomagneziémia sa musia pred podaním anagrelidu korigovať a v priebehu terapie pravidelne monitorovať.

Anagrelid je inhibítorom fosfodiesterázy III cyklického AMP a pre jeho pozitívne inotropné a chronotropné účinky sa anagrelid má používať opatrne u pacientov v akomkoľvek veku s diagnostikovaným ochorením srdca alebo s podozrením na toto ochorenie. Navyše sa vyskytli závažné kardiovaskulárne nežiaduce udalosti aj u pacientov bez podozrenia na ochorenie srdca a s normálnymi výsledkami kardiovaskulárneho vyšetrenia pred liečbou.

Anagrelid sa má používať len ak potenciálne prínosy liečby prevýšia potenciálne riziká.

Pulmonálna hypertenzia

U pacientov liečených anagrelidom boli hlásené prípady pulmonálnej hypertenzie. Pred začatím liečby a počas liečby anagrelidom majú byť pacienti sledovaní kvôli výskytu prejavov a príznakov základného kardiopulmonálneho ochorenia.

Pediatrická populácia

Dostupné sú len veľmi limitované údaje o používaní anagrelidu u pediatrickej populácie a anagrelid by sa mal používať u tejto skupiny pacientov s opatnosťou (pozri časti 4.2, 4.8, 5.1 a 5.2).

Rovnako ako u dospelaj populácie sa má pred liečbou a pravidelne počas liečby vykonať úplné vyšetrenie krvného obrazu a zhodnotiť funkcia srdca, pečene a obličiek. Ochorenie môže progredovať do myelofibrózy alebo akútnej myeloblastovej leukémie (AML). Hoci miera takejto progresie nie je známa, u detí je priebeh ochorenia dlhší a preto je u nich zvýšené riziko malígnej transformácie v porovnaní s dospelými. Deti majú byť pravidelne monitorované kvôli progresii ochorenia v súlade so štandardnými klinickými postupmi ako sú fyzikálne vyšetrenie, zhodnotenie relevantných markerov ochorenia a biopsia kostnej drene.

Akékoľvek abnormality majú byť okamžite vyhodnotené a je potrebné urobiť vhodné opatrenia, ktoré môžu zahŕňať zníženie dávky, prerušenie alebo ukončenie liečby.

Klinicky relevantné interakcie

Anagrelid je inhibítorom fosfodiesterázy III (PDE III) cyklického AMP. Súbežné používanie anagrelidu s inými inhibítormi PDE III ako napríklad s milrinómom, amrinómom, enoximómom, olprinómom a cilostazolom sa neodporúča.

Súbežné používanie anagrelidu a kyseliny acetylsalicylovej je spojené so závažnými hemoragickými príhodami (pozri časť 4.5).

Pomocné látky

Anagrelid Vipharm obsahuje laktózu. Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami galaktózovej intolerancie, celkovým deficitom laktázy alebo glukózo-galaktózovou malabsorpciou nesmú užívať tento liek.

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej kapsule, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

4.5 Liekové a iné interakcie

Uskutočnili sa limitované farmakokinetické a/alebo farmakodynamické štúdie, skúmajúce možné interakcie medzi anagrelidom a inými liekmi.

Účinky iných liečiv na anagrelid

- Štúdie interakcií *in vivo* u ľudí preukázali, že digoxín a warfarín neovplyvňujú farmakokinetické vlastnosti anagrelidu.

Inhibitory CYP1A2

- Anagrelid je primárne metabolizovaný prostredníctvom CYP1A2. Je známe, že CYP1A2 je inhibovaný niekoľkými liekmi, vrátane fluvoxamínu a enoxacínu, a tieto lieky by teoreticky mohli nepriaznivo ovplyvniť klírens anagrelidu.

Induktory CYP1A2

- Induktory CYP1A2 (ako napr. omeprazol) môžu znížiť expozíciu anagrelidu (pozri časť 5.2). Dopad na profily bezpečnosti a účinnosti anagrelidu nebol stanovený. Z tohto dôvodu sa pacientom užívajúcim súbežne induktory CYP1A2 odporúča klinické a biologické sledovanie. Pokiaľ je to potrebné, môže sa upraviť dávka anagrelidu.

Účinky anagrelidu na iné liečivá

- Anagrelid preukazuje limitovanú inhibičnú aktivitu voči CYP1A2, čo môže predstavovať teoretickú možnosť interakcie s inými súbežne podávanými liekmi, ktoré zdieľajú rovnaký mechanizmus klírensu, napríklad teofylín.
- Anagrelid je inhibítorom PDE III. Účinky liekov s podobnými vlastnosťami, ako sú inotropné látky milrinón, enoximón, amrinón, olprinón a cilostazol, môže anagrelid zvýrazniť.
- Štúdie interakcií *in vivo* u ľudí preukázali, že anagrelid neovplyvňuje farmakokinetické vlastnosti digoxínu alebo warfarínu.
- Anagrelid podávaný v dávkach odporúčaných na liečbu esenciálnej trombocytémie môže zosilniť účinky iných liekov, ktoré inhibujú alebo pozmeňujú funkciu krvných doštičiek, napr. kyseliny acetylsalicylovej.
- V klinickej interakčnej štúdií so zdravými jedincami sa preukázalo, že súbežné podávanie opakovanej dávky anagrelidu 1 mg jedenkrát denne a kyseliny acetylsalicylovej 75 mg jedenkrát denne môže zvýšiť antiagregačné účinky každého liečiva na krvné doštičky v porovnaní s podávaním samotnej kyseliny acetylsalicylovej. U niektorých pacientov s ET súbežne liečených kyselinou acetylsalicylovou a anagrelidom sa vyskytli závažné hemorágie. Preto sa majú pred začatím liečby zhodnotiť potenciálne riziká súbežného používania anagrelidu s kyselinou acetylsalicylovou, predovšetkým u pacientov s vysoko rizikovým profilom pre krvácanie.
- Anagrelid môže u niektorých pacientov spôsobovať črevné poruchy a zhoršiť vstrebávanie hormonálnej perorálnej antikoncepcie.

Interakcie s jedlom

- Jedlo spomaľuje vstrebávanie anagrelidu, ale významne nemení systémovú expozíciu.
- Vplyv jedla na biologickú dostupnosť sa nepovažuje za klinicky relevantný pri užívaní anagrelidu.

Pediatrická populácia

Interakčné štúdie sa uskutočnili len u dospelých.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Ženy vo fertilnom veku

Ženy vo fertilnom veku musia používať účinnú antikoncepciu počas liečby anagrelidom.

Gravidita

Nie sú k dispozícii dostatočné údaje o použití anagrelidu u gravidných žien. Štúdie na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu (pozri časť 5.3). Nie je známe potenciálne riziko u ľudí. Preto sa neodporúča užívať anagrelid počas gravidity.

Ak sa anagrelid užíva počas gravidity alebo pacientka počas užívania lieku otehotnie, má byť upozornená na potenciálne riziko pre plod.

Dojčenie

Nie je známe, či sa anagrelid/metabolity vylučujú do ľudského mlieka. Dostupné údaje u zvierat preukázali vylučovanie anagrelidu/metabolitov do mlieka. Riziko u novorodencov/dojčiat nemôže byť vylúčené. Dojčenie má byť počas liečby anagrelidom ukončené.

Fertilita

Nie sú k dispozícii žiadne údaje o vplyve anagrelidu na fertilitu u ľudí. U samcov potkanov sa nepozoroval žiadny vplyv anagrelidu na fertilitu alebo reprodukčné schopnosti. U samíc potkanov pri použití dávok prevyšujúcich terapeutické rozmedzie narušil anagrelid implantáciu (pozri časť 5.3).

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Počas klinického vývoja boli často hlásené závraty. Pacientom sa neodporúča viesť vozidlá alebo obsluhovať stroje, ak sa u nich počas liečby anagrelidom vyskytnú závraty.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

Bezpečnosť anagrelidu sa skúmala v 4 otvorených klinických štúdiách. V troch z týchto štúdií u 942 pacientov, ktorí dostávali anagrelid v priemernej dávke približne 2 mg/deň, sa zhodnotila bezpečnosť. V týchto štúdiách užívalo 22 pacientov anagrelid až po dobu 4 rokov.

V neskoršej štúdií sa hodnotila bezpečnosť u 3 660 pacientov, ktorí užívali anagrelid v priemernej dávke približne 2 mg/deň. V tejto štúdií dostávalo 34 pacientov anagrelid až po dobu 5 rokov.

Najčastejšie nežiaduce reakcie hlásené v súvislosti s anagrelidom boli bolesti hlavy, ktoré sa objavili u približne 14%, búšenie srdca u približne 9%, retencia tekutín a nevoľnosť u približne 6% a hnačky objavujúce sa u 5% pacientov. Tieto nežiaduce reakcie na liek sa predpokladajú na základe farmakológie anagrelidu (inhibícia PDE III). Postupná titrácia dávkovania môže pomôcť zmierniť tieto účinky (pozri časť 4.2).

Tabuľkový súhrn nežiaducich reakcií

Nežiaduce reakcie, ktoré sa objavili v klinických štúdiách, postregistračných bezpečnostných štúdiách a zo spontánnych hlásení, sú uvedené v tabuľke nižšie. V rámci tried orgánových systémov sú uvedené pod nasledovnými názvami: veľmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); menej časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$); zriedkavé ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$), veľmi zriedkavé ($< 1/10\ 000$), neznáme (z dostupných údajov). V každej skupine frekvencií sú nežiaduce účinky uvedené v poradí podľa klesajúcej závažnosti.

Trieda orgánových systémov MedDRA	Frekvencia výskytu nežiaducich reakcií				
	Veľmi časté	Časté	Menej časté	Zriedkavé	Neznáme
Poruchy krvi a lymfatického systému		anémia	pancytopénia trombocytopenia krvácanie ekchymóza		
Poruchy metabolizmu a výživy		retencia tekutín	edém strata telesnej hmotnosti	prírastok telesnej hmotnosti	
Poruchy nervového systému	bolesť hlavy	závraty	depresia amnézia zmätenosť nospavosť parestézia znížená citlivosť nervozita sucho v ústach	migréna dizartria somnia poruchy koordinácie	mozgový infarkt*
Poruchy oka				diplopia poruchy videnia	

<i>Poruchy ucha a labyrintu</i>				tinnitus	
<i>Poruchy srdca a srdcovej činnosti</i>		tachykardia palpitácie	komorová tachykardia kongestívne zlyhanie srdca fibrilácia predsiení supraventrikulárna tachykardia arytmia hypertenzia synkopa	infarkt myokardu kardiomyopatia kardiomegália perikardiálny výpotok angina pectoris posturálna hypotenzia vazodilatácia Prinzmetalova angína	torsade de pointes
<i>Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína</i>			pulmonálna hypertenzia pneumónia pleurálny výpotok dyspnoe krvácanie z nosa	pľúcne infiltráty	intersticiálna pľúcna choroba vrátane pneumonitídy a alergickej alveolitídy
<i>Poruchy gastrointestinálneho traktu</i>		hnačka vracanie abdominálna bolesť nevoľnosť plynatosť	gastrointestinálne krvácanie pankreatitída anorexia poruchy trávenia zápcha gastrointestinálne poruchy	kolitída gastritída krvácanie z d'asien	
<i>Poruchy pečene a žlčových ciest</i>			zvýšené hladiny pečeňových enzýmov		hepatitída
<i>Poruchy kože a podkožného tkaniva</i>		vyrážka	alopécia pruritus sfarbenie kože	suchá koža	
<i>Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva</i>			artralgia myalgia bolesť chrbta		
<i>Poruchy obličiek a močových ciest</i>			impotencia	zlyhanie obličiek noktúria	tubulointersticiálna nefritída
<i>Celkové poruchy a reakcie v mieste podania</i>		únava	bolesť hrudníka horúčka triaška nevoľnosť slabosť	príznaky podobné chrípke bolesť asténia	
<i>Laboratórne a funkčné vyšetrenia</i>				zvýšenie krvného kreatinínu	

* Mozgový infarkt (pozri časť 4.4 Trombotické riziko)

Pediatrická populácia

48 pacientov vo veku 6 až 17 rokov (19 detí a 29 dospelých) dostávalo anagrelid až 6,5 roka buď v klinických štúdiách alebo boli súčasťou registra ochorenia (pozri časť 5.1).

Väčšina pozorovaných nežiaducich udalostí je medzi tými, ktoré sú uvedené v SPC. Avšak údaje o bezpečnosti sú obmedzené a neumožňujú vykonať zmysluplné porovnanie medzi dospelými a pediatrickými pacientmi (pozri časť 4.4).

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**.

4.9 Predávkovanie

Po uvedení lieku na trh boli hlásené prípady úmyselného predávkovania anagrelidom. Medzi hlásené príznaky patrili sínusová tachykardia a zvracanie. Príznaky odzneli po zavedení konzervatívnych opatrení.

