

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Anagrelide Bioton, 0,5 mg, kapsułki, twarde

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna kapsułka, twarda zawiera 0,5 mg anagrelidu (w postaci anagrelidu chlorowodoru jednowodnego).

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

Jedna kapsułka, twarda zawiera laktozę jednowodną (50 mg) i laktozę bezwodną (37 mg) w całkowitej dawce równoważnej 85 mg laktozy.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Białe, żelatynowe kapsułki, twarde o rozmiarze 4 (14,4 mm), zawierające biały lub białawy drobny proszek.

### 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1 Wskazania do stosowania

Produkt Anagrelide Bioton jest wskazany w celu zmniejszenia zwiększonej liczby płytek krwi u zagrożonych pacjentów z nadpłytkowością samoistną, którzy nie tolerują bieżącego leczenia lub u których zwiększona liczba płytek krwi nie zmniejsza się do zadowalających wartości podczas stosowania bieżącego leczenia.

Pacjent zagrożony z nadpłytkowością samoistną

Zagrożenie pacjenta z nadpłytkowością samoistną określa się na podstawie obecności jednego lub więcej z poniższych 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 produktem Anagrelide Bioton powinien rozpocząć klinicysta posiadający odpowiednie doświadczenie w zakresie postępowania z nadpłytkowością samoistną (NS).

Dawkowanie

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

Dawkę początkową należy utrzymać przez co najmniej jeden tydzień. Po tygodniu dawkę można dostosować indywidualnie do potrzeb 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 może być

większe niż 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 badań klinicznych stosowano dawki 10 mg na dobę.

Skuteczność leczenia anagrelidem musi być regularnie monitorowana (patrz punkt 4.4). Jeśli dawka początkowa jest większa niż 1 mg na dobę, należy oznaczać liczbę płytek krwi co dwa dni w pierwszym tygodniu 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 na dobę (więcej informacji dotyczących działania klinicznego przedstawiono w punkcie 5.1).

#### Pacjenci w podeszłym wieku

Obserwowane różnice farmakokinetyczne między pacjentami w podeszłym wieku a młodszymi pacjentami z NS (patrz punkt 5.2) nie uzasadniają stosowania innego dawkowania początkowego ani innych etapów dostosowywania dawki do indywidualnej optymalizacji schematu leczenia anagrelidem.

Około 50% pacjentów leczonych anagrelidem w trakcie badań klinicznych stanowiły osoby w wieku 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 kardiologicznych) była w tej grupie wiekowej pacjentów dwukrotnie większa.

#### Zaburzenia czynności nerek

Dane farmakokinetyczne dla tej populacji pacjentów są ograniczone. Potencjalne ryzyko i korzyści leczenia anagrelidem pacjenta z zaburzeniem czynności nerek należy ocenić przed rozpoczęciem leczenia (patrz punkt. 4.3).

#### Zaburzenia czynności wątroby

Dane farmakokinetyczne dla tej populacji pacjentów są ograniczone. Jednakże z uwagi na fakt, że 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 umiarkowanym lub ciężkim zaburzeniem czynności wątroby. Potencjalne ryzyko i korzyści leczenia anagrelidem pacjenta z łagodnym upośledzeniem 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. Doświadczenie w stosowaniu u dzieci i młodzieży jest bardzo ograniczone; w tej grupie pacjentów należy stosować anagrelid z zachowaniem ostrożności. Wobec braku swoistych wytycznych dla dzieci i młodzieży uważa się, że kryteria diagnostyczne WHO dotyczące diagnostyki NS u osób dorosłych odnoszą się także do dzieci i młodzieży. Należy ściśle przestrzegać wytycznych diagnostycznych dla nadpłytkowości samoistnej, a w przypadkach wątpliwych rozpoznanie należy okresowo weryfikować, z uwzględnieniem różnicowania z nadpłytkowością wrodzoną lub wtórną, co może obejmować analizę genetyczną i biopsję szpiku kostnego.

U dzieci i młodzieży z grupy wysokiego ryzyka zazwyczaj rozważa się terapię cytoredukcyjną.

Leczenie anagrelidem należy rozpoczynać tylko w przypadku, gdy u pacjenta występują objawy progresji choroby lub zakrzepica. Jeżeli to leczenie zostanie wdrożone, należy regularnie dokonywać oceny stosunku korzyści do ryzyka związanej z leczeniem anagrelidem i okresowo oceniać potrzebę kontynuacji leczenia.

Docelową liczbę płytek krwi ustala lekarz prowadzący, indywidualnie dla każdego pacjenta.

U dzieci i młodzieży, u których po około 3 miesiącach nie wystąpi zadowolająca odpowiedź na leczenie, należy rozważyć zaprzestanie leczenia.

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

#### Sposób podawania

Podanie doustne. Kapsułki należy połykać w całości. Nie rozgniatać kapsułek ani nie rozpuszczać ich zawartości w płynie.

### **4.3 Przeciwwskazania**

Nadwrażliwość na anagrelid lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Pacjenci z umiarkowanym lub ciężkim zaburzeniem czynności wątroby

Pacjenci z umiarkowanym lub ciężkim zaburzeniem czynności nerek (klirens kreatyniny < 50 ml/min).

### **4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

#### Zaburzenia czynności wątroby

Potencjalne ryzyko i korzyści leczenia anagrelidem pacjenta z łagodnym zaburzeniem czynności wątroby należy ocenić przed rozpoczęciem leczenia. 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

Potencjalne ryzyko i korzyści leczenia anagrelidem pacjenta z zaburzeniem czynności nerek należy ocenić przed rozpoczęciem leczenia (patrz punkty 4.2 i 4.3).

#### Monitorowanie

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), badania czynności nerek (stężenie kreatyniny i mocznika w surowicy krwi) oraz oznaczanie stężeń 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 powyżej wartości początkowej. Dlatego należy często kontrolować liczbę płytek krwi.

#### Układ krążenia

Zgłaszano ciężkie zdarzenia niepożądane ze strony układu krążenia, w tym przypadki zaburzeń rytmu serca o charakterze torsade de pointes, częstoskurczu komorowego, kardiomiopatii, kardiomegalii i zastoinowej niewydolności serca (patrz punkt 4.8).

Należy zachować ostrożność stosując anagrelid u pacjentów z rozpoznanymi czynnikami ryzyka wydłużenia odstępu QT, takimi jak wrodzony zespół wydłużenia odstępu QT, nabyte wydłużenie odstępu QTc w wywiadzie, przyjmowanie produktów leczniczych mogących wydłużać odstępek QTc i hipokaliemia.

Należy także zachować ostrożność w przypadku grup pacjentów, w których anagrelid lub jego aktywny metabolit, 3-hydroksy-anagrelid mogą osiągać większe maksymalne stężenia w osoczu

(Cmax), np. u pacjentów z zaburzeniem czynności wątroby lub stosujących inhibitory cytochromu CYP1A2 (patrz punkt 4.5).

Zaleca się ściśle monitorowanie wpływu na odstęp QTc.

Przed rozpoczęciem terapii anagrelidem u wszystkich pacjentów zalecane jest przeprowadzenie badania układu krążenia, w tym początkowe badanie EKG i echokardiografię. W okresie leczenia należy regularnie monitorować wszystkich pacjentów (np. EKG lub echokardiografia) w celu wykrycia wpływu na układ krążenia, co może wymagać dalszej diagnostyki. Przed podaniem anagrelidu należy wyrównać hipokaliemię lub hipomagnezemię. Stężenia tych elektrolitów należy okresowo monitorować w trakcie terapii anagrelidem.

Anagrelid jest inhibitorem fosfodiesterazy III cyklicznego adenozyńomofosforanu (cAMP) i, ze względu na jego dodatnie działanie inotropowe i chronotropowe, anagrelid należy stosować z zachowaniem ostrożności u pacjentów z wszystkich grup wiekowych z rozpozną lub podejrzaną chorobą serca. Ponadto, ciężkie zdarzenia niepożądane ze strony układu krążenia występowały także u pacjentów bez podejrzenia choroby serca i z prawidłowymi wynikami badań dotyczącymi układu krążenia przed leczeniem.

Anagrelid należy stosować jedynie, gdy potencjalne korzyści z terapii przewyższają związane z nią potencjalne ryzyka.

#### Nadciśnienie płucne

U pacjentów leczonych anagrelidem zgłaszano przypadki nadciśnienia płucnego. Przed rozpoczęciem i w trakcie terapii anagrelidem pacjentów należy badać w celu wykrycia objawów chorób układu krążenia i chorób płuc.

#### Dzieci i młodzież

Dostępne są bardzo ograniczone dane dotyczące stosowania anagrelidu u 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 leczeniem i regularnie w okresie leczenia należy wykonać pełną morfologię krwi oraz ocenić czynność serca, wątroby i nerek. Choroba może rozwinąć się do mielofibrozy lub ostrej białaczki szpikowej. Choć częstość takiej progresji nie jest znana, przebieg choroby u dzieci jest dłuższy, dlatego ryzyko transformacji złośliwej u dzieci może być większe niż u dorosłych. Dzieci należy regularnie monitorować w celu wykrycia progresji choroby zgodnie ze standardową praktyką kliniczną, wykorzystując badanie przedmiotowe, ocenę odpowiednich markerów choroby i biopsję szpiku kostnego.

W przypadku wystąpienia jakichkolwiek nieprawidłowości należy poddać je natychmiastowej ocenie i zastosować odpowiednie środki, które mogą obejmować także zmniejszenie dawki, przerwanie lub zaprzestanie leczenia.

#### Klinicznie istotne interakcje:

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

Jednoczesne stosowanie anagrelidu i kwasu acetylosalicylowego wiązało się z ciężkimi przypadkami krwawień (patrz punkt 4.5).

#### Substancje pomocnicze

Anagrelide Bioton zawiera laktozę. Tego produktu leczniczego nie należy stosować 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 interakcji *in vivo* u ludzi wykazały, że digoksyna i warfaryna nie wpływają na właściwości farmakokinetyczne anagrelidu.

##### Inhibitory cytochromu 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.

##### Substancje indukujące cytochrom CYP1A2

- Substancje indukujące cytochrom CYP1A2 (takie jak omeprazol) mogłyby zmniejszyć ekspozycję na anagrelid, zwiększając stężenie jego głównego aktywnego metabolitu. Konsekwencje tego faktu dla profilu bezpieczeństwa i skuteczności anagrelidu nie zostały ustalone. Dlatego u pacjentów przyjmujących jednocześnie leki indukujące cytochrom CYP1A2 zaleca się monitorowanie kliniczne i biologiczne. W razie potrzeby należy zmodyfikować 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 cilostazol.
- 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.
- Badanie interakcji klinicznych przeprowadzone u osób zdrowych wykazało, że jednoczesne stosowanie powtarzanych dawek anagrelidu 1 mg raz na dobę i kwasu acetylosalicylowego 75 mg raz na dobę może nasilać działanie hamujące agregację płytek każdej substancji czynnej w porównaniu do stosowania samego kwasu acetylosalicylowego. U niektórych pacjentów z NS jednocześnie leczonych kwasem acetylosalicylowym i anagrelidem występowały ciężkie krwotoki. Dlatego należy ocenić potencjalne zagrożenia wynikające z jednoczesnego stosowania anagrelidu i kwasu acetylosalicylowego, zwłaszcza u pacjentów należących do grupy wysokiego ryzyka wystąpienia krwotoku przed rozpoczęciem leczenia.
- 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.
- Uważa się, że pokarm nie wpływa w sposób istotny klinicznie na biodostępność 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 podczas leczenia anagrelidem powinny stosować odpowiednie środki antykoncepcyjne.

#### 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 ludzi nie jest znane. Dlatego nie zaleca się stosowania produktu Anagrelide Bioton w okresie ciąży.

W przypadku stosowania anagrelidu w okresie ciąży lub w przypadku gdy pacjentka zajdzie w ciążę w trakcie stosowania tego produktu leczniczego, pacjentkę należy poinformować o potencjalnym ryzyku dla płodu.

#### Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy anagrelid i (lub) jego metabolity przenikają do mleka kobiecego. Na podstawie dostępnych danych uzyskanych w badaniach na zwierzętach stwierdzono przenikanie anagrelidu/metabolitów anagrelidu do mleka. Nie można wykluczyć ryzyka dla noworodków/niemowląt. Podczas leczenia anagrelidem należy przerwać karmienie piersią.

#### Płodność

Nie są dostępne dane dotyczące wpływu anagrelidu na płodność u ludzi. Nie stwierdzono wpływu anagrelidu na płodność i reprodukcję u samców szczurów. U samic szczurów dawki anagrelidu przekraczające zakres terapeutyczny zaburzały implantację zarodka (patrz punkt 5.3).

### **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn**

W badaniach klinicznych często zgłaszano zawroty głowy. Należy poinformować pacjentów, żeby nie prowadzili pojazdów mechanicznych ani nie obsługiwali maszyn podczas stosowania anagrelidu, jeśli wystąpią u nich 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 wynoszącej około 2 mg na 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 na dobę. W badaniu tym 34 pacjentów otrzymywało anagrelid przez okres do 5 lat.

Najczęściej zgłaszane reakcje niepożądane związane z lekiem obejmowały ból głowy występujący u około 14% pacjentów, kołatanie serca u około 9% pacjentów, retencję płynów i nudności – każdy z tych objawów u około 6% pacjentów oraz biegunkę u 5% pacjentów. Takich reakcji można się spodziewać się w oparciu o właściwości farmakologiczne anagrelidu (zahamowanie fosfodiesterazy III). Stopniowe zwiększanie dawki może ułatwić ograniczenie opisywanych działań (patrz punkt 4.2).

#### Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Działania niepożądane obserwowane w badaniach klinicznych, w badaniach bezpieczeństwa stosowania po dopuszczeniu do obrotu i opisane w zgłoszeniach spontanicznych przedstawiono w tabeli poniżej. W ramach klasyfikacji układów i narządów wymieniono je według częstości występowania: Bardzo często ( $\geq 1/10$ ); często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ); niezbyt często ( $\geq 1/1\ 000$  do  $< 1/100$ ); rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1\ 000$ ); bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ ); częstość nieznana (częstości nie można określić na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działań niepożądanych są one wymienione według malejącej ciężkości.

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Częstość występowania 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	Pancytopenia Trombocytopenia Wybroczyny Krwotok		
<i>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</i>		Zatrzymanie płynów	Obrzęki Zmniejszenie masy ciała	Zwiększenie masy ciała	
<i>Zaburzenia układu nerwowego</i>	Ból głowy	Zawroty głowy	Depresja Amnezja Splątanie Bezsennaść Parestezje Niedoczulica Nerwowość Suchość błony śluzowej jamy ustnej	Migrena Dyzartria Senność Zaburzenia koordynacji	
<i>Zaburzenia oka</i>				Podwójne widzenie Zaburzenia widzenia	
<i>Zaburzenia ucha i błędnika</i>				Szumy uszne	
<i>Zaburzenia serca</i>		Tachykardia Kołatanie serca	Częstoskurcz komorowy Zastoinowa niewydolność serca Migotanie przedsionków Częstoskurcz nadkomorowy Arytmia Nadciśnienie	Zawał mięśnia sercowego Kardiomiopatia Kardiomegalia Wysiłek w osierdziu Dławica piersiowa Niedociśnienie ortostatyczne	Częstoskurcz komorowy (torsade de pointes)

			tętnicze Omdlenie	Rozszerzenie naczyń	
<i>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</i>			Zapalenie płuc Wysięk w opłucnej Duszność Krwawienie z nosa Nadciśnienie płucne	Nacieki w obrębie płuc	Choroba śródmiąższowa płuc, w tym zapalenie płuc typu pneumonitis i alergiczne zapalenie pęcherzyków płucnych
<i>Zaburzenia żołądka i jelit</i>		Biegunka Wymioty Ból brzucha Nudności Wzdęcia	Krwawienie z przewodu pokarmowego Zapalenie trzustki Anoreksja Niestrawność Zaparcia Zaburzenia żołądka i jelit	Zapalenie okrężnicy Zapalenie błony śluzowej żołądka Krwawienie z dziąseł	
<i>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</i>			Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych		Zapalenie wątroby
<i>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</i>		Wysypka	Łysienie Świąd Zmiana zabarwienia skóry	Suchość skóry	
<i>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</i>			Bóle stawów Ból mięśni Ból pleców		
<i>Zaburzenia czynności nerek i układu moczowego</i>			Impotencja	Niewydolność nerek Nykturia	Cewkowo-śródmiąższowe zapalenie nerek
<i>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</i>		Zmęczenie	Ból w klatce piersiowej Gorączka Dreszcze Złe samopoczucie Osłabienie	Zespół grypopodobny Ból Osłabienie	
<i>Badania diagnostyczne</i>				Zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi	

#### Dzieci i młodzież

48 pacjentów w wieku od 6 do 17 lat (19 dzieci i 29 nastolatków) otrzymywało anagrelid przez okres do 6,5 roku w badaniach klinicznych lub w ramach zbieranych danych dotyczących choroby (patrz punkt 5.1).

Większość obserwowanych działań niepożądanych to działania niepożądane wymienione w ChPL. Niemniej dane dotyczące bezpieczeństwa są ograniczone i nie pozwalają na wiarygodne porównanie pacjentów dorosłych a dzieci i młodzieży (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

faks: + 48 22 49 21 309

e-mail: [ndl@urpl.gov.pl](mailto:ndl@urpl.gov.pl)

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

#### **4.9 Przedawkowanie**

Otrzymano zgłoszenia przypadków celowego przedawkowania anagrelidu po wprowadzeniu produktu do obrotu. Opisane objawy obejmują częstoskurcz zatokowy i wymioty. Objawy ustąpiły po leczeniu zachowawczym.

Wykazano, że anagrelid w dawkach większych od zalecanych powoduje obniżenie ciśnienia tętniczego, przy czym w rzadkich przypadkach dochodzi do niedociśnienia tętniczego. Pojedyncza dawka 5 mg anagrelidu może doprowadzić do obniżenia ciśnienia krwi, któremu zwykle towarzyszą zawroty głowy.

Nie zostało zidentyfikowane swoiste antidotum dla anagrelidu. W razie przedawkowania wymagana jest ścisła obserwacja kliniczna pacjenta, która obejmuje monitorowanie liczby płytek krwi w kierunku małopłytkowości. W zależności od sytuacji należy zmniejszyć dawkę produktu leczniczego lub go odstawić, do czasu 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

Dokładny mechanizm zmniejszenia liczby płytek krwi przez anagrelid nie jest znany. W badaniach wykorzystujących hodowle komórkowe anagrelid hamował ekspresję czynników transkrypcyjnych, w tym GATA-1 i FOG-1 uczestniczących w megakariocytopoezie, co ostatecznie prowadzi do zmniejszenia produkcji 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 adenozymonofosforanu (cAMP).

#### Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Bezpieczeństwo i skuteczność anagrelidu jako leku zmniejszającego liczbę płytek krwi poddano ocenie 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 zaburzeniami 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 rytmu serca i odstęp QTc

Wpływ dwóch różnych dawek anagrelidu (pojedyncze dawki po 0,5 mg i 2,5 mg) na częstość rytmu serca i odstęp QTc oceniano w randomizowanym badaniu prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby z grupami kontrolnymi otrzymującymi placebo i aktywny preparat porównawczy, z zamianą leczenia między grupami (cross-over), z udziałem zdrowych dorosłych mężczyzn i kobiet.

Obserwowano zależne od dawki zwiększenie częstości rytmu serca w ciągu pierwszych 12 godzin, z najwyższą częstością obserwowaną w okresie występowania maksymalnych stężeń produktu. Maksymalną zmianę średniej częstości rytmu serca obserwowano po 2 godzinach od podania produktu, przy czym wyniosła ona +7,8 uderzeń na minutę (bpm) dla dawki 0,5 mg i +29,1 bpm dla dawki 2,5 mg.

Przejęciowy wzrost średnich wartości QTc obserwowano dla obu dawek w okresach rosnącej częstości rytmu serca, przy czym maksymalna zmiana długości odstępu QTc (z korektą wg wzoru Fridericia) wyniosła +5,0 ms po 2 godzinach dla dawki 0,5 mg i +10,0 ms po 1 godzinie dla dawki 2,5 mg.

#### Dzieci i młodzież

W badaniu otwartym z udziałem 8 dzieci i 10 pacjentów wieku młodzieńczym (w tym pacjentów nieleczonych wcześniej anagrelidem oraz pacjentów przyjmujących anagrelid przez okres do 5 lat przed udziałem w badaniu), mediana liczby płytek obniżyła się do poziomów kontrolowanych po 12 tygodniach leczenia. Średnia dawka dobową była większa u pacjentów wieku młodzieńczym.

