

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Anagrelidum AOP, 0,5 mg, kapsułki, twarde

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda kapsułka zawiera anagrelidu chlorowodorek w ilości odpowiadającej 0,5 mg anagrelidu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu

Każda kapsułka twarda zawiera 94 mg laktozy jednowodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Kapsułka, twarda

Niebieska kapsułka twarda o rozmiarze „4”, o długości $14,3 \pm 0,3$ mm, wypełniona białym proszkiem.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Anagrelidum AOP jest wskazany w celu zmniejszenia zwiększonej liczby płytek krwi, której towarzyszą objawy kliniczne u pacjentów z dużym ryzykiem występowania nadpłytkowości samoistnej.

Pacjenta z wysokim ryzykiem nadpłytkowości samoistnej określa się na podstawie obecności jednego lub więcej z następujących czynników:

- Wiek powyżej 60 lat
- Liczba płytek krwi $\geq 1000 \times 10^9/l$
- Zwiększenie liczby płytek krwi o $\geq 300 \times 10^9/l$ w ciągu 3 miesięcy
- Ciężkie zdarzenia zakrzepowo-krwotoczne lub objawy niedokrwienia w wywiadzie
- Naczyniopochodne czynniki ryzyka.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Leczenie produktem leczniczym Anagrelidum AOP powinni rozpoczynać lekarze posiadający doświadczenie w leczeniu nadpłytkowości samoistnej.

Dawkowanie produktu leczniczego Anagrelidum AOP jest ustalane indywidualnie dla każdego pacjenta i powinno być kontrolowane przez lekarza.

Zalecana dawka początkowa produktu leczniczego Anagrelidum AOP to 0,5 do 1,0 mg na dobę. Dawkę początkową należy utrzymać przez co najmniej jeden tydzień. Po tygodniu dawkę można dostosować indywidualnie tak, aby stosując najmniejszą dawkę liczba płytek wynosiła $< 600 \times 10^9/l$. Najlepiej jeżeli liczba płytek wynosi od $150 \times 10^9/l$ do $400 \times 10^9/l$.

Dawkę dobową leku można zwiększać nie więcej niż 0,5 mg w ciągu jednego tygodnia, a zalecana maksymalna dawka jednorazowa nie powinna przekraczać 2,5 mg. Nie należy stosować dawki większej, niż 5 mg na dobę.

Jeżeli całkowita dawka dobową jest większa niż 0,5 mg, produkt leczniczy Anagrelidum AOP należy stosować w dwóch dawkach podzielonych (co 12 godzin) lub trzech dawkach podzielonych (co 8 godzin).

Należy regularnie kontrolować wyniki leczenia produktem leczniczym Anagrelidum AOP (patrz punkt 4.4). Podczas rozpoczynania leczenia, należy co tydzień kontrolować liczbę płytek, aż do czasu osiągnięcia optymalnej odpowiedzi (normalizacja liczby płytek lub zmniejszenie do $< 600 \times 10^9/l$). Następnie liczbę płytek należy kontrolować w regularnych odstępach czasu, zgodnie z zaleceniem lekarza.

Zwykle, zmniejszenie liczby płytek krwi jest obserwowane w ciągu od 14 do 21 dni po rozpoczęciu leczenia. U większości pacjentów właściwa odpowiedź na leczenie następuje i zostaje utrzymana podczas stosowania dawki od 1 mg do 3 mg na dobę.

Anagrelidum AOP jest przeznaczony do długotrwałego stosowania. Po odstawieniu produktu leczniczego Anagrelidum AOP, liczba płytek zwiększy się w ciągu od 4 do 8 dni, a w ciągu 10 do 14 dni osiągnie wartość sprzed leczenia.

Osoby w podeszłym wieku

U pacjentów w podeszłym wieku leczonych anagrelidem nie były konieczne żadne zmiany dawkowania związane z wiekiem.

Zaburzenia czynności nerek

Nie ma specyficznych danych dotyczących farmakokinetyki w tej grupie pacjentów. Potencjalne ryzyko i korzyści leczenia anagrelidem pacjenta z zaburzeniami czynności nerek należy ocenić przed rozpoczęciem leczenia (patrz punkty 4.3, 4.4 i 5.1). Leczenie anagrelidem jest przeciwwskazane u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny < 30 ml/min) (patrz punkt 4.3).

Zaburzenia czynności wątroby

Nie ma specyficznych danych dotyczących farmakokinetyki w tej grupie pacjentów. Metabolizm wątrobowy stanowi główną drogę eliminacji anagrelidu z organizmu i, w związku z tym, można się spodziewać, że czynność wątroby będzie wpływać na ten proces. Potencjalne ryzyko i korzyści leczenia anagrelidem pacjenta z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby należy ocenić przed rozpoczęciem leczenia (patrz punkty 4.3 i 4.4). Leczenie anagrelidem jest przeciwwskazane u pacjentów z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 4.3).

Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności anagrelidu u dzieci i młodzieży w wieku do 18 lat. Aktualnie dostępne dane są opisane w punkcie 5.2, ale nie można podać zaleceń dotyczących dawkowania.

Sposób podawania

Podanie doustne. Kapsułki produktu Anagrelidum AOP należy połykać w całości, popijając małą ilością płynu.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Choroby układu krążenia o stopniu nasilenia 3. z negatywnym stosunkiem korzyści do ryzyka lub stopniu nasilenia 4. (kryteria toksyczności *South West Oncology Group*).
- Ciężka niewydolność nerek (klirens kreatyniny < 30 ml/min).

- Umiarkowana lub ciężka niewydolność wątroby.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Ogólne

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

Podczas leczenia wymagany jest ścisły nadzór kliniczny nad pacjentem, obejmujący badanie pełnej morfologii 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 badanie stężenia elektrolitów (potasu, magnezu i wapnia).

Wpływ na układ sercowo-naczyniowy

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

Anagrelid należy stosować ostrożnie u pacjentów ze znanymi czynnikami ryzyka wydłużenia odstępu QT, takimi jak wrodzony zespół wydłużonego odstępu QT, nabyty zespół wydłużonego odstępu QTc w wywiadzie, stosowanie produktów leczniczych, mogących wydłużać odstęp QTc oraz hipokalemia.

Zaleca się dokładne kontrolowanie wpływu na odstęp QTc.

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

Zaleca się przeprowadzenie badania układu sercowo-naczyniowego przed rozpoczęciem leczenia anagrelidem, w tym wykonanie początkowego badania elektrokardiograficznego i echokardiograficznego. Pacjentów należy kontrolować w trakcie leczenia, w celu wykrycia wpływu na układ sercowo-naczyniowy, co może wymagać dalszych badań układu sercowo-naczyniowego. Przed podaniem anagrelidu, należy skorygować istniejącą hipokalemię lub hipomagnezemię, a następnie okresowo kontrolować stężenie potasu i magnezu podczas leczenia.

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

Często obserwowano kołatanie serca i ból głowy, zwłaszcza na początku leczenia (patrz punkt 4.8.). W celu zminimalizowania tych działań niepożądanych, należy powoli zwiększać dawkę dobową, rozpoczynając od dawki początkowej wynoszącej 0,5 mg do 1,0 mg. Zgłaszane działania niepożądane zwykle ustępują w ciągu kilku tygodni.

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.

Zaburzenia czynności wątroby (patrz punkty 4.2. i 4.3.)

U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby, należy często przeprowadzać badania czynności wątroby, zwłaszcza na początku leczenia.

Zaburzenia czynności nerek (patrz punkty 4.2. i 4.3.)

U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, należy często przeprowadzać badania czynności nerek, zwłaszcza na początku leczenia.

Produkt leczniczy Anagrelidum AOP zawiera laktozę

Lek nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

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

Następujące leki były stosowane jednocześnie z anagrelidem: kwas acetylosalicylowy, paracetamol, beta-adrenolityki, inhibitory konwertazy angiotensyny (ACE), klopidogrel, kumarynę, kwas foliowy, amlodypinę, karbamazepinę, hydrochlorotiazyd, indapamid, furosemid, preparaty żelaza, monoazotan izosorbidu, L-tyroksynę, symwastatynę, tiklopidynę, ranitydynę, hydroksymocznik, allopuryinol i digoksynę.

Z wyjątkiem kwasu acetylosalicylowego (zwiększone ryzyko krwawienia), nie obserwowano istotnych interakcji.

Wpływ innych substancji na anagrelid:

- Anagrelid jest metabolizowany głównie przez enzym CYP1A2. Kilka produktów leczniczych, w tym fluwoksamina, enoksacyna i omeprazol, hamuje enzym CYP1A2i takie produkty lecznicze teoretycznie mogłyby niekorzystnie wpływać na eliminację anagrelidu.
- Badania interakcji *in vivo* u ludzi wykazały, że digoksyna i warfaryna nie wpływają na farmakokinetykę anagrelidu.
- Należy zachować ostrożność podczas stosowania anagrelidu u pacjentów z hipokaliemią i u pacjentów stosujących produkty lecznicze, mogące wydłużać odstęp QTc.

Wpływ anagrelidu na inne substancje:

- Anagrelid w pewnym, ograniczonym stopniu hamuje aktywność enzymu CYP1A2, co teoretycznie może stwarzać ryzyko interakcji z innymi, jednocześnie stosowanymi produktami leczniczymi, wykorzystującymi ten sam mechanizm eliminacji z organizmu, np. teofiliną.
- Anagrelid jest inhibitorem PDE III. Może on nasilać działanie produktów leczniczych o podobnych właściwościach, takich, jak leki inotropowe: milrynon, enoksymon, amrynon, olptrynon i cylostazol.
- Badanie *in vitro* ludzkiej krwi pełnej wykazało, że anagrelid może nasilać przeciwegregacyjne działanie kwasu acetylosalicylowego addycyjnie, ale nie synergistycznie. W dawkach zalecanych do stosowania w leczeniu nadpłytkowości samoistnej, anagrelid może teoretycznie nasilić działanie innych produktów leczniczych, które hamują lub modyfikują czynność płytek krwi, np. kwasu acetylosalicylowego. Jednoczesne, wielokrotne podawanie dawki anagrelidu i kwasu acetylosalicylowego może nasilać działanie hamujące agregację płytek krwi każdego z leków, w porównaniu do podania samego kwasu acetylosalicylowego. U niektórych pacjentów z nadpłytkowością samoistną, którym jednocześnie podawano kwas acetylosalicylowy i anagrelid, wystąpiły ciężkie krwotoki. W związku z tym, z powodu braku danych, dotyczących pacjentów z nadpłytkowością samoistną, przed rozpoczęciem leczenia należy rozważyć potencjalne ryzyko jednoczesnego stosowania anagrelidu z kwasem acetylosalicylowym, w szczególności u pacjentów należących do grupy wysokiego ryzyka wystąpienia krwotoków.
- U niektórych pacjentów anagrelid może wywołać zaburzenia jelitowe i zmniejszać wchłanianie doustnych hormonalnych środków antykoncepcyjnych.

Interakcje z pokarmem

Pokarm opóźnia wchłanianie anagrelidu, ale nie zmienia istotnie ekspozycji ogólnoustrojowej. Uważa się, że wpływ pokarmu na biodostępność anagrelidu jest nieistotny klinicznie.

Wykazano, że sok grejpfrutowy hamuje enzym CYP1A2 i dlatego może opóźniać eliminację anagrelidu.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

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 i dlatego anagrelid nie jest zalecany do stosowania w okresie ciąży. Jeśli anagrelid jest stosowany w okresie ciąży lub jeśli w trakcie stosowania produktu leczniczego kobieta zajdzie w ciążę, należy poinformować ją o potencjalnym zagrożeniu dla płodu.

Kobiety w wieku rozrodczym

Kobiety w wieku rozrodczym powinny stosować skuteczne metody antykoncepcji w trakcie stosowania anagrelidu.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy anagrelid i (lub) jego metabolity przenikają do mleka kobiecego. Na podstawie dostępnych danych dotyczących zwierząt stwierdzono przenikanie anagrelidu/metabolitów do mleka. Nie można wykluczyć zagrożenia dla noworodków i (lub) niemowląt karmionych piersią. Podczas stosowania anagrelidu należy przerwać karmienie piersią.

Płodność

Brak danych dotyczących wpływu anagrelidu na płodność u ludzi. Anagrelid nie miał wpływu na płodność oraz reprodukcję samców szczurów. 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

Nie przeprowadzono badań dotyczących wpływu produktu leczniczego na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Podczas badań klinicznych często zgłaszano zawroty głowy. Należy poinformować pacjentów, aby nie prowadzili pojazdów ani nie obsługiwali maszyn, jeśli podczas stosowania produktu Anagrelidum AOP wystąpią u nich zawroty głowy.

4.8 Działania niepożądane

Najczęściej zgłaszane działania niepożądane anagrelidu, które miały niewielkie nasilenie i zmniejszyły się w trakcie leczenia to: bóle głowy, kołatanie serca, obrzęki, nudności i biegunka.

Takich działań niepożądanych spodziewano się na podstawie właściwości farmakologiczne anagrelidu (inhibicja PDE III; patrz punkt 5.1). Stopniowe zwiększanie dawki od dawki początkowej wynoszącej 0,5 do 1,0 mg na dobę, może ograniczyć opisywane działania.

Następujące działania niepożądane wymieniono według klasyfikacji układów i narządów oraz częstości ich występowania:

Bardzo często ($\geq 1/10$)

Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)

Niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$)

Rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$)

Bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$)

Częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

Często: niedokrwistość, wybroczyny

Niezbyt często: małopłytkowość, krwotok, wylewy podskórne

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania

Często: obrzęk
Niezbyst często: zwiększenie masy ciała

Zaburzenia układu nerwowego

Bardzo często: bóle głowy
Często: zawroty głowy, parestezje, bezsenność
Niezbyst często: depresja, nerwowość, suchość błony śluzowej jamy ustnej, migrena

Zaburzenia oka

Niezbyst często: zaburzenia widzenia, zapalenie spojówek

Zaburzenia ucha i błędnika

Niezbyst często: szумы uszne

Zaburzenia serca

Często: kołatanie serca, częstoskurcz, nadciśnienie tętnicze
Niezbyst często: niewydolność serca, zastoinowa niewydolność serca, zaburzenia rytmu, częstoskurcz nadkomorowy, częstoskurcz komorowy, omdlenie
Rzadko: migotanie przedsionków, dławica piersiowa, zawał serca, niedociśnienie ortostatyczne
Częstość nieznana: *torsade de pointes*

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

Często: krwawienie z nosa
Niezbyst często: nadciśnienie płucne, duszność, zapalenie dróg oddechowych
Rzadko: wysięk opłucnowy, zapalenie płuc, astma
Częstość nieznana: zwłóknienie płuc

Zaburzenia żołądka i jelit

Często: nudności, biegunka, dyspepsja
Niezbyst często: wymioty, wzdęcia, zaparcie, ból brzucha
Rzadko: zapalenie błony śluzowej żołądka, brak łaknienia

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Często: wyprysk
Niezbyst często: łysienie, świąd
Rzadko: wysypka

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej

Często: ból pleców
Niezbyst często: bóle mięśniowe, bóle stawowe

Zaburzenia nerek i dróg moczowych

Niezbyst często: niewydolność nerek, zakażenie układu moczowego
Rzadko: oddawanie moczu w nocy
Częstość nieznana: kanalikowo-śródmiąższowe zapalenie nerek

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

Rzadko: zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Często: zmęczenie
Niezbyst często: ból, osłabienie
Rzadko: objawy grypopodobne, dreszcze, złe samopoczucie

Następujące działania niepożądane anagrelidu opisano w literaturze:

Pancytopenia, retencja płynów, zmniejszenie masy ciała, dezorientacja, niepamięć, senność, zaburzenia koordynacji, dyzartria, podwójne widzenie, kardiomegalia, kardiomiopatia, wysięk osierdziowy, rozszerzenie naczyń, wysięk opłucnowy, nadciśnienie płucne, nacieki w płucach, alergiczne zapalenie pęcherzyków płucnych, anoreksja, zapalenie trzustki, krwotok z przewodu pokarmowego, zaburzenia żołądkowo-jelitowe, zapalenie okrężnicy, krwawienie z dziąseł, suchość skóry, zwiększone stężenie kreatyniny we krwi, ból w klatce piersiowej, gorączka, astenia, impotencja.

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 4921301, Faks: + 48 22 4921309, e-mail: ndl@urpl.gov.pl.

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Anagrelid w dawkach większych, niż zalecane powoduje zmniejszenie ciśnienia tętniczego krwi, co może wywołać niedociśnienie tętnicze i tachykardię. Pojedyncza dawka 5 mg anagrelidu może prowadzić do zmniejszenia ciśnienia tętniczego krwi, któremu zwykle towarzyszą zawroty głowy. Otrzymano niewielką liczbę raportów, dotyczących przedawkowania anagrelidu. Zgłaszane objawy obejmowały częstoskurcz i wymioty. Objawy ustępowały podczas leczenia zachowawczego.

Nie ma swoistego antidotum dla anagrelidu.

W razie przedawkowania wymagana jest ścisła obserwacja pacjenta. Obejmuje ona kontrolowanie ilości płytek krwi w celu stwierdzenia małopłytkowości. Dawkę należy zmniejszyć lub odstawić produkt leczniczy, w zależności od sytuacji, do czasu powrotu liczby płytek krwi do prawidłowej wartości.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: inne leki przeciwnowotworowe, kod ATC: L01XX35.

Mechanizm działania

Anagrelid powoduje zależne od dawki zmniejszenie liczby płytek krwi; specyficzny mechanizm działania nie jest do tej pory w pełni poznany.

Anagrelid jest inhibitorem fosfodiesterazy III (PDE III) cyklicznego adenozyńmonofosforanu (cAMP).

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

Działanie farmakodynamiczne

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 badaniu z podwójnie ślepią próbą, kontrolowanym placebo i aktywnym leczeniem, w układzie krzyżowym, przeprowadzonym 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 największego stężenia anagrelidu we. 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 wydłużenie 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.

Anagrelid stosowany w dawkach terapeutycznych, nie powoduje istotnych zmian dotyczących krwinek białych i parametrów krzepnięcia, ale obserwowano niewielkie zmiany dotyczące krwinek czerwonych.

Podczas podawania dużych, większych niż terapeutyczne, dawek anagrelidu hamowana jest fosfodiesteraza c-AMP oraz indukowana przez ADP i kolagen agregację płytek krwi.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Po podaniu drogą doustną u ludzi około 75% dawki anagrelidu jest wchłaniana z przewodu pokarmowego. U zdrowych ochotników czas potrzebny do osiągnięcia maksymalnego stężenia w osoczu (T_{max}) wynosił około 1,38 godziny, a okres półtrwania w fazie eliminacji wynosił również około 1,38 godziny.

Badania farmakokinetyczne wykazały, że T_{max} jest opóźnione, a C_{max} oraz AUC (pole powierzchni pod krzywą) zmniejszone w przypadku Anagrelidum AOP, w porównaniu do innych produktów leczniczych zawierających anagrelid. To opóźnienie działania substancji czynnej produktu leczniczego Anagrelidum AOP – pomimo tej samej aktywności – może powodować, że profil działań niepożądanych jest inny.

Wchłanianie anagrelidu z przewodu pokarmowego jest opóźnione w przypadku jednoczesnego spożycia posiłku. Maksymalne stężenie w osoczu może wystąpić do 2 godzin później. Fakt ten nie ma istotnego wpływu ani na biodostępność, ani na działanie kliniczne.

Dystrybucja

Anagrelid ma dużą objętość dystrybucji (120 l/kg). Dystrybucja w różnych kompartmentach jest nieznana, podobnie jak wiązanie z białkami osocza.

Metabolizm

Anagrelid jest intensywnie metabolizowany, głównie przez enzym CYP1A2 w wątrobie do 3-hydroksyanagrelidu, który jest dalej metabolizowany do 2-amino-5,6-dichloro-3,4-dihydrochinazolinu. 3-hydroksyanagrelid podobnie jak anagrelid, wpływa na megakariocytopenię i ma nawet silniejszy wpływ hamujący na fosfodiesterazy III.

Eliminacja

Po podaniu anagrelidu znakowanego ^{14}C , 75% radioaktywności wydalane jest w ciągu 6 dni w moczu, 10% wydalane jest z kałem.

Ze względu na krótki okres półtrwania, nie powinno następować gromadzenie się anagrelidu podczas długotrwałego stosowania. Potwierdzają to doświadczenia kliniczne: po zaprzestaniu leczenia liczba płytek krwi powraca do stanu przed leczeniem w ciągu 4 do 8 dni.

