

## SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

### 1. NÁZOV LIEKU

Anagrelid AOP 0,5 mg tvrdé kapsuly

### 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá kapsula obsahuje monohydrát anagrelídium-chloridu, čo zodpovedá 0,5 mg anagrelidu.

#### Pomocná látka so známym účinkom

Každá kapsula obsahuje 94 mg laktózy, monohydrátu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

### 3. LIEKOVÁ FORMA

Tvrdá kapsula.

Modrá tvrdá kapsula veľkosti 4 s rozmermi  $14,3 \pm 0,3$  mm naplnená bielym práškom.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikácie

Anagrelid AOP je indikovaný na redukciu zvýšeného počtu krvných doštičiek a s tým spojených klinických príznakov u vysoko rizikových pacientov s esenciálnou trombocytémiou.

Vysoko rizikový pacient s esenciálnou trombocytémiou je definovaný jednou alebo viacerými z nasledujúcich charakteristík:

- Vek  $\geq 60$  rokov
- Počet krvných doštičiek  $\geq 1\,000 \times 10^9/l$
- Nárast počtu krvných doštičiek  $\geq 300 \times 10^9/l$  za posledné 3 mesiace
- Závažné trombohemoragické alebo ischemické príznaky v anamnéze
- Vaskulárne rizikové faktory

#### 4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

##### Dávkovanie

Liečbu Anagrelidom AOP má začať lekár so skúsenosťami v liečbe esenciálnej trombocytémie.

Dávka Anagrelidu AOP musí byť určená individuálne pre každého pacienta a je potrebné, aby bola sledovaná lekárom.

Odporúčaná začiatková dávka Anagrelidu AOP je 0,5 až 1,0 mg denne. Začiatková dávka by sa mala udržiavať najmenej jeden týždeň. Po uplynutí jedného týždňa sa dávka môže individuálne upraviť tak, aby sa dosiahla najnižšia dávka potrebná na udržanie počtu krvných doštičiek  $< 600 \times 10^9/l$ . Ideálny počet krvných doštičiek je v rozmedzí  $150 \times 10^9/l$  až  $400 \times 10^9/l$ .

Zvýšenie dennej dávky by nemalo presiahnuť 0,5 mg týždenne a maximálna jednorazová dávka by nemala presiahnuť 2,5 mg. Celková denná dávka by nemala presiahnuť 5 mg.

Ak je celková denná dávka vyššia než 0,5 mg denne, Anagrelid AOP by sa mal podávať dvakrát denne (každých 12 hodín) alebo trikrát denne (každých 8 hodín).

Terapeutický účinok Anagrelidu AOP je potrebné pravidelne kontrolovať (pozri časť 4.4). Po začatí liečby sa má každý týždeň merať počet krvných doštičiek, až kým nie je dosiahnutá individuálna optimálna odpoveď (normalizácia počtu krvných doštičiek alebo redukcia ich počtu na  $< 600 \times 10^9/l$ ). Potom je potrebné počet krvných doštičiek sledovať v pravidelných intervaloch podľa pokynov lekára.

Obvykle je možné pokles počtu krvných doštičiek pozorovať v rozmedzí 14 až 21 dní od začiatku liečby. U väčšiny pacientov sa dá adekvátna terapeutická odpoveď dosiahnuť a udržať s dávkou 1 až 3 mg denne.

Anagrelid AOP je určený na kontinuálne užívanie. Po ukončení liečby Anagrelidom AOP sa do 4 až 8 dní počet krvných doštičiek zvýši a do 10 až 14 dní sa dosiahnu hodnoty pred liečbou.

#### *Starší pacienti*

U starších pacientov liečených anagrelidom nebola nutná zmena dávkovania v súvislosti s vekom.

#### *Porucha funkcie obličiek*

Pre túto populáciu pacientov nie sú k dispozícii žiadne špecifické farmakokinetické údaje. Preto je pred začatím liečby u pacientov s renálnou insuficienciou potrebné zhodnotiť pomer potenciálneho rizika a prínosu liečby anagrelidom (pozri časti 4.3, 4.4 a 5.1). Liečba anagrelidom u pacientov so závažnou renálnou insuficienciou (klírens kreatinínu  $< 30$  ml/min) je kontraindikovaná (pozri časť 4.3).

#### *Porucha funkcie pečene*

Pre túto populáciu pacientov nie sú k dispozícii žiadne špecifické farmakokinetické údaje. Hepatálny metabolizmus predstavuje najdôležitejšiu cestu eliminácie lieku a funkcie pečene, a preto sa dá očakávať jeho vplyv na tento proces. Pred liečbou u pacientov s miernou poruchou funkcie pečene sa musí zhodnotiť pomer potenciálneho rizika a prínosu liečby anagrelidom (pozri časti 4.3 a 4.4). Liečba anagrelidom u pacientov so stredne závažnou alebo závažnou hepatálnou insuficienciou je kontraindikovaná (pozri časť 4.3).

#### *Pediatrická populácia*

Bezpečnosť a účinnosť anagrelidu u detí vo veku do 18 rokov nebola stanovená. V súčasnosti dostupné údaje sú opísané v časti 5.2, ale neumožňujú uviesť odporúčania na dávkovanie.

#### Spôsob podávania

Na perorálne použitie. Anagrelid AOP kapsuly sa musia prehltnúť vcelku a zapiť malým množstvom tekutiny.

### **4.3 Kontraindikácie**

- Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1
- Kardiovaskulárne ochorenie 3. stupňa s negatívnym pomerom hodnotenia prínosu a rizika alebo 4. stupňa (kritériá South West Oncology Group)
- Závažná obličková nedostatočnosť (klírens kreatinínu  $< 30$  ml/min)
- Stredne závažná až závažná hepatálna insuficiencia

### **4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní**

#### *Všeobecné*

Anagrelid sa smie užívať iba vtedy, ak potenciálne prínosy liečby prevažujú nad potenciálnymi rizikami.

Liečba si vyžaduje prísny klinický dohľad nad pacientom vrátane komplexného vyšetrenia krvného obrazu (hemoglobín, počet bielych krviniek a krvných doštičiek) a vyšetrení týkajúcich sa funkcie pečene (napr. ALT a AST), funkcie obličiek (sérový kreatinín a močovina) a elektrolytov (draslík, horčík a vápnik).

#### *Prerušenie liečby a riziko trombózy*

V prípade prerušenia liečby alebo po ukončení liečby je zvýšenie počtu trombocytov variabilné, ale počet trombocytov 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 je potrebné časté monitorovanie počtu trombocytov (pozri časť 4.2).

Je potrebné vyhnúť sa náhlemu prerušeniu liečby z dôvodu rizika náhleho zvýšenia počtu trombocytov, čo môže viesť k potenciálne fatálnym trombotickým komplikáciám, ako napr. ischemická cievna mozgová príhoda. Pacienti majú byť poučení, ako rozpoznať skoré prejavy a symptómy naznačujúce trombotické komplikácie, ako je mozgový infarkt alebo infarkt myokardu, a v prípade objavenia príznakov, aby vyhľadali lekársku pomoc.

#### *Účinky na kardiovaskulárny systém*

Boli hlásené závažné kardiovaskulárne nežiaduce účinky vrátane prípadov torsade de pointes, ventrikulárnej tachykardie, kardiomyopatie, kardiomegálie a kongestívneho zlyhania srdca (pozri časť 4.8).

Anagrelid sa má užívať s opatrnosťou u pacientov so známymi rizikovými faktormi, ktoré môžu predlžovať QT interval, ako napríklad kongenitálny syndróm dlhého QT intervalu, pozitívna anamnéza získaného predĺženého QTc intervalu, lieky, ktoré môžu predĺžiť QTc interval a hypokaliémia.

Odporúča sa dôkladné sledovanie účinku na QTc interval.

Anagrelid sa má užívať s opatrnosťou tiež 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 užití s inhibítormi CYP1A2 (pozri časť 4.5).

Pred začiatkom liečby anagrelidom sa odporúča vykonať kardiovaskulárne vyšetrenie vrátane základného EKG a echokardiografie. Pacienti majú byť počas liečby monitorovaní kvôli možným účinkom na kardiovaskulárny systém, ktoré môžu vyžadovať ďalšie kardiovaskulárne, laboratórne a funkčné vyšetrenia. Pred podaním anagrelidu sa musia hypokaliémia a hypokalciémia upraviť a v priebehu liečby pravidelne monitorovať.

Anagrelid je inhibítor fosfodiesterázy III (PDE III) cyklického AMP a kvôli jeho pozitívne inotropným a chronotropným účinkom sa má používať opatrne u pacientov v akomkoľvek veku s diagnostikovaným srdcovým ochorením alebo podozrením naň. Navyše sa vyskytli závažné kardiovaskulárne nežiaduce účinky aj u pacientov bez podozrenia na ochorenie srdca, ktorí mali výsledky kardiovaskulárneho vyšetrenia pred liečbou v norme.

Často boli pozorované palpitácie a bolesti hlavy, najmä na začiatku liečby (pozri časť 4.8). Tieto nežiaduce účinky možno redukovať pomalým zvyšovaním dávky so začiatočnou dávkou 0,5 až 1,0 mg denne a zvyčajne sa zmiernia v priebehu niekoľkých týždňov.

#### *Plúcna hypertenzia*

U pacientov liečených anagrelidom boli hlásené prípady pľúcnej hypertenzie. Pred začatím liečby a počas liečby anagrelidom majú byť pacienti sledovaní z hľadiska prejavov a príznakov základného kardiopulmonálneho ochorenia.

*Porucha funkcie pečene* (pozri časti 4.2 a 4.3)

U pacientov s poruchou funkcie pečene sú potrebné, najmä na začiatku liečby, časté testy funkcie pečene.

*Porucha funkcie obličiek (pozri časti 4.2 a 4.3)*

U pacientov s poruchou funkcie obličiek sú potrebné, najmä na začiatku liečby, časté testy funkcie obličiek.

*Anagrelid AOP obsahuje laktózu*

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

#### **4.5 Liekové a iné interakcie**

Vykonalo sa obmedzené množstvo farmakokinetických a/alebo farmakodynamických štúdií skúmajúcich možné interakcie medzi anagrelidom a inými liekmi.

Súbežne s anagrelidom sa použili nasledovné liečivá: kyselina acetylsalicylová, paracetamol,  $\beta$ -blokátory, ACE inhibítory, klopidogrel, kumarín, kyselina listová, amlodipín, karbamazepín, hydrochlorotiazid, indapamid, furosemid, železo, izosorbidmononitrát, levotyroxín, sodná soľ, simvastatín, tiklopidín, ranitidín, hydroxymočovina, alopurinol a digoxín.

Okrem kyseliny acetylsalicylovej (zvýšené riziko krvácania) sa nepozorovali žiadne významné interakcie.

*Vplyv iných liečiv na anagrelid:*

- Anagrelid sa primárne metabolizuje prostredníctvom CYP1A2. CYP1A2 inhibujú viaceré liečivá, vrátane fluvoxamínu a enoxacínu a tieto liečivá môžu teoreticky nežiaduco ovplyvniť klírens anagrelidu. Induktory CYP1A2 (ako je omeprazol) môžu znížiť expozíciu anagrelidu (pozri časť 5.2).
- *In vivo* interakčné štúdie u ľudí preukázali, že digoxín a warfarín neovplyvňujú farmakokinetické vlastnosti anagrelidu.
  - Anagrelid sa má používať s opatnosťou u pacientov užívajúcich lieky, ktoré môžu predĺžiť QTc interval a s hypokaliémiou.

*Vplyv anagrelidu na iné liečivá:*

- Anagrelid vykazuje istý obmedzený inhibičný účinok na CYP1A2, čo môže predstavovať teoretickú možnosť interakcie s inými súbežne podávanými liečivami, ktoré majú rovnaký mechanizmus klírensu, napríklad teofylín.
- Anagrelid je inhibítor fosfodiesterázy III (PDE III). Anagrelid môže zosilňovať účinky liekov s podobnými vlastnosťami, ako sú inotropne pôsobiaci milrinón, enoximón, amrinón, olprinón a cilostazol.
- *In vitro* štúdie v ľudskej plnej krvi preukázali, že antiagregačné účinky kyseliny acetylsalicylovej vykazovali v prítomnosti anagrelidu aditívny efekt, a nie synergický. Pri dávkach odporúčaných na liečbu esenciálnej trombocytémie môže anagrelid teoreticky zosilňovať účinky iných liečiv, ktoré inhibujú alebo modifikujú funkciu krvných doštičiek, napr. kyselina acetylsalicylová. Súbežné podávanie opakovanej dávky anagrelidu a kyseliny acetylsalicylovej môže zvýšiť antiagregačné účinky každého liečiva v porovnaní s podávaním samotnej kyseliny acetylsalicylovej. U niektorých pacientov s esenciálnou trombocytémiou, súbežne liečených kyselinou acetylsalicylovou a anagrelidom, sa vyskytlo rozsiahle krvácanie. Preto, z dôvodu nedostatku údajov o pacientoch s esenciálnou trombocytémiou, sa majú pred začatím liečby zhodnotiť potenciálne riziká súbežného užívania anagrelidu a kyseliny acetylsalicylovej, predovšetkým u pacientov s vysokým rizikovým profilom pre krvácanie.
- Anagrelid môže u niektorých pacientov spôsobovať gastrointestinálne poruchy a zhoršiť absorpciu hormonálnej perorálnej antikoncepcie.

*Interakcie s jedlom*

Jedlo spomaľuje absorpciu anagrelidu, ale významne nemení systémovú expozíciu. Vplyv jedla na biologickú dostupnosť sa pri užívaní anagrelidu nepovažuje za klinicky významný. Preukázalo sa, že grapefruitový džús inhibuje CYP1A2, a tým môže znížiť klírens anagrelidu.

#### **4.6 Fertilita, gravidita a laktácia**

##### Gravidita

Nie sú k dispozícii dostatočné údaje o užívaní anagrelidu u gravidných žien. Štúdie na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu (pozri časť 5.3). Potenciálne riziko pre ľudí nie je známe, a preto sa užívanie anagrelidu počas gravidity neodporúča. Ak sa anagrelid užíva počas gravidity alebo pacientka počas užívania lieku otehotnie, je potrebné ju upozorniť na potenciálne riziko pre plod.

##### Ženy vo fertilnom veku

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

##### Dojčenie

Nie je známe, či sa anagrelid/jeho metabolity vylučujú do ľudského mlieka. Dostupné údaje u zvierat preukázali vylučovanie anagrelidu/jeho metabolitov do mlieka. Riziko pre novorodencov/dojčatá sa nedá vylúčiť. Dojčenie má byť počas liečby anagrelidom prerušené.

##### Fertilita

Nie sú k dispozícii žiadne údaje o vplyve anagrelidu na ľudskú fertilitu. U samcov potkanov sa nepozoroval žiadny vplyv anagrelidu na fertilitu alebo reprodukčné schopnosti. U samíc potkanov anagrelid narušil proces implantácie pri podávaní dávok prevyšujúcich rozsah terapeutických dávok (pozri časť 5.3).

#### **4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje**

Neboli vykonané žiadne štúdie účinkov na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. V klinických skúšaníach bol ako nežiaduci účinok často hlásený výskyt závratov.

Ak pacienti pociťujú počas užívania Anagrelidu AOP závraty, neodporúča sa im viesť vozidlá ani obsluhovať stroje.

#### **4.8 Nežiaduce účinky**

Najčastejšie nežiaduce účinky anagrelidu, ktoré boli z hľadiska intenzity prevažne mierne a počas liečby poklesli, boli: bolesti hlavy, palpitácie, edémy, nauzea a hnačka.

Predpokladá sa, že tieto nežiaduce účinky sú dôsledkom farmakologického účinku anagrelidu (inhibícia fosfodiesterázy III; pozri časť 5.1). Pomalým zvyšovaním dávky od začiatkovej dávky 0,5 až 1,0 mg denne sa tieto účinky môžu znižovať.

Nasledovné nežiaduce účinky sú uvedené podľa tried orgánových systémov a ich frekvencie:

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)

##### ***Poruchy krvi a lymfatického systému***

Časté: anémia, ekchymóza

Menej časté: trombocytopenia, krvácanie, hematóm

##### ***Poruchy metabolizmu a výživy***

Časté: edém

Menej časté: prírastok hmotnosti

### ***Poruchy nervového systému***

Veľmi časté: bolesti hlavy  
Časté: vertigo, parestézia, nespavosť  
Menej časté: depresia, nervozita, xerostómia, migréna, hypestézia  
Neznáme: mozgový infarkt\*

### ***Poruchy oka***

Menej časté: poruchy videnia, konjunktivitída

### ***Poruchy ucha a labyrintu***

Menej časté: tinitus

### ***Poruchy srdca a srdcovej činnosti***

Časté: palpitácie, tachykardia, hypertenzia  
Menej časté: srdcová nedostatočnosť, kongestívne zlyhanie srdca, arytmia, supraventrikulárna tachykardia, ventrikulárna tachykardia, synkopa  
Zriedkavé: atriálna fibrilácia, *angina pectoris*, infarkt myokardu, ortostatická hypotenzia, Prinzmetalova angína  
Neznáme: torsade de pointes

### ***Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína***

Časté: epistaxa  
Menej časté: pľúcna hypertenzia, dyspnoe, infekcia dýchacích ciest  
Zriedkavé: pleurálna efúzia, pneumónia, astma  
Neznáme: pľúcna fibróza

### ***Poruchy gastrointestinálneho traktu***

Časté: nauzea, hnačka, dyspepsia  
Menej časté: vracanie, plynatosť, zápcha, bolesť brucha  
Zriedkavé: gastritída, strata chuti do jedla

### ***Poruchy kože a podkožného tkaniva***

Časté: ekzém  
Menej časté: alopecia, pruritus  
Zriedkavé: kožná vyrážka

### ***Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva***

Časté: bolesti chrbta  
Menej časté: myalgia, artralgia

### ***Poruchy obličiek a močových ciest***

Menej časté: renálna insuficiencia, infekcie močových ciest  
Zriedkavé: noktúria  
Neznáme: tubulointersticiálna nefritída

### ***Poruchy pečene a žľových ciest***

Zriedkavé: zvýšené hodnoty pečeňových enzýmov

### ***Celkové poruchy a reakcie v mieste podania***

Časté: únava  
Menej časté: bolesť, slabosť  
Zriedkavé: príznaky podobné chrípke, triaška, celkový pocit nepohodlia

\*Mozgový infarkt, infarkt myokardu pozri časť 4.4 Prerušenie liečby a riziko trombózy

V literatúre sú hlásené nasledovné nežiaduce účinky anagrelidu:

Pancytopenia, retencia tekutín, strata hmotnosti, zmätenosť, amnézia, somnolencia, strata koordinácie, dyzartria, diplopia, kardiomegália, kardiomyopatia, perikardiálna efúzia, vazodilatácia, pleurálna efúzia, pľúcna hypertenzia, pľúcne infiltráty, alergická alveolitída, anorexia, pankreatitída, krvácanie do tráviaceho traktu, porucha tráviaceho systému, kolitída, krvácanie d'asien, suchá pokožka, zvýšené hodnoty sérového kreatinínu, bolesť na hrudi, horúčka, asténia, impotencia

#### 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**

Vyššie než odporúčané dávky anagrelidu vedú k zníženiu krvného tlaku, čo môže spôsobiť hypotenziu, ako aj tachykardiu. Jednorazová dávka 5 mg anagrelidu môže spôsobiť zníženie krvného tlaku, zvyčajne sprevádzané vertigom.

