

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Grenalvon, 0,5 mg, kapsułki, twarde
Grenalvon, 1 mg, kapsułki, twarde

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

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

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

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

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

Każda kapsułka twarda zawiera laktozę jednowodną (56,1 mg) i laktozę bezwodną (65,8 mg).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Kapsułka twarda.

Grenalvon, 0,5 mg, kapsułki, twarde

Kapsułki twarde (rozmiar 4, 14,3 × 5,3 mm) z nieprzezroczystym białym korpusem i wieczkiem. Kapsułka jest wypełniona białym lub prawie białym proszkiem.

Grenalvon, 1 mg, kapsułki, twarde

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

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

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

Pacjent zagrożony z nadpłytkowością samoistną

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

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

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie anagrelidem powinien rozpocząć lekarz posiadający odpowiednie doświadczenie w postępowaniu z chorymi na nadpłytkowość 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 przedziale 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 punkcie 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 stwarza konieczności stosowania innego dawkowania początkowego lub innych sposobów dostosowania dawki do indywidualnego, zoptymalizowanego schematu dawkowania anagrelidu.

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

Zaburzenia czynności nerek

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

Zaburzenia czynności wątroby

Istnieją ograniczone dane dotyczące farmakokinetyki w tej grupie 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 zaniechanie 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 w tej grupie pacjentów. Ponieważ brak jest wytycznych dotyczących dzieci i młodzieży, uważa się, że odpowiednie jest zastosowanie kryteriów diagnostycznych WHO stosowanych w rozpoznawaniu NS u pacjentów dorosłych. Należy ściśle przestrzegać wytycznych dotyczących diagnostyki nadpłytkowości samoistnej, a jeżeli pojawiają się wątpliwości, rozpoznanie należy okresowo weryfikować. Należy zwrócić szczególną uwagę na różnicowanie nadpłytkowości samoistnej z nadpłytkowością dziedziczną lub wtórną; konieczne może być przeprowadzenie analizy genetycznej i biopsji szpiku kostnego.

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

Leczenie anagrelidem należy rozpocząć wyłącznie wtedy, gdy u pacjenta wystąpią oznaki progresji choroby lub w przypadku zakrzepicy. Jeżeli rozpocznie się leczenie, należy regularnie oceniać stosunek korzyści do ryzyka oraz okresowo oceniać konieczność dalszego leczenia.

Docelowa liczba płytek krwi jest szacowana przez lekarza prowadzącego indywidualnie dla każdego pacjenta.

Jeżeli u leczonego dziecka lub pacjenta w wieku młodzieńczym po około 3 miesiącach nie wystąpi zadowalająca odpowiedź na leczenie, należy rozważyć zaprzestanie leczenia (patrz punkt 4.4).

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 należy rozgniatać kapsułek ani rozpuszczać ich zawartości w płynach.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na anagrelid lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1
Pacjenci z ciężkim zaburzeniem czynności wątroby.
Pacjenci z ciężkim zaburzeniem 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).

Ryzyko powikłań zakrzepowych

Należy unikać nagłego przerywania leczenia ze względu na ryzyko nagłego zwiększenia liczby płytek krwi, co może prowadzić do śmiertelnych powikłań zakrzepowych, takich jak udar mózgu. Pacjentów należy poinformować, jak rozpoznawać wczesne objawy przedmiotowe i podmiotowe wskazujące na powikłania zakrzepowe, takie jak udar mózgu oraz, że w przypadku wystąpienia objawów należy zwrócić się o pomoc lekarską.

Przerwanie leczenia

W przypadku przerwania stosowania lub zakończenia leczenia zwiększanie się liczby płytek krwi z odbicia jest zmienne, ale liczba płytek krwi zacznie się zwiększać 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 (patrz punkt 4.2).

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) i nerek (stężenie kreatyniny i mocznika w surowicy krwi) oraz analizę stężenia elektrolitów (potasu, magnezu i wapnia).

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 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 mogących wydłużać odstępn QTc oraz hipokaliemia.

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 staranne kontrolowanie wpływu na odstępn 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 hipokaliemię lub hipomagnezemię, a następnie okresowo kontrolować stężenie potasu i magnezu podczas leczenia.

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

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

Nadciśnienie płucne

Zgłaszano przypadki nadciśnienia płucnego u pacjentów leczonych anagrelidem. Przed rozpoczęciem i w trakcie leczenia anagrelidem pacjentów należy obserwować w kierunku wykrycia objawów przedmiotowych i podmiotowych choroby 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 punkt 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. Chociaż 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 stan pacjentów w celu wykrycia progresji choroby, zgodnie ze standardowymi zasadami praktyki klinicznej, takimi jak badanie przedmiotowe, 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 interakcje

Anagrelid jest inhibitorem fosfodiesterazy III (PDE III) cyklicznego adenozymonofosforanu (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

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

Produkt leczniczy Grenalvon zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na kapsułkę, to znaczy produkt leczniczy uznaje się za „wolny od sodu”.

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 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

- Leki pobudzające aktywność (induktory) CYP1A2 (takie, jak omeprazol) mogą zmniejszać stężenie anagrelidu (patrz punkt 5.2). Nie określono skutków tego działania dla profilu bezpieczeństwa i skuteczności anagrelidu. Z tego względu zaleca się kontrolę kliniczną i biologiczną u pacjentów przyjmujących równocześnie leki pobudzające aktywność CYP1A2. W razie potrzeby 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 klinicznym badaniu interakcji przeprowadzonym na osobach zdrowych 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 jedynie 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 produkt Grenalvon 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 zagrożeniu dla płodu.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy anagrelid i (lub) jego metabolity przenikają do pokarmu kobiecego. Dostępne dane z badań na zwierzętach wykazały przenikanie anagrelidu i (lub) jego 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. U samców szczura anagrelid nie wpływał na płodność ani na aktywność rozrodczą. u samic szczura po zastosowaniu dawek większych niż dawki mieszczące się w przedziale terapeutycznym anagrelid wpływał niekorzystnie na proces implantacji 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, żeby 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 4 badaniach klinicznych z jawną próbą. 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, zatrzymanie płynów i nudności u około 6% pacjentów oraz biegunkę u 5% pacjentów. Takich reakcji niepożądanych spodziewano się w oparciu o właściwości farmakologiczne anagrelidu (hamowanie PDE III). Stopniowe dostosowywanie 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 (> 1/10), często (> 1/100 do < 1/10), niezbyt często (> 1/1000 do < 1/100), rzadko (> 1/10 000 do < 1/1000), bardzo rzadko (< 1/10 000), częstość nieznaną (nie może być określona na podstawie dostępnych danych). Działania niepożądane w każdej grupie częstości zostały wymienione według malejącej ciężkości.

System	Częstość działań niepożądanych				
	<i>Bardzo często</i>	<i>Często</i>	<i>Niezbyt często</i>	<i>Rzadko</i>	<i>Częstość nieznaną</i>
<i>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</i>		Niedokrwistość	Pancytopenia Małopłytkowość Krwotok Wylewy podskórne		
<i>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</i>		Zatrzymanie płynów	Obrzęk Zmniejszenie masy ciała	Zwiększenie masy ciała	
<i>Zaburzenia układu nerwowego</i>	Ból głowy	Zawroty głowy	Depresja Niepamięć Dezorientacja Bezsenność Parestezje Niedoczulica Nerwowość Suchość błony śluzowej jamy ustnej	Migrena Dyzartria Senność Nieprawidłowa koordynacja ruchów	Udar mózgu*
<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 Dławica Prinzmetala	<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 żołądkowo-jelitowe	Zapalenie okrężnicy Zapalenie 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 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 Osłabienie	
<i>Badania diagnostyczne</i>				Zwiększone stężenie kreatyniny we krwi	

* Udar mózgu (patrz punkt 4.4 Ryzyko powikłań zakrzepowych)

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 do rejestru dotyczącego 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

strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.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 po 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, do czasu, gdy liczba płytek krwi powróci do wartości prawidłowej (patrz punkt 4.4).

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: inne leki przeciwnowotworowe;
kod ATC: L01XX35

Mechanizm działania

Nie jest znany dokładny mechanizm działania, w jakim anagrelid zmniejsza liczbę płytek krwi. W badaniach na hodowlach komórkowych anagrelid hamował ekspresję czynników transkrypcji, w tym GATA-1 i FOG-1, niezbędnych w procesie megakariocytopoezy, prowadