

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Anagrelide Vipfarm, 0,5 mg, kapsułki twarde

Anagrelide Vipfarm, 1 mg, kapsułki twarde

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Anagrelide Vipfarm, 0,5 mg, kapsułki twarde

Każda kapsułka twarda zawiera 0,5 mg anagrelidu (*Anagrelidum*) w postaci anagrelidu chlorowodoru jednowodnego.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

Każda kapsułka twarda zawiera laktozę jednowodną (28,0 mg) oraz laktozę (32,9 mg).

Anagrelide Vipfarm, 1 mg, kapsułki twarde

Każda kapsułka twarda zawiera 1 mg anagrelidu (*Anagrelidum*) w postaci anagrelidu chlorowodoru jednowodnego.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

Każda kapsułka twarda zawiera laktozę jednowodną (56,1 mg) oraz laktozę (65,8 mg)

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Kapsułka, twarda

Anagrelide Vipfarm, 0,5 mg, kapsułki twarde

Kapsułki twarde (rozmiar 4, 14,3 x 5,3 mm) z nieprzezroczystym białym korpusem i wieczkiem.

Każda kapsułka jest wypełniona białym lub prawie białym proszkiem.

Anagrelide Vipfarm, 1 mg, kapsułki twarde

Kapsułki twarde (rozmiar 4, 14,3 x 5,3 mm) z szarym korpusem i wieczkiem. Każda kapsułka jest wypełniona białym lub prawie białym proszkiem.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Anagrelid jest wskazany do obniżania zwiększonej liczby płytek krwi u pacjentów z nadpłytkowością samoistną (NS), którzy nie tolerują wcześniej stosowanego leczenia lub u których zwiększona liczba płytek krwi nie obniżyła się do zadowalającej wartości podczas wcześniej stosowanego leczenia.

Pacjent zagrożony nadpłytkowością samoistną

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

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

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie anagrelidem powinien rozpocząć klinicysta z odpowiednim doświadczeniem w zakresie postępowania z nadpłytkowością samoistną.

Dawkowanie

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

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

Skuteczność leczenia anagrelidem musi być regularnie monitorowana (patrz punkt 4.4). Jeśli dawka początkowa jest większa niż 1 mg/dobę, należy oznaczać liczbę płytek krwi co dwa dni w trakcie pierwszego tygodnia leczenia, a następnie co najmniej raz w tygodniu, aż do osiągnięcia stałej dawki podtrzymującej. Zwykle zmniejszenie liczby płytek krwi obserwuje się w ciągu od 14 do 21 dni od rozpoczęcia leczenia, a u większości pacjentów właściwa odpowiedź terapeutyczna następuje i zostaje utrzymana podczas stosowania dawki od 1 do 3 mg/dobę (więcej informacji dotyczących działania klinicznego przedstawiono w punkt 5.1).

Pacjenci w podeszłym wieku

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

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

Zaburzenia czynności nerek

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

Zaburzenia czynności wątroby

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

Dzieci i młodzież

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

Leczenie cytoredukujące stosuje się zazwyczaj u dzieci i młodzieży z grupy wysokiego ryzyka.

Leczenie anagrelidem należy rozpocząć wyłącznie, jeżeli u pacjenta wystąpią oznaki progresji choroby lub zakrzepy. Jeżeli rozpocznie się leczenie, należy regularnie oceniać stosunek korzyści do ryzyka oraz okresowo oceniać potrzebę dalszego leczenia.

Docelową liczbę płytek krwi dla danego pacjenta ustala indywidualnie lekarz prowadzący.

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

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

Sposób podawania

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

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na anagrelid lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1. Pacjenci z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby.

Pacjenci z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny < 50 ml/min).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Zaburzenia czynności wątroby

U pacjenta z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby, przed rozpoczęciem leczenia należy ocenić potencjalne ryzyko i korzyści leczenia anagrelidem. Nie zaleca się stosowania produktu u pacjentów ze zwiększoną aktywnością aminotransferaz (większą niż pięciokrotność górnej granicy normy) (patrz punkty 4.2 i 4.3).

Zaburzenia czynności nerek

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

Monitoring

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

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 poważne zdarzenia niepożądane ze strony 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 odstęg QTc oraz hipokalemia.

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

Zaleca się dokładne kontrolowanie wpływu na odstęp QTc.

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

Anagrelid jest inhibitorem fosfodiesterazy III cyklicznego adenozyńmonofosforanu (cAMP) i ze względu na dodatnie działanie inotropowe oraz chronotropowe, należy go stosować z zachowaniem ostrożności u pacjentów ze stwierdzoną chorobą serca lub jej podejrzeniem, bez względu na wiek pacjenta. Ponadto, poważne zdarzenia niepożądane ze strony układu sercowonaczyniowego występowały u pacjentów bez podejrzenia choroby serca oraz z prawidłową czynnością układu sercowo-naczyniowego przed leczeniem.

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

Nadciśnienie płucne

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

Dzieci i młodzież

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

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

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

Klinicznie istotne informacje

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

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

Substancje pomocnicze

Lek Anagrelide Vipfarm zawiera laktozę. Lek nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy (typu Lapp) lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

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

Wpływ innych substancji czynnych na anagrelid

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

Inhibitory CYP1A2

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

Induktory CYP1A2

- Substancje indukujące CYP1A2 (takie jak omeprazol) mogą zmniejszać ekspozycję na anagrelid, zwiększając ekspozycję na jego główny aktywny metabolit. Nie określono wpływu tego faktu na profil bezpieczeństwa i skuteczności 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, która teoretycznie może stwarzać ryzyko interakcji z innymi jednocześnie podawanymi produktami leczniczymi wykorzystującymi ten sam mechanizm eliminacji z organizmu, np. teofiliną.
- Anagrelid jest inhibitorem PDE III. Anagrelid może nasilać działanie produktów leczniczych o podobnych właściwościach, takich jak leki inotropowe milrynon, enoksymon, amrynon, olprynon i cylostazol.
- Badania interakcji *in vivo* u ludzi wykazały, że anagrelid nie wpływa na właściwości farmakokinetyczne digoksyny ani warfaryny.
- W dawkach zalecanych do stosowania w leczeniu nadpłytkowości samoistnej anagrelid może nasilać działanie innych produktów leczniczych, które hamują lub modyfikują czynność płytek krwi, np. kwasu acetylosalicylowego.
- W badaniu interakcji klinicznych przeprowadzonym na zdrowych osobach wykazano, że jednoczesne podawanie powtarzanej dawki anagrelidu 1 mg raz na dobę i kwasu acetylosalicylowego 75 mg raz na dobę może nasilać działanie hamujące agregację płytek krwi każdej z substancji czynnych, w porównaniu do samego kwasu acetylosalicylowego. U niektórych pacjentów z nadpłytkowością samoistną, którym podawano równocześnie kwas acetylosalicylowy i anagrelid, wystąpiły poważne krwotoki. W związku z tym, przed rozpoczęciem leczenia należy rozważyć potencjalne ryzyko i korzyści jednoczesnego stosowania anagrelidu z kwasem acetylosalicylowym, w szczególności u pacjentów należących do grupy wysokiego ryzyka wystąpienia krwotoków.
- Anagrelid może wywoływać zaburzenia jelitowe u niektórych pacjentów i ograniczać wchłanianie hormonalnych środków antykoncepcyjnych.

Interakcje z pokarmem

- Pokarm opóźnia wchłanianie anagrelidu, ale nie zmienia istotnie ekspozycji ogólnoustrojowej.
- 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 muszą stosować odpowiednie środki zapobiegania ciąży w trakcie leczenia anagrelidem.

Ciąża

Brak jest wystarczających danych dotyczących stosowania anagrelidu u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3). Potencjalne zagrożenie dla człowieka nie jest znane. Dlatego anagrelid 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/metabolity przenikają do mleka ludzkiego. Na podstawie dostępnych danych dotyczących zwierząt stwierdzono przenikanie anagrelidu/metabolitów do mleka. Nie można wykluczyć zagrożenia dla noworodków/dzieci. Podczas stosowania anagrelidu należy przerwać karmienie piersią.

Płodność

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

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

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

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

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

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

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

Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych

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

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

System klasyfikacji układów i narządów MedDRA	Częstość działań niepożądanych				
	<i>Bardzo często</i>	<i>Często</i>	<i>Niezbędnie często</i>	<i>Rzadko</i>	<i>Częstość nieznana</i>
<i>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</i>		Niedokrwistość	Pancytopenia Małopłytkowość Krwotok Wylewy podskórne		
<i>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</i>		Retencja płynów	Obrzęk Zmniejszenie masy ciała	Zwiększenie masy ciała	
<i>Zaburzenia układu nerwowego</i>	Ból głowy	Zawroty głowy	Depresja Niepamięć Dezorientacja Bezsenna Parestezje Niedoczulica Nerwowość Suchość błony śluzowej jamy ustnej	Migrena Dyzartria Senność Nieprawidłowa koordynacja	
<i>Zaburzenia oka</i>				Diplopia Zaburzenia widzenia	
<i>Zaburzenia ucha i błędnika</i>				Szumy uszne	
<i>Zaburzenia serca</i>		Częstoskurcz Kołatanie serca	Częstoskurcz komorowy Zastoinowa niewydolność serca Migotanie przedsionków Częstoskurcz nadkomorowy Arytmia Nadciśnienie tętnicze Omdlenie	Zawał serca Kardiomiopatia Kardiomegalia Wysięk osierdziowy Dławica piersiowa Niedociśnienie ortostatyczne Rozszerzenie naczyń	<i>Torsade de pointes</i>
<i>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</i>			Nadciśnienie płucne Zapalenie płuc Wysięk opłucnowy Duszność Krwawienie z nosa	Nacieki w płucach	Śródmiąższowa choroba płuc w tym zapalenie płuc oraz alergiczne zapalenie pęcherzyków płucnych
<i>Zaburzenia żołądka i jelit</i>		Biegunka Wymioty Ból brzucha Nudności Wzdęcia	Krwotok z przewodu pokarmowego Zapalenie trzustki Jadłowstręt Niestrawność Zaparcie Zaburzenia	Zapalenie okrężnicy Zapalenie żołądka Krwawienie z dziąseł	

			żołądkowo-jelitowe		
<i>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</i>			Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych		Zapalenie wątroby
<i>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</i>		Wysypka	Łysienie Świąd Przebarwienie skóry	Suchość skóry	
<i>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</i>			Bóle stawowe Bóle mięśniowe Bóle pleców		
<i>Zaburzenia nerek i dróg moczowych</i>			Impotencja	Niewydolność nerek Oddawanie moczu w nocy	Kanalikowo-śródmiąższowe zapalenie nerek
<i>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</i>		Zmęczenie	Ból w klatce piersiowej Gorączka Dreszcze Złe samopoczucie Osłabienie	Objawy grypopodobne Ból Astenia	
<i>Badania diagnostyczne</i>				Zwiększone stężenie kreatyniny we krwi	

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 w czasie badań klinicznych lub w ramach zbierania danych dotyczących choroby (patrz punkt 5.1).

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

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

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

Al. Jerozolimskie 181C

02-222 Warszawa

tel.: + 48 22 49-21-301

fax: +48 22 49-21-309

e-mail: ndl@urpl.gov.pl

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Po wprowadzeniu produktu do obrotu otrzymano zgłoszenia dotyczące celowego przedawkowania anagrelidu. Stwierdzone objawy obejmowały częstoskurcz zatokowy i wymioty. Objawy ustępowały przy 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 zidentyfikowano swoistego antidotum dla anagrelidu. W razie przedawkowania wymagana jest ścisła obserwacja kliniczna pacjenta, która obejmuje monitorowanie liczby płytek krwi w kierunku małopłytkowości. Dawkę należy zmniejszyć lub odstawić lek, w zależności od sytuacji, aż liczba płytek krwi powróci do prawidłowej wartości.

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 wykorzystujących hodowle komórkowe, anagrelid hamuje ekspresję czynników transkrypcyjnych, w tym GATA-1 oraz FOG-1, które są niezbędne w procesie megakariocytopoezy. W efekcie prowadzi to do zmniejszonego wytwarzania płytek krwi.

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

Anagrelid jest inhibitorem fosfodiesterazy III cyklicznego adenozynomonofosforanu (cAMP).

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

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) z udziałem ponad 4000 pacjentów z nowotworami mieloproliferacyjnymi. U pacjentów z nadpłytkowością samoistną pełną odpowiedź zdefiniowano jako zmniejszenie liczby płytek krwi do wartości $\leq 600 \times 10^9/l$ lub zmniejszenie liczby płytek o $\geq 50\%$ w porównaniu do wartości wyjściowej i utrzymanie tego efektu przez co najmniej 4 tygodnie. W badaniach klinicznych 700-012, 700-014, 700-999 oraz 13970-301 czas do wystąpienia całkowitej odpowiedzi wahał się w granicach od 4 do 12 tygodni. Nie wykazano w przekonujący sposób korzyści klinicznych w zakresie incydentów zakrzepowo-krwotocznych.

Wpływ na częstość akcji serca i odstęp QTc

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

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

Zaobserwowano przemijające zwiększenie średniego odstępu QTc dla obydwu dawek w okresie zwiększonej częstości akcji serca. Maksymalna zmiana 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 spadła do kontrolowanego poziomu po 12 tygodniach leczenia. Średnia dawka dobową była wyższa u pacjentów w wieku młodzieńczym.

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

Średnia całkowita dawka dobową anagrelidu 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.

W przypadku dzieci powyżej 6 lat właściwe wydaje się zastosowanie niższej dawki początkowej, 0,5 mg/dobę (patrz punkty 4.2, 4.4, 4.8, 5.2). U wszystkich pacjentów z grupy dzieci i młodzieży konieczne jest staranne dopasowanie dawki do pacjenta.

Ten produkt leczniczy został dopuszczony do obrotu zgodnie z procedurą dopuszczania 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 w około 1 godziny od podania. Dane farmakokinetyczne pochodzące od zdrowych ochotników wskazały, że przyjęcie pokarmu zmniejsza C_{max} anagrelidu o 14%, ale zwiększa AUC o 20%. Przyjęcie pokarmu zmniejszało 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-dihydrochinazolini.

Eliminacja

Okres półtrwania anagrelidu w osoczu krwi jest krótki i wynosi około 1,3 godziny. Jak można się spodziewać w oparciu o okres półtrwania, brak jest dowodów na kumulację anagrelidu w osoczu krwi. Mniej niż 1% dawki jest odzyskiwane z moczu w postaci anagrelidu. Średni odzysk 2-amino-5,6-dichloro-3,4-dihydrochinazolini z moczu wynosi 18-35% podanej dawki.

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

Liniiowość

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

Dzieci i młodzież

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

Osoby w podeszłym wieku

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

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Toksyczność wielokrotnych dawek

Po wielokrotnym doustnym podaniu anagrelidu psom w dawkach 1 mg/kg mc./dobę lub większych, wystąpiły krwotoki podścielzowe i ogniskowa martwica mięśnia sercowego. Samce były bardziej wrażliwe. Dawka na poziomie NOEL (ang. *no observed effect level*) u samców psów (0,3 mg/kg mc./dobę) odpowiada 0,1, 0,1 oraz 1,6 krotności wartości AUC u ludzi, odpowiednio dla anagrelidu 2 mg/dobę oraz metabolitów BCH24426 oraz RL603.

Szkodliwy wpływ na reprodukcję

Płodność

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

Badania dotyczące rozwoju zarodkowo-płodowego

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

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

Podawanie anagrelidu w dawkach ≥ 60 mg/kg przedłużało poród u suk i zwiększało śmiertelność płodów. Po podawaniu dawki na poziomie NOEL (30 mg/kg mc./dobę), wartości AUC dla anagrelidu oraz metabolitów BCH24426 i RL603 wyniosły odpowiednio 425-, 31- oraz 13-krotność wartości AUC u ludzi po podaniu dawki doustnej anagrelidu 2 mg/dobę.

Działanie mutagenne i rakotwórcze

W badaniach genotoksyczności anagrelidu nie stwierdzono 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 stosunku do grupy kontrolnej, u samców otrzymujących wszystkie wielkości dawek (≥ 3 mg/kg/dobę) oraz u

samic otrzymujących dawki 10 mg/kg/dobę i większe. Najmniejsza dawka u samców (3 mg/kg/dobę) odpowiada 37-krotności 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-krotności 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

Kroskarmeloza sodowa

Powidon (K29/32)

Laktoza

Celuloza mikrokrystaliczna

Magnezu stearynian

Anagrelide Vipharm, 0,5 mg, kapsułki twarde

Oślonka kapsułki

Żelatyna

Tytanu dwutlenek (E 171)

Anagrelide Vipharm, 1 mg, kapsułki twarde

Oślonka kapsułki

Żelatyna

Tytanu dwutlenek (E 171)

Żelaza tlenek czarny (E 172)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Anagrelide Vipharm, 0,5 mg, kapsułki twarde

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem i wilgocią.

Anagrelide Vipharm, 1 mg, kapsułki twarde

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Butelki z polietylenu o dużej gęstości (HDPE) z zabezpieczeniem przed dostępem dzieci wykonanym z polipropylenu (PP) oraz ze środkiem pochłaniającym wilgoć, zawierające 42 lub 100 kapsułek twardych.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Bez specjalnych wymagań dotyczących usuwania.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO