

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Anagrelid Nordic, 0,5 mg, tabletki
Anagrelid Nordic, 0,75 mg, tabletki
Anagrelid Nordic, 1 mg, tabletki

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Anagrelid Nordic, 0,5 mg: każda tabletki zawiera 0,5 mg anagrelidu (w postaci anagrelidu chlorowodoru jednowodnego) i 44,4 mg laktozy bezwodnej.

Anagrelid Nordic, 0,75 mg: każda tabletki zawiera 0,75 mg anagrelidu (w postaci anagrelidu chlorowodoru jednowodnego) i 66,6 mg laktozy bezwodnej.

Anagrelid Nordic, 1 mg: każda tabletki zawiera 1 mg anagrelidu (w postaci anagrelidu chlorowodoru jednowodnego) i 88,8 mg laktozy bezwodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka.

Anagrelid Nordic, 0,5 mg to białe do prawie białych, okrągłe tabletki o średnicy około 6,5 mm, z oznakowaniem „0,5” po jednej stronie i linią podziału po drugiej stronie.

Anagrelid Nordic, 0,75 mg to białe do prawie białych, okrągłe tabletki o średnicy około 8 mm, z oznakowaniem „0,75” po jednej stronie i linią podziału po drugiej stronie.

Anagrelid Nordic, 1 mg to białe do prawie białych, okrągłe tabletki o średnicy około 9 mm, z oznakowaniem „1,0” po jednej stronie i linią podziału po drugiej stronie.

Tabletki można podzielić na równe dawki.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Anagrelid Nordic jest wskazany w celu zmniejszenia zwiększonej liczby płytek krwi i związanych z tym objawów klinicznych u zagrożonych pacjentów z nadpłytkowością samoistną (NS).

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

- wiek powyżej 60 lat,
- liczba płytek krwi $\geq 1\ 000\ 000/\mu\text{l}$,
- zwiększenie liczby płytek większe niż $300\ 000/\mu\text{l}$ w ciągu 3 miesięcy,
- ciężkie zdarzenia zakrzepowo-krwotoczne lub objawy niedokrwienia w wywiadzie,
- czynniki ryzyka naczyniowego

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie produktem Anagrelid Nordic powinien rozpocząć lekarz z doświadczeniem w zakresie postępowania z nadpłytkowością samoistną.

Dawkowanie produktu Anagrelid Nordic powinno być ustalane i kontrolowane przez lekarza indywidualnie dla każdego pacjenta.

Dawkowanie

Zalecana dawka początkowa anagrelidu wynosi od 0,5 mg do 1 mg na dobę.

Dawkę początkową należy utrzymać przez co najmniej jeden tydzień. Następnie, dawkę można dostosować indywidualnie do pacjenta tak, aby osiągnąć najmniejszą skuteczną dawkę wymaganą do utrzymania liczby płytek krwi poniżej 600 000/ μ l. Należy dążyć do uzyskania wzorowej liczby płytek, mieszczącej się w zakresie od 150 000/ μ l do 400 000/ μ l. Tempo zwiększania dawki nie może być większe niż 0,5 mg na dobę w ciągu jednego tygodnia, a maksymalna dawka jednorazowa nie powinna być większa niż 2,5 mg. Nie zaleca się stosowania dawek większych niż 5 mg na dobę.

Jeśli całkowita dawka dobową jest większa niż 0,5 mg, produkt Anagrelid Nordic należy stosować dwa razy na dobę (co 12 godzin) lub trzy razy na dobę (co 8 godzin).

Leczenie anagrelidem należy oceniać regularnie. Skuteczność leczenia anagrelidem musi być regularnie monitorowana (patrz punkt 4.4).

Liczbę płytek krwi należy kontrolować co tydzień od momentu rozpoczęcia leczenia do czasu uzyskania odpowiedzi terapeutycznej u poszczególnego pacjenta (tj. normalizacja lub zmniejszenie liczby płytek krwi poniżej 600 000/ μ l). Następnie liczbę płytek krwi należy kontrolować regularnie, w odstępach czasu ustalonych przez lekarza prowadzącego.

Zwykle, zmniejszenie liczby płytek krwi obserwuje się w ciągu od 14 do 21 dni od rozpoczęcia leczenia. U większości pacjentów właściwa odpowiedź terapeutyczna następuje i zostaje utrzymana podczas stosowania dawki od 1 do 3 mg na dobę.

Produkt Anagrelid Nordic przeznaczony jest do stałego leczenia. Po przerwaniu stosowania produktu Anagrelid Nordic liczba płytek krwi zwiększy się w ciągu 4-8 dni i powróci w ciągu 10-14 dni do wartości sprzed leczenia. Zmianę z wcześniej stosowanego leku należy przeprowadzić w taki sposób, aby podawanie nowego leku rozpocząć przed zakończeniem podawania stosowanego wcześniej leku.

Osoby w podeszłym wieku

Nie jest wymagana szczególna, związana z wiekiem, zmiana wielkości dawki u pacjentów w podeszłym wieku, leczonych produktem Anagrelid Nordic.

Dzieci i młodzież

Doświadczenie dotyczące stosowania anagrelidu u dzieci i młodzieży jest ograniczone.

Zaburzenia czynności nerek

Obecnie, brak dostępnych specyficznych danych dotyczących farmakokinetyki u tej grupy pacjentów. Z tego względu, przed rozpoczęciem leczenia u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek należy ocenić potencjalne ryzyko i korzyści wynikające z leczenia anagrelidem (patrz punkty 4.3, 4.4 i 5.1).

Zaburzenia czynności wątroby

Obecnie, brak dostępnych specyficznych danych dotyczących farmakokinetyki u tej grupy pacjentów. Jednak metabolizm wątrobowy stanowi główną drogę eliminacji anagrelidu z organizmu, dlatego można spodziewać się, że czynność wątroby będzie wpływać na ten proces. Przed rozpoczęciem

leczenia u pacjentów z lekkimi zaburzeniami czynności wątroby należy ocenić potencjalne ryzyko i korzyści wynikające z leczenia produktem Anagrelid Nordic (patrz punkty 4.3, 4.4).

Stosowanie anagrelidu u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności wątroby jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3 „Przeciwwskazania”).

Sposób podawania

Tabletki anagrelidu należy przyjmować, popijając niewielką ilością płynu.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Choroba układu krążenia stopnia 3. z ujemnym stosunkiem korzyści do ryzyka lub stopnia 4. (kryteria toksyczności *South West Oncology Group*)
- Ciężkie zaburzenia czynności nerek (klirens kreatyniny < 30 ml/min).
- Umiarkowane i ciężkie zaburzenia czynności wątroby.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Ogólne

Leczenie wymaga ścisłego nadzoru klinicznego stanu pacjenta, obejmującego pełną liczbę krwinek (hemoglobina, liczba białych krwinek i płytek krwi), badania czynności wątroby (tj. ALT i AST) i nerek (stężenie kreatyniny i mocznika w surowicy krwi) oraz stężenia elektrolitów (potasu, magnezu i wapnia).

Wpływ na układ krążenia

Zgłaszano ciężkie działania niepożądane ze strony układu krążenia, w tym zaburzenia rytmu serca typu *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, przyjmowanie produktów leczniczych, które mogą wydłużać odstęp QTc oraz hipokaliemia.

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

Zaleca się dokładne kontrolowanie wpływu na odstęp QTc.

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

Anagrelid jest inhibitorem fosfodiesterazy III cyklicznego adenozyńmonofosforanu (cAMP) i ze względu na jego dodatnie działanie inotropowe, anagrelid należy stosować ostrożnie u pacjentów w dowolnym wieku ze stwierdzoną lub podejrzaną chorobą serca. Ponadto, ciężkie działania niepożądane ze strony układu krążenia występowały również u pacjentów bez podejrzenia choroby serca oraz u pacjentów z prawidłową czynnością układu krążenia przed leczeniem.

Anagrelid należy stosować tylko wtedy, gdy możliwe korzyści z leczenia przewyższają ryzyko.

Nadciśnienie płucne

U pacjentów leczonych anagrelidem notowano przypadki nadciśnienia płucnego. Przed rozpoczęciem stosowania anagrelidu i w trakcie leczenia należy ocenić, czy u pacjenta nie występują przedmiotowe i podmiotowe objawy choroby układu krążenia i układu oddechowego.

Często obserwowano kołatanie serca i bóle głowy, głównie na początku leczenia (patrz punkt 4.8).

Częstość występowania tych działań niepożądanych można zmniejszyć przez powolne zwiększanie dawki, rozpoczynając leczenie od dawki od 0,5 mg do 1,0 mg na dobę. Nasilenie tych działań niepożądanych zwykle zmniejsza się w ciągu kilku tygodni.

Zaburzenia czynności wątroby (patrz punkty 4.2 i 4.3)

U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby należy często kontrolować czynność wątroby, szczególnie na początku leczenia.

Zaburzenia czynności nerek (patrz punkty 4.2 i 4.3)

U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek należy często kontrolować czynność nerek, szczególnie na początku leczenia.

Produkt leczniczy Anagrelid Nordic zawiera laktozę. Produkt leczniczy nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

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

Następujące leki stosowano jednocześnie z produktem Anagrelid Nordic: kwas acetylosalicylowy, acetaminofen, beta-adrenolityki, inhibitory konwertazy angiotensyny (ACE), klopidogrel, kumarynę, kwas foliowy, amlodypinę, karbamazepinę, hydrochlorotiazyd, indapamid, furosemid, preparaty żelaza, monoazotan izosorbidu, sól sodową L-tyroksyny, symwastatynę, tiklopidynę, ranitydynę, hydroksymocznik, allopuryinol i digoksynę.

Z wyjątkiem kwasu acetylosalicylowego (zwiększone ryzyko krwawienia) nie występowały istotne interakcje.

Interakcje lekowe: wpływ innych substancji czynnych na anagrelid

- Anagrelid jest metabolizowany głównie przez enzym CYP1A2. Wiadomo, że kilka produktów leczniczych, w tym fluwoksamina, enoksacyna i omeprazol, hamuje działanie CYP1A2. Takie produkty lecznicze mogłyby teoretycznie niekorzystnie wpływać na eliminację anagrelidu z organizmu.
- Badania interakcji *in vivo* u ludzi wykazały, że digoksyna i warfaryna nie wpływają na właściwości farmakokinetyczne anagrelidu.
- Należy zachować ostrożność podczas stosowania anagrelidu u pacjentów przyjmujących produkty lecznicze, które mogą wydłużać odstępowanie QTc oraz z hipokaliemią.

Interakcje lekowe: 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. Może nasilać działanie produktów leczniczych o podobnych właściwościach, takich jak leki inotropowe milrynon, enoksymon, amrynon, olprynon i cylostazol.
- Badanie *in vitro* ludzkiej krwi pełnej wykazało, że anagrelid może nasilać antyagregacyjne właściwości kwasu acetylosalicylowego addycyjnie, ale nie synergistycznie.
- W dawkach zalecanych do stosowania w leczeniu nadpłytkowości samoistnej anagrelid może teoretycznie nasilać 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 samego kwasu acetylosalicylowego. U niektórych pacjentów z nadpłytkowością samoistną, którym jednocześnie podawano kwas acetylosalicylowy i anagrelid, wystąpiły ciężkie krwotoki. W związku z tym, ze względu na brak danych u pacjentów z nadpłytkowością samoistną, 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.

Interakcje lekowe: wpływ anagrelidu na inne produkty lecznicze

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. Wykazano, że sok z grejpfrutów hamuje działanie CYP1A2, dlatego może opóźnić eliminację anagrelidu z organizmu.

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 po zastosowaniu bardzo dużych dawek (patrz punkt 5.3). 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, należy poinformować pacjentkę o potencjalnym ryzyku dla płodu.

Kobiety w wieku rozrodczym

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

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy anagrelid lub jego metabolitów przenikają do mleka. Wiele produktów leczniczych przenika do mleka, dlatego podczas stosowania anagrelidu należy przerwać karmienie piersią ze względu na możliwość wystąpienia działań niepożądanych u noworodków karmionych piersią. Na podstawie dostępnych danych dotyczących zwierząt stwierdzono przenikanie anagrelidu i (lub) jego metabolitów do mleka.

Wpływ na płodność

Brak danych dotyczących wpływu anagrelidu na płodność u ludzi.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie przeprowadzono badań dotyczących wpływu anagrelidu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

Podczas badań klinicznych często zgłaszanym działaniem niepożądanym były zawroty głowy. Pacjentów należy poinformować, aby nie prowadzili pojazdów ani nie obsługiwali maszyn, jeśli podczas stosowania produktu Anagrelid Nordic wystąpią zawroty głowy.

4.8 Działania niepożądane

Najczęściej zgłaszane działania niepożądane związane z lekiem, które najczęściej miały niewielkie nasilenie i zmniejszyły się w trakcie leczenia, obejmowały: ból głowy, kołatanie serca, obrzęki, nudności oraz biegunkę.

Takich działań niepożądanych spodziewano się w oparciu o właściwości farmakologiczne anagrelidu (hamowanie PDE III, patrz punkt 5.1). Stopniowe zwiększanie dawki od dawki początkowej wynoszącej 0,5 mg do 1 mg raz na dobę może ograniczyć opisywane działanie.

Działania wymienione są według systemu klasyfikacji układów i narządów i zgodnie z częstością 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 ($< 1/10\ 000$), nie znana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

System klasyfikacji układów i narządów MedDRA	Częstość działań niepożądanych				
	<i>Bardzo często</i>	<i>Często</i>	<i>Niezbyt często</i>	<i>Rzadko</i>	<i>Częstość nieznana</i>
<i>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</i>		Niedokrwistość Wylewy podskórne	Małopłytkowość Krwawienie Krwiaki		
<i>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</i>		Obrzęk	Zwiększenie masy ciała		
<i>Zaburzenia układu nerwowego</i>	Ból głowy	Zawroty głowy pochodzenia błędnikowego Bezsennałość Parestezje	Depresja Nerwowość Suchość błony śluzowej jamy ustnej Migrena		

System klasyfikacji układów i narządów MedDRA	Częstość działań niepożądanych				
	<i>Bardzo często</i>	<i>Często</i>	<i>Niezbyt często</i>	<i>Rzadko</i>	<i>Częstość nieznana</i>
<i>Zaburzenia oka</i>			Zapalenie spojówek Zaburzenia widzenia		
<i>Zaburzenia ucha i błędnika</i>			Szumy uszne		
<i>Zaburzenia serca</i>		Częstoskurcz Kołatanie serca Nadciśnienie tętnicze	Niewydolność serca Zastoinowa niewydolność serca Częstoskurcz komorowy Częstoskurcz nadkomorowy Arytmia Omdlenie	Zawał serca Migotanie przedsionków Dławica piersiowa Niedociśnienie ortostatyczne	<i>Torsade de pointes</i>
<i>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</i>		Krwawienie z nosa	Duszność Zakażenia dróg oddechowych Nadciśnienie płucne	Zapalenie płuc Wysięk opłucnowy Astma	Zwłóknienie płuc
<i>Zaburzenia żołądka i jelit</i>		Biegunka Nudności Niestrawność	Wymioty Wzdęcia Ból brzucha Zaparcie	Zapalenie żołądka Zmniejszenie apetytu	
<i>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</i>		Wyprysk	Łysienie Świąd	Wysypka	
<i>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</i>		Bóle pleców	Bóle stawowe Bóle mięśniowe		

System klasyfikacji układów i narządów MedDRA	Częstość działań niepożądanych				
	<i>Bardzo często</i>	<i>Często</i>	<i>Niezbyt często</i>	<i>Rzadko</i>	<i>Częstość nieznana</i>
<i>Zaburzenia nerek i dróg moczowych</i>			Niewydolność nerek Zakażenie układu moczowego	Oddawanie moczu w nocy	Cewkowo-śródmiaższowe zapalenie nerek
<i>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</i>				Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych	
<i>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</i>		Zmęczenie	Ból Osłabienie	Objawy grypopodobne Dreszcze Złe samopoczucie	

Następujące działania niepożądane anagrelidu opisywano w literaturze:

Pancytopenia, retencja płynów, zmniejszenie masy ciała, dezorientacja, niepamięć, senność, utrata koordynacji, dyzartria, podwójne widzenie, kardiomegalia, kardiomiopatia, wysięk osierdziowy, rozszerzenie naczyń, wysięk opłucnowy, nacieki w płucach, alergiczne zapalenie pęcherzyków płucnych, jądłowstręt, zapalenie trzustki, krwotok z przewodu pokarmowego, zaburzenia żołądkowo-jelitowe, zapalenie okrężnicy, krwawienie z dziąseł, suchość skóry, zwiększone stężenie kreatyniny w surowicy 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 49 21 301, Faks: + 48 22 49 21 309, e-mail: ndl@urpl.gov.pl. Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Wykazano, że anagrelid w dawkach większych, niż zalecane powoduje zmniejszenie ciśnienia krwi, co może prowadzić do niedociśnienia tętniczego i częstoskurczu. Pojedyncza dawka 5 mg anagrelidu może doprowadzić do spadku ciśnienia tętniczego krwi, któremu zwykle towarzyszą zawroty głowy.

Istnieje niewielka liczba zgłoszeń o przedawkowaniu anagrelidu. Stwierdzone objawy obejmowały częstoskurcz zatokowy i wymioty. Objawy ustępowały po leczeniu zachowawczym.

Nie ma 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 produkt leczniczy, jeśli jest to konieczne, aż liczba płytek krwi powróci do prawidłowej wartości.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

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

Wpływ na częstość akcji serca i odstęp QTc

Wpływ anagrelidu podawanego w dwóch 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 produkt występował w najwyższym stężeniu. 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 średniego QTcF (skorygowany 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 powoduje zależne od dawki zmniejszenie liczby płytek krwi. Specyficzny mechanizm tego działania nie jest znany. Mechanizm działania jest swoisty gatunkowo dla ludzi, nie ma danych dotyczących działania zmniejszającego liczbę płytek w żadnym doświadczalnym modelu zwierzęcym. Dlatego zakłada się, że anagrelid działa za pośrednictwem metabolitu, który powstaje w organizmie człowieka.

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 ploidalności. Dowody na podobne działanie *in vivo* zaobserwowano w próbkach z biopsji szpiku kostnego od leczonych pacjentów.

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

Podczas podawania dużych dawek nieterapeutycznych, anagrelid hamuje fosfodiesterazę c-AMP oraz indukowaną przez ADP i kolagen agregację trombocytów.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Po podaniu anagrelidu drogą doustną u ludzi co najmniej 75% jest wchłaniane z przewodu pokarmowego.

U zdrowych ochotników czas potrzebny do osiągnięcia maksymalnego stężenia w osoczu (T_{max}) wynosi około 1,38 godziny, okres półtrwania w fazie eliminacji wynosił również około 1,38 godziny.

Badanie dotyczące farmakokinetyki wykazało opóźniony T_{max} , a także zmniejszone C_{max} i AUC produktu Anagrelid Nordic w porównaniu z innym produktem leczniczym, zawierającym anagrelid.

To opóźnione działanie substancji czynnej produktu Anagrelid Nordic, pomimo tej samej aktywności, może być przyczyną innego profilu działań niepożądanych.

Równoczesne przyjęcie pokarmu opóźnia wchłanianie anagrelidu z przewodu pokarmowego

Wystąpienie maksymalnego stężenia w osoczu może zostać opóźnione nawet o 2 godziny. Fakt ten nie ma znaczącego wpływu na biodostępność i aktywność kliniczną.

Dystrybucja

Anagrelid ma dużą objętość dystrybucji (120 l/kg). Dystrybucja do różnych kompartmentów oraz stopień wiązania z białkami osocza są nieznane.

Metabolizm

Ponieważ anagrelid jest intensywnie metabolizowany, występuje kilka jego metabolitów. Ilościowo istotne są: 3-hydroksyanagrelid i 2-amino-5,6-dichloro-3,4 -dihydrochinazolina.

2-amino-5,6-dichloro-3,4-dihydrochinazolina jest nieaktywna biologicznie, natomiast

3-hydroksyanagrelid, podobnie jak anagrelid, wpływa na wytwarzanie megakariocytów i wykazuje silniejsze działanie hamujące fosfodiesterazę III.

Wydalenie

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

Eliminacja

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

Ze względu na krótki okres półtrwania nie powinno następować gromadzenie anagrelidu podczas długotrwałego stosowania. Potwierdzają to dane kliniczne, które wykazują utratę skuteczności w ciągu 4-8 dni po zaprzestaniu stosowania anagrelidu.

Szczególne grupy pacjentów

Osoby w podeszłym wieku

Analiza danych farmakokinetycznych u pacjentów z chorobą mieloproliferacyjną, leczonych anagrelidem przez 4 tygodnie wykazała, że stężenia w osoczu były porównywalne u pacjentów w wieku <65 lat (n = 16) i \geq 65 lat (n = 18).

Dzieci i młodzież

Dane farmakokinetyczne uzyskane z badań u dzieci i młodzieży (przedział wieku od 7 do 14 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 i młodzieży niż u dorosłych. Obserwowano także większą ekspozycję na czynny metabolit po uwzględnieniu dawki.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Toksyczność wielokrotnych dawek

Po wielokrotnym, doustnym podaniu anagrelidu psom w dawce 1 mg/kg mc. na dobę lub większej (od 12 do 16 razy większa, niż maksymalna dawka lecznicza) obserwowano krwotoki podwielopiętne i ogniskową martwicę mięśnia sercowego.

Szkodliwy wpływ na reprodukcję

Po podaniu dawek toksycznych dla ciężarnych samic u szczurów i królików (60 mg/kg m.c. na dobę, co odpowiada 720 razy większej dawce, niż dawka lecznicza), występowała zwiększona częstość resorpcji zarodków i obumarcia płodów.

Działanie mutagenne i rakotwórcze

W badaniach genotoksyczności anagrelidu nie stwierdzono żadnych 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 samców otrzymujących wszelkie wielkości dawek (> 3 mg/kg na dobę) i samic otrzymujących dawki >10 mg/kg na dobę. Najmniejsza dawka u samców (3 mg/kg na dobę) odpowiada 37-krotnemu zwiększeniu wartości AUC u ludzi po podawaniu dawki 1 mg leku dwa razy na dobę. Występowanie gruczolakoraków macicy pochodzenia epigenetycznego może być związane z indukcją enzymu z rodziny CYP1. Zaobserwowano je u samic otrzymujących dawkę 30 mg/kg na dobę, odpowiadającą 572-krotnemu zwiększeniu wartości AUC u ludzi po podawaniu dawki 1 mg leku dwa razy na dobę.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Laktoza bezwodna
Powidon (K30)
Krospowidon (typ B)
Celuloza mikrokrystaliczna
Magnezu stearynian

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata.
Butelka: 3 miesiące po pierwszym otwarciu.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących temperatury przechowywania produktu leczniczego.
Przechowywać blister w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.
Przechowywać butelkę szczelnie zamkniętą w celu ochrony przed światłem.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Butelki z polietylenu z zamknięciem zabezpieczającym przed otwarciem opakowania przez dzieci, zawierające 100 tabletek.
Blistry PVC/PVDC/Aluminium po 10 tabletek, w opakowaniach zawierających 100 tabletek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Bez specjalnych wymagań.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Nordic Group B.V.
Siriusdreef 41
2132 WT Hoofddorp
Holandia

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Anagrelid Nordic, 0,5 mg	25242
Anagrelid Nordic, 0,75 mg	25243
Anagrelid Nordic, 1 mg	25244

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 2019-04-03

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

2020-04-08