Existuje malý počet hlásení predávkovania anagrelidom. Medzi hlásené príznaky patrí sínusová tachykardia a vracanie. Tieto príznaky odzneli po zavedení konzervatívnych opatrení.

Špecifické antidotum pre anagrelid nie je známe.

V prípade predávkovania je potrebné pozorné sledovanie klinického stavu pacienta. To zahŕňa vyšetrenie počtu trombocytov kvôli novej trombocytopenii. V prípade potreby sa má dávka znížiť alebo prerušiť jej podávanie, kým sa počet trombocytov nevráti do normálnych hodnôt.

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: Iné cytostatiká, ATC kód: L01XX35

#### Mechanizmus účinku

Anagrelid spôsobuje u ľudí od dávky závislý a selektívny pokles počtu trombocytov; presný mechanizmus účinku nie je zatiaľ úplne známy.

Anagrelid je inhibítor fosfodiesterázy III cyklického AMP.

*In vitro* štúdie ľudskej megakaryocytopoézy potvrdili, že inhibičný účinok anagrelidu na tvorbu trombocytov u človeka je spôsobený spomalením maturácie (zrenia) megakaryocytov, zmenšením ich veľkosti a znížením ploidity (počtu sád chromozómov v megakaryocyte). Podobné *in vivo* účinky sa preukázali na bioptických vzorkách kostnej drene liečených pacientov.

#### Farmakodynamické účinky

##### *Vplyv na srdcovú frekvenciu a QTc interval*

Vplyv dvoch veľkostí 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 aktívne kontrolovanej štúdii so skríženým dizajnom („cross-over“) u zdravých dospelých mužov a žien.

Zvýšenie srdcovej frekvencie závislé od dávky nastalo v priebehu prvých 12 hodín, pričom maximálne zvýšenie nastalo približne v čase maximálnej koncentrácie. Maximálna zmena priemernej srdcovej frekvencie nastala 2 hodiny po podaní lieku a rovnala sa +7,8 úderov za minútu (bpm) pri dávke 0,5 mg a +29,1 bpm pri dávke 2,5 mg.

Prechodné zvýšenie priemernej hodnoty QTc intervalu bolo pozorované pri oboch dávkach v období zvyšujúcej sa srdcovej frekvencie a maximálna zmena priemernej hodnoty QTcF intervalu (QT interval korigovaný metódou podľa Fridericia) sa rovnala +5,0 ms po 2 hodinách pri dávke 0,5 mg a +10,0 ms po 1 hodine pri dávke 2,5 mg.

Pri podávaní v rozmedzí terapeutických dávok anagrelid nespôsobuje významné zmeny počtu leukocytov a koagulačných parametrov, ale môže spôsobovať malé zmeny počtu erytrocytov.

Pri podávaní vyšších ako terapeutických dávok anagrelid inhibuje fosfodiesterázu cyklického AMP a ADP a kolagénom indukovanú agregáciu trombocytov.

## 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

### Absorpcia

Po perorálnom podaní anagrelidu u ľudí sa približne 75 % absorbuje z gastrointestinálneho traktu. U zdravých dobrovoľníkov sa maximálna plazmatická koncentrácia dosiahne približne po 1,38 h. od podania, počas eliminácie je tiež približne 1,38 hodiny.

Farmakokinetická štúdia preukázala oneskorenie  $T_{max}$ , ako aj zníženie  $C_{max}$  a AUC Anagrelidu AOP v porovnaní s iným liekom obsahujúcim anagrelid. Tento oneskorený prechod liečiva Anagrelidu AOP – napriek rovnakej účinnosti – môže byť príčinou odlišného profilu, pokiaľ ide o vedľajšie účinky.

Absorpcia anagrelidu z gastrointestinálneho traktu sa znižuje súbežným požitím jedla. Kulminácia maximálnej plazmatickej koncentrácie môže byť oneskorená až o 2 hodiny. Táto skutočnosť nemá ale významný účinok na biologickú dostupnosť ani klinickú účinnosť anagrelidu.

### Distribúcia

Anagrelid má vysoký distribučný objem (12 l/kg). Distribúcia do jednotlivých kompartmentov, ako aj stupeň väzby na plazmatické proteíny, nie sú známe.

### Metabolizmus

Anagrelid sa intenzívne metabolizuje, hlavne prostredníctvom CYP1A2 v pečeni, a tvorí 3-hydroxyanagrelid, ktorý sa ďalej metabolizuje na 2-amino-5,6-dichlór-3,4-dihydrochinazolín. 3-hydroxyanagrelid, rovnako ako anagrelid, ovplyvňuje megakaryopoézu a vykazuje ešte silnejší účinok vzhľadom na inhibíciu fosfodiesterázy III.

Účinok omeprazolu, induktora CYP1A2, na farmakokinetiku anagrelidu sa skúmal u 20 zdravých dospelých jedincov po opakovaných dávkach 40 mg raz 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 uvedenom poradí a zodpovedajúce hodnoty pre 3-hydroxyanagrelid, aktívny metabolit anagrelidu, sa znížili o 13 %, 14 % a 18 %, v uvedenom poradí.

### Eliminácia

Po podaní anagrelidu označeného  $C^{14}$  sa 75 % rádioaktivity vylúči močom do 6 dní a 10 % sa vylúči stolicou.

Počas dlhodobého podávania by nemalo dôjsť ku kumulácii anagrelidu, keďže má krátky polčas eliminácie. Tento predpoklad podporujú klinické údaje: do 4 až 8 dní po ukončení podávania lieku sa počet trombocytov vráti na hodnoty pred liečbou.

### *Starší pacienti*

Boli analyzované farmakokinetické údaje u pacientov s myeloproliferatívnym ochorením, liečených anagrelidom v trvaní 4 týždňov. Plazmatické koncentrácie anagrelidu boli porovnateľné u pacientov mladších ako 65 rokov (n=16) a pacientov vo veku 65 rokov a starších (n=18).

### *Pediatrická populácia*



Farmakokinetické údaje získané u detí a dospievajúcich (vekové rozmedzie 7 – 16 rokov) s esenciálnou trombocytémiou, ktorým bol anagrelid podávaný nalačno, naznačujú, že expozícia ( $C_{max}$  a AUC) anagrelidu normalizovaná na dávku bola vyššia u detí/dospievajúcich v porovnaní s dospelými. Expozícia aktívneho metabolitu, normalizovaná na dávku, mala tendenciu byť tiež vyššia.

### 5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

#### Toxicita po opakovanom podávaní

Po opakovanom perorálnom podávaní anagrelidu psom bolo pri dávke 1 mg/kg/deň (12- až 16-násobok maximálnej terapeutickkej dávky) alebo vyššej pozorované subendokardiálne krvácanie a fokálna myokardiálna nekróza u samcov aj samíc, pričom samce boli senzitívnejšie. Dávka bez pozorovaného účinku (NOEL – no observed effect level) u samcov psov (0,3 mg/kg/deň) bola v uvedenom poradí 0,1-, 0,1- a 1,6-násobne vyššia ako hodnoty AUC anagrelidu, metabolitu BCH24426 a metabolitu RL603, dosiahnuté u ľudí po podávaní dávky anagrelidu 2 mg/deň.