W ramach zbierania danych dotyczących choroby u dzieci i młodzieży stwierdzono, że mediana liczby płytek była mniejsza niż w momencie rozpoznania i utrzymywały 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 dla wszystkich badań prowadzonych z udziałem dzieci i młodzieży z NS wykazywała dużą zmienność, niemniej ogólnie uzyskane dane sugerują, że u pacjentów w wieku młodzieńczym można stosować podobne dawki początkowe i podtrzymujące jak u osób dorosłych, natomiast u dzieci w wieku powyżej 6 lat właściwe wydaje się zastosowanie mniejszej dawki początkowej, wynoszącej 0,5 mg na dobę (patrz punkty 4.2, 4.4, 4.8, 5.2). U wszystkich pacjentów z grupy dzieci i młodzieży konieczne jest ostrożne dostosowywanie dawki do indywidualnych potrzeb pacjenta.

Referencyjny produkt leczniczy zawierający anagrelid został dopuszczony do obrotu zgodnie z procedurą dopuszczenia 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% leku wchłania się z przewodu pokarmowego. Po przyjęciu produktu leczniczego na czczo, maksymalne stężenia w osoczu występują około 1 godzinę po podaniu. Na podstawie danych farmakokinetycznych uzyskanych u zdrowych ochotników ustalono, że pożywienie obniża wartość  $C_{max}$  anagrelidu o 14%, natomiast podwyższa wartość AUC o 20%. Pożywienie obniżało także wartość  $C_{max}$  aktywnego metabolitu, 3-hydroksy-anagrelidu, o 29%, ale nie miało wpływu na wartość AUC tego metabolitu.

### Metabolizm

Anagrelid metabolizowany jest głównie przez izoenzym CYP1A2 do 3-hydroksy-anagrelidu, który jest dalej metabolizowany przez ten izoenzym CYP1A2 do nieaktywnego metabolitu, 2-amino-5,6-dichloro-3,4-dihydrokwinazoliny.

### Eliminacja

Okres półtrwania anagrelidu w osoczu jest krótki, wynosi około 1,3 godziny i zgodnie z przewidywaniami opartymi na długości okresu półtrwania nie ma dowodów na kumulację anagrelidu w osoczu. Z moczem wydalana się mniej niż 1% dawki anagrelidu. Z moczem wydalana się średnio 18-35% podanej dawki w postaci 2-amino-5,6-dichloro-3,4-dihydrokwinazoliny.

Dodatkowo wyniki te wskazują na brak dowodów na autoindukcję klirensu anagrelidu.

### Liniowość

W zakresie dawek od 0,5 mg do 2 mg stwierdzono proporcjonalną zależność od dawki.

### Dzieci i młodzież

Dane farmakokinetyczne uzyskane w grupie dzieci i młodzieży (w wieku od 7 do 16 lat) z nadpłytkowością samoistną, którym podawano produkt leczniczy na czczo, wskazują, że ekspozycja na anagrelid po uwzględnieniu dawki oraz  $C_{max}$  i AUC były zazwyczaj większe niż u osób dorosłych. Stwierdzono także tendencję do wyższej ekspozycji normalizowanej dawką dla czynnego metabolitu anagrelidu.

### Pacjenci w podeszłym wieku

Dane farmakokinetyczne uzyskane w grupie pacjentów w podeszłym wieku z NS (przedział wiekowy od 65 do 75 lat) pozostających na czczo, w porównaniu do dorosłych pacjentów z młodszej grupy wiekowej (przedział wiekowy od 22 do 50 lat) pozostających na czczo wskazują, że wartości  $C_{max}$  i AUC anagrelidu były odpowiednio o 36% i 61% większe u pacjentów w podeszłym wieku, natomiast wartości  $C_{max}$  i AUC aktywnego metabolitu, 3-hydroksy-anagrelidu, były w tej grupie odpowiednio o 42% i 37% niższe. Te różnice spowodowane były prawdopodobnie obniżeniem poziomu metabolizmu anagrelidu do 3-hydroksy-anagrelidu w czasie pierwszego przejścia u pacjentów w podeszłym wieku.

## 5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

### Toksyczność po podaniu wielokrotnym

Po wielokrotnym podaniu anagrelidu w dawkach 1 mg/kg m.c. na dobę lub większych u psów wystąpiły krwotoki podsiardziowe i ogniskowa martwica mięśnia sercowego u obu płci, przy czym psy płci męskiej charakteryzowały się większą wrażliwością. Dawka, po której nie obserwowano szkodliwego działania (*ang. no observed effect level*, NOEL) dla psów płci męskiej (0,3 mg/kg mc. na dobę) odpowiada 0,1-, 0,1- i 1,6-krotności wartości AUC u ludzi dla (odpowiednio) anagrelidu w dawce 2 mg na dobę i metabolitów BCH24426 i RL603.

## Toksyczny wpływ na reprodukcję i rozwój potomstwa

### Płodność

Stwierdzono, że 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 odniesieniu do pola powierzchni ciała) nie ma wpływu na płodność i zdolności reprodukcyjne. Przy dawce 30 mg/kg mc. na dobę u samic szczurów obserwowano wzrost wskaźników pre- i postimplantacyjnej utraty zarodków oraz obniżenie średniej liczby żywych zarodków. Wartość NOEL (10 mg/kg mc. na dobę) dla tego działania była 143-, 12- i 11-krotnie większa od wartości AUC u ludzi przyjmujących anagrelid w dawce 2 mg na dobę i (odpowiednio) dla metabolitów BCH24426 i RL603.

### Badania dotyczące rozwoju zarodkowo - płodowego

Toksyczne dla matek dawki anagrelidu podawane szczurom i królikom wiązały się ze wzrostem resorpcji zarodków i umieralnością płodów.

W badaniu dotyczącym rozwoju pre- i postnatalnego prowadzonym na samicach szczurów anagrelid w dawkach  $\geq 10$  mg/kg powodował nieszkodliwe wydłużenie czasu trwania ciąży. Przy dawce NOEL (3mg/kg mc. na dobę) wartości AUC dla anagrelidu i metabolitów BCH24426 i RL603 były 14-, 2- i 2-krotnie wyższe od wartości AUC u ludzi przyjmujących doustnie anagrelid w dawce 2mg na dobę.

Anagrelid w dawkach  $\geq 60$  mg/kg wydłużał czas porodu oraz umieralność matek i płodów. Przy dawce NOEL (30mg/kg mc. na dobę) wartości AUC dla anagrelidu i metabolitów BCH24426 i RL603 były 425-, 31- i 13-krotnie większe od wartości AUC u ludzi przyjmujących doustnie anagrelid w dawce 2 mg na dobę.

### Genotoksyczność i rakotwórczość

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

W dwuletnim badaniu rakotwórczości przeprowadzonym u szczurów obserwowano zmiany nowotworowe i nienowotworowe, spowodowane lub związane z nadmiernym działaniem farmakologicznym. Wśród nich stwierdzano wzrost częstości występowania guzów chromochłonnych nadnerczy w porównaniu do grupy kontrolnej samców otrzymujących różne dawki ( $\geq 3$  mg/kg mc. na dobę) i u samic otrzymujących dawki od 10 mg/kg mc. na dobę. Najmniejsza dawka u samców (3 mg/kg mc. na dobę) odpowiada 37-krotności wartości AUC u ludzi po podawaniu 1 mg dwa razy na dobę. Występowanie gruczolakoraków macicy pochodzenia epigenetycznego może mieć związek z indukcją enzymów z grupy CYP1. Obserwowano przypadki tego raka u samic szczurów otrzymujących dawkę 30 mg/kg mc. na dobę, co odpowiada 572-krotności wartości AUC u ludzi po podaniu dawki 1 mg dwa razy na dobę.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

#### Zawartość kapsułki

Powidon (K 30)

Laktoza bezwodna

Laktoza jednowodna

Celuloza mikrokrystaliczna

Krospowidon typ A

Magnezu stearynian

Otoczka kapsułki

Żelatyna

Tytanu dwutlenek (E 171)

## **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy

## **6.3 Okres ważności**

4 lata

## **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

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

Po pierwszym otwarciu należy zużyć lek w ciągu 100 dni. Szczelnie zamkniętą butelkę należy przechowywać w suchym miejscu.

## **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Butelki z polietylenu o wysokiej gęstości (HDPE) z polipropylenowym zamknięciem (PP) zabezpieczającym przed dostępem dzieci i ze środkiem pochłaniającym wilgoć, zawierające po 100 kapsułek.

## **6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania**

Bez specjalnych wymagań.

## **7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

BIOTON S.A.  
ul. Starościńska 5  
02-516 Warszawa  
Polska

## **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**