Ukázalo sa, že anagrelid pri dávkach vyšších ako sa odporúča, spôsobuje zníženie krvného tlaku s príležitostnými prípadmi hypotenzie. Jediná 5 mg dávka anagrelidu môže viesť k poklesu krvného tlaku, ktorý vo väčšine prípadov sprevádzajú závraty.

Špecifická protilátka pre anagrelid nie je známa. V prípade predávkovania je potrebné pozorne sledovanie klinického stavu pacienta, ktoré zahŕňa monitorovanie počtu krvných doštičiek pre možnú trombocytopeniu. Dávkovanie by sa malo znížiť, alebo ak je potrebné aj prerušiť, až kým sa počet trombocytov nevráti do rozmedzia normálnych hodnôt.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Iné cytostatiká, ATC kód: L01XX35.

Mechanizmus účinku

Presný mechanizmus účinku, ktorým anagrelid znižuje počet krvných doštičiek, nie je známy. V štúdiách s bunkovými kultúrami anagrelid tlmil expresiu transkripčných faktorov, vrátane GATA-1 a FOG-1 potrebných pre megakaryocytopoézu, čo nakoniec viedlo k zníženiu produkcie krvných doštičiek.

Štúdie ľudskej megakaryocytopoézy *in vitro* potvrdili, že inhibičné pôsobenie anagrelidu na tvorbu krvných doštičiek u človeka je sprostredkované spomalením dozrievania megakaryocytov, zmenšovaním ich veľkosti a znížením ploidity (počtu sád chromozómov v megakaryocyte). Dôkaz podobného pôsobenia *in vivo* sa pozoroval na bioptických vzorkách kostnej drene od liečených pacientov.

Anagrelid je inhibítorom fosfodiesterázy III cyklického AMP.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Bezpečnosť a účinnosť anagrelidu ako látky znižujúcej počet krvných doštičiek sa hodnotili v štyroch otvorených, nekontrolovaných klinických štúdiách (čísla štúdií: 700-012, 700-014, 700-999 a 13970-301) a zahŕňali viac ako 4 000 pacientov s myeloproliferatívnymi neoplazmami (MPN). U pacientov s esenciálnou trombocytémiou bola úplná odpoveď definovaná ako zníženie počtu krvných doštičiek na hladinu $\leq 600 \times 10^9/l$ alebo $\geq 50 \%$ pokles ich počtu v porovnaní s počiatočným stavom a udržanie tohto poklesu po dobu najmenej 4 týždňov. V štúdiách 700-012, 700-014, 700-999 a 13970-301 sa čas potrebný na dosiahnutie úplnej odpovede pohyboval od 4 do 12 týždňov. Klinický prospech z hľadiska trombo-hemoragických príhod nebol presvedčivo dokázaný.

Vplyv na srdcovú frekvenciu a QTc interval

Vplyv dvoch hladín dávok anagrelidu (jednorazové dávky 0,5 mg a 2,5 mg) na srdcovú frekvenciu a QTc interval bol hodnotený v dvojito zaslepenej, randomizovanej, placebom a aktívnym komparátorom kontrolovanej, skríženej štúdií u zdravých dospelých mužov a žien.

K vzostupu srdcovej frekvencie v závislosti od dávky došlo v priebehu prvých 12 hodín, pričom maximálny vzostup sa objavil v čase maximálnej koncentrácie. Maximálna zmena priemernej srdcovej frekvencie nastala za 2 hodiny po podaní lieku a bola +7,8 úderov za minútu pre dávku 0,5 mg a +29,1 úderov za minútu pre dávku 2,5 mg.

Prechodné predĺženie priemerného QTc bolo pozorované u oboch dávok v čase zrýchlenia tepovej frekvencie a maximálne zmeny priemerného QTcF (QT interval korigovaný metódou podľa Fridericia) boli +5,0 ms po 2 hodinách pre dávku 0,5 mg a +10,0 ms po 1 hodine pre dávku 2,5 mg.

Pediatrická populácia

V otvorenej klinickej štúdiu u 8 detí a 10 dospelievajúcich (vrátane pacientov, ktorí predtým neboli liečení anagrelidom alebo boli pred štúdiou liečení anagrelidom po dobu až 5 rokov) sa medián počtu krvných doštičiek znížil na kontrolované hladiny po 12 týždňoch liečby. Priemerná denná dávka mala tendenciu byť vyššia u dospelievajúcich.

V štúdiu pediatrického registra bol medián počtu krvných doštičiek v porovnaní s hodnotou zistenou v čase diagnózy znížený a bol udržiavaný až do 18 mesiacov u 14 pediatrických pacientov s ET liečených anagrelidom (4 deti, 10 dospelievajúcich). V skorších otvorených štúdiách bolo pozorované zníženie mediánu počtu krvných doštičiek u 7 detí a 9 dospelievajúcich liečených od 3 mesiacov do 6,5 roka.

Priemerná celková denná dávka anagrelidu zo všetkých štúdií u pediatrických pacientov s ET bola značne variabilná, ale celkové údaje naznačujú, že dospelievajúcim by sa mohli podávať podobné úvodné a udržiavacie dávky ako dospelým a nižšie úvodné dávky 0,5 mg/deň by boli vhodnejšie pre deti vo veku viac ako 6 rokov (pozri časti 4.2, 4.4, 4.8 a 5.2). U všetkých pediatrických pacientov je potrebná opatrná titrácia dennej špecifickej dávky pacienta.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Po perorálnom podaní anagrelidu u človeka sa minimálne 70 % vstrebáva z gastrointestinálneho traktu. U jedincov, ktorým sa podá nalačno sa maximálna plazmatická koncentrácia dosiahne približne po 1 hodine od podania. Farmakokinetické údaje od zdravých jedincov ukazujú, že jedlo znižuje C_{max} anagrelidu o 14 %, ale zvyšuje hodnoty AUC o 20 %. Jedlo tiež znížilo C_{max} aktívneho metabolitu 3-hydroxyanagrelidu o 29 %, hoci nemalo žiadny účinok na hodnoty AUC.

Biotransformácia

Anagrelid je primárne metabolizovaný prostredníctvom CYP1A2 za tvorby 3-hydroxyanagrelidu, ktorý je ďalej metabolizovaný prostredníctvom CYP1A2 na neaktívny metabolit 2-amino-5,6-dichlór-3,4-dihydrochinazolín.

Účinok omeprazolu, induktora CYP1A2, na farmakokinetiku anagrelidu sa skúmal u 20 zdravých dospelých jedincov po podaní viacasobných dávok, 40 mg jedenkrát denne. Výsledky ukázali, že v prítomnosti omeprazolu sa $AUC_{(0-\infty)}$, $AUC_{(0-t)}$ a C_{max} anagrelidu znížili o 27 %, 26 % a 36 % v tomto poradí; a zodpovedajúce hodnoty 3-hydroxyanagrelidu, metabolitu anagrelidu, sa znížili o 13 %, 14 % a 18 %, v tomto poradí.

Eliminácia

Plazmatický polčas anagrelidu je krátky, približne 1,3 hodiny a ako sa predpokladalo na základe tohto polčasu, kumulácia anagrelidu v plazme sa nepreukázala. Menej ako 1 % sa vyskytuje v moči vo forme anagrelidu. Priemerné množstvo 2-amino-5,6-dichlór-3,4-dihydrochinazolínu vylúčené močom zodpovedá približne 18-35 % podanej dávky.

Navyše, tieto výsledky nevykazujú známky samoindukcie klírensu anagrelidu.

Linearita

Proporcionalita dávky sa prejavuje v rozmedzí dávok 0,5 mg až 2 mg.

Pediatrická populácia

Farmakokinetické údaje u detí a dospievajúcich, ktorým sa podal anagrelid nalačno (vekový rozsah 7 až 16 rokov) s esenciálnou trombocytémiou ukazujú, že normalizovaná expozícia vzhľadom k dávke, C_{max} a AUC anagrelidu mala tendenciu byť vyššia u detí/dospievajúcich v porovnaní s dospelými. Taktiež sa pozorovala tendencia k zvýšenej expozícii normalizovanej dávky aktívneho metabolitu.

Starší

Farmakokinetické údaje u starších pacientov nalačno s ET (vekový rozsah 65 až 75 rokov) v porovnaní s dospelými pacientami nalačno (vekový rozsah 22 až 50 rokov) ukazujú, že C_{max} a AUC anagrelidu boli o 36 % a 61 % vyššie u starších pacientov v uvedenom poradí, ale C_{max} a AUC aktívneho metabolitu 3-hydroxyanagrelidu boli o 42 % a 37 % nižšie u starších pacientov v uvedenom poradí. Tieto rozdiely pravdepodobne spôsobil nižší presystémový metabolizmus anagrelidu na 3-hydroxyanagrelid u starších pacientov.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Toxicita po opakovanom podaní

Po opakovanom perorálnom podaní anagrelidu psom, sa pri dávke 1 mg/kg/deň alebo vyššej pozorovali subendokardiálne krvácanie a fokálna nekróza myokardu u samcov a samíc, pričom samci boli senzitívnejší. Dávka, pri ktorej nebol pozorovaný účinok (NOEL - no observed effect level) u samcov psov (0,3 mg/kg/deň) zodpovedá 0,1; 0,1 a 1,6-násobku AUC u ľudí pre dávku anagrelidu 2 mg/deň, a metabolity BCH24426 a RL603, v uvedenom poradí.

Reprodukčná toxikológia

Fertilita

U samcov potkanov bolo zistené, že anagrelid pri perorálnych dávkach až do 240 mg/kg/deň (>1 000-násobok dávky 2 mg/deň, na základe plochy povrchu tela), nemá žiadny vplyv na fertilitu a reprodukčné schopnosti. U samíc potkanov bolo pri dávke 30 mg/kg/deň pozorované zvýšenie pred a poimplantačných strát a pokles priemerného počtu živých embryí. NOEL (10 mg/kg/deň) pre tento účinok bola 143, 12 a 11-násobne vyššia ako AUC u ľudí po podaní dávky anagrelidu 2 mg/deň, a metabolitov BCH24426 a RL603, v uvedenom poradí.

Štúdie embryofetálneho vývoja

U potkanov a králikov boli toxické dávky anagrelidu pre matku spojené so zvýšenou resorpciou embrya a úmrtnosťou plodu.

V štúdiu prenatálneho a postnatálneho vývoja u samíc potkanov vyvolával anagrelid pri perorálnych dávkach ≥ 10 mg/kg iný ako nežiaduci účinok v podobe predĺženia doby gravidity. Pri dávke NOEL (3 mg/kg/deň), AUC pre anagrelid a metabolity BCH24426 a RL603 bola 14-, 2- a 2-násobne vyššia ako AUC u ľudí po podaní perorálnej dávky anagrelidu 2 mg/deň.

Anagrelid pri dávke ≥ 60 mg/kg zvýšil dobu trvania pôrodov u samíc a mortalitu plodov. Pri dávke NOEL (30 mg/kg/deň), AUC pre anagrelid a metabolity BCH24426 a RL603 bola 425-, 31- a 13-násobne vyššia ako AUC u ľudí po podaní perorálnej dávky anagrelidu 2 mg/deň, v uvedenom poradí.

Mutagénny a karcinogénny potenciál

Štúdie genotoxického potenciálu anagrelidu nezistili žiadne mutagénne alebo klastogénne účinky.

Počas dvojročnej štúdie karcinogenity na potkanoch boli pozorované neneoplastické a neoplastické nálezy, ktoré súviseli alebo sa pripísali zvýšenému farmakologickému účinku. V rámci nich sa výskyt adrenálnych feochromocytómov zvýšil v porovnaní s kontrolnými zvieratami u samčiekov

pri všetkých úrovniach dávok (≥ 3 mg/kg/deň) a u samičiek pri dávke 10 mg/kg/deň a vyššej. Najnižšia dávka u samčekov (3 mg/kg/deň) zodpovedá 37-násobku expozície (AUC) u človeka po podaní dávky 1 mg dvakrát denne. Adenokarcinómy maternice epigenetického pôvodu mohli súvisieť s enzýmovou indukciou rodiny enzýmov CYP1. Boli pozorované u samičiek prijímajúcich 30 mg/kg/deň, čo zodpovedá 572-násobku expozície (AUC) u človeka po podaní dávky 1 mg dvakrát denne.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Obsah kapsuly

monohydrát laktózy
sodná soľ kroskarmelózy
povidón (K29/32)
laktóza
mikrokryštalická celulóza
stearát horečnatý

Obal kapsuly

želatína
oxid titaničitý (E171)

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajúte pri teplote neprevyšujúcej 30 °C.
Uchovávajúte v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom a vlhkosťou.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Polyetylénové fľaše s vysokou hustotou (HDPE), s detským bezpečnostným polypropylénovým (PP) uzáverom a s vysúšadlom obsahujúce 42 alebo 100 kapsúl.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Žiadne zvláštne požiadavky.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

Vipharm S.A.
ul. A. i F. Radziwiłłow 9
05-850 Ożarów Mazowiecki
Poľsko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

Anagrelide Vipfarm 0,5 mg: 44/0019/18-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDLŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 24. januára 2018

Dátum posledného predĺženia registrácie: 22. júla 2022

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

10/2022