#### Reprodukčná toxicita

##### Fertilita

U samcov potkanov bolo zistené, že anagrelid pri perorálnych dávkach do 240 mg/kg/deň (> 1 000-násobok dávky 2 mg/deň v prepočte na plochu povrchu tela) nemá žiadny vplyv na fertilitu a schopnosť reprodukcie. U samíc potkanov bolo pri dávke 30 mg/kg/deň pozorované zvýšenie preimplantačných a postimplantačných strát a zníženie priemerného počtu živých embryí. Hodnota dávky NOEL (10 mg/kg/deň) pre tento účinok bola v uvedenom poradí 143-, 12- a 11-násobne vyššia ako AUC anagrelidu, metabolitu BCH24426 a metabolitu RL603, dosiahnuté u ľudí po podávaní dávky anagrelidu 2 mg/deň.

##### Štúdie embryofetálneho vývinu

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

V štúdií prenatalného a postnatalného vývinu u samíc potkanov spôsobil anagrelid, podávaný v perorálnych dávkach  $\geq 10$  mg/kg, neškodné predĺženie doby gestácie. Pri hodnote dávky NOEL (3 mg/kg/deň) bola AUC anagrelidu, metabolitu BCH24426 a metabolitu RL603 v uvedenom poradí 14-, 2- a 2-násobne vyššia ako hodnoty AUC dosiahnuté u ľudí po podávaní perorálnej dávky anagrelidu 2 mg/deň.

Anagrelid podávaný v dávkach  $\geq 60$  mg/kg predĺžil čas pôrodu u samíc a zvýšil úmrtnosť plodov. Pri hodnote dávky NOEL (30 mg/kg/deň), AUC pre anagrelid a metabolity BCH24426 a RL603 boli v uvedenom poradí 425-, 31- a 13-násobne vyššie ako AUC anagrelidu dosiahnuté u ľudí po podávaní perorálnej dávky anagrelidu 2 mg/deň.

##### Mutagénny a karcinogénny potenciál

Štúdie genotoxického potenciálu anagrelidu nezistili žiadne mutagénne ani klastogénne účinky.

Počas dvojročnej štúdie karcinogenity na potkanoch boli pozorované non-neoplastické nálezy, ktoré súviseli alebo sa pripisovali zosilnenému farmakologickému účinku. V rámci týchto nálezov bol výskyt adrenálnych feochromocytómov v porovnaní s kontrolnou skupinou zvierat vyšší pri všetkých veľkostiach dávky ( $\geq 3$  mg/kg/deň) u samcov a pri podávaní dávky 10 mg/kg/deň a vyššej u samíc. Najnižšia dávka u samcov (3 mg/kg/deň) zodpovedá 37-násobku expozície AUC dosiahnutej u ľudí po podávaní dávky 1 mg dvakrát denne. Adenokarcinómy maternice epigenetického pôvodu môžu súvisieť s indukciou enzýmov rodiny CYP1. Pozorovali sa u samíc, ktorým sa podávala dávka 30 mg/kg/deň, čo zodpovedá 572-násobku expozície AUC dosiahnutej u ľudí po podávaní dávky 1 mg dvakrát denne.

## 6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

### 6.1 Zoznam pomocných látok

*Obsah kapsuly*

Laktóza, monohydrát; povidón K30, krosopovidón (typ A); celulóza, mikrokryštalická (E460); stearát horečnatý (E470b)

*Obal kapsuly*

Oxid titaničitý (E171), indigotín (E132), želatína, voda

## **6.2 Inkompatibility**

Neaplikovateľné

## **6.3 Čas použiteľnosti**

3 roky

Tento liek zlikvidujte 100 dní po prvom otvorení.

## **6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie**

Uchovávajte pri teplote neprevyšujúcej 30 °C. Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

## **6.5 Druh obalu a obsah balenia**

Fľaše z polyetylénu s vysokou hustotou (HDPE) s detským bezpečnostným poistným polypropylénovým skrutkovacím viečkom s vysúšadlom. Balenie obsahuje 100 kapsúl.

## **6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom**

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

## **7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH  
Leopold-Ungar-Platz 2  
1190 Viedeň  
Rakúsko

## **8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO**

44/0123/18-S

## **9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE**

Dátum prvej registrácie: 5. apríla 2018

Dátum posledného predĺženia registrácie:

## **10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

07/2023