Osoby w podeszłym wieku

Przeprowadzono analizę danych farmakokinetycznych, pochodzących od pacjentów z zespołem mieloproliferacyjnym leczonych anagrelidem przez 4 tygodnie. Stężenia w osoczu były porównywalne u pacjentów < 65 lat (n=16) i ≥ 65 lat (n=18).

Dzieci i młodzież

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

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Toksyczność po podaniu dawek wielokrotnych

Po wielokrotnym, doustnym podaniu anagrelidu psom w dawkach 1 mg/kg mc. na dobę (dawki od 12- do 16-krotnie większe, niż dawki terapeutyczne) lub większych, u psów wystąpiły krwotoki podwiesrdziowe 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. na dobę) odpowiada 0,1; 0,1 oraz 1,6-krotności wartości AUC u ludzi, odpowiednio, dla anagrelidu oraz metabolitów BCH24426 oraz RL603.

Szkodliwy wpływ na reprodukcję

Płodność

U samców szczurów, anagrelid w dawkach doustnych do 240 mg/kg mc. na dobę (dawka >1000 razy większa od dawki 2 mg na dobę, w przeliczeniu na powierzchnię ciała) nie miał wpływu na płodność i reprodukcję. U samic szczurów przy podawaniu anagrelidu w dawce 30 mg/kg mc. na dobę obserwowano zwiększoną częstość utraty zarodków przed i po zagnieżdżeniu oraz zmniejszenie średniej liczby żywych zarodków. Po podawaniu dawki na poziomie NOEL dla tych działań (10 mg/kg mc. na dobę), wartości AUC dla anagrelidu oraz metabolitów BCH24426 i RL603 wyniosły odpowiednio 143- oraz 12- i 11-razy więcej niż wartości AUC u ludzi po podaniu dawki doustnej anagrelidu 2 mg na 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 działanie to nie było zakwalifikowane jako działanie niepożądane. Po podawaniu dawki na poziomie NOEL (3 mg/kg mc. na dobę), wartości AUC dla anagrelidu oraz metabolitów BCH24426 i RL603 wyniosły odpowiednio 14-, 2- oraz 2-razy więcej niż wartości AUC u ludzi po podaniu dawki doustnej anagrelidu 2 mg na 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. na dobę), wartości AUC dla anagrelidu oraz metabolitów BCH24426 i RL603 były, odpowiednio, 425-, 31- oraz 13-razy większe, niż wartości AUC u ludzi po podaniu dawki doustnej anagrelidu 2 mg na dobę.

Działanie mutagenne i rakotwórcze

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

W dwuletnim badaniu rakotwórczości na szczurach stwierdzono zmiany nienowotworowe, spowodowane lub związane z nadmiernym działaniem farmakologicznym. Wśród nich zaobserwowano zwiększenie częstości występowania guzów chromochłonnych nadnerczy, w stosunku do grupy kontrolnej samców dla każdej wielkości dawki (≥ 3 mg/kg mc. na dobę) i samic dla dawek 10 mg/kg mc. na dobę i większych. Najmniejsza dawka u samców (3 mg/kg mc. na dobę) odpowiada 37-krotnemu zwiększeniu wartości AUC u ludzi po podawaniu dawki 1 mg dwa razy na dobę. Występowanie gruczolakoraków macicy pochodzenia epigenetycznego może być związane z indukcją

enzymu z grupy CYP1. Zaobserwowano je u samic, otrzymujących dawkę 30 mg/kg mc. na dobę, odpowiadającą 572-krotnemu zwiększeniu wartości AUC u ludzi po podawaniu dawki 1 mg dwa razy na dobę.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Zawartość kapsułki

Laktoza jednowodna, powidon (K30), krospowidon typu A, celuloza mikrokrystaliczna, magnezu stearynian

Otoczka kapsułki

Tytanu dwutlenek (E 171), indygotyna (E 132), żelatyna, woda

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

Produkt leczniczy należy usunąć po 100 dniach po pierwszym otwarciu.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

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

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Butelka z polietylenu o dużej gęstości (HDPE) z zamknięciem zabezpieczającym przed dostępem dzieci z polipropylenu oraz ze środkiem pochłaniającym wilgoć. Opakowanie zawiera 100 kapsułek.

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

Bez specjalnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

AOP Orphan Pharmaceuticals AG
Wilhelminenstraße 91/II f
1160 Wiedeń
Austria

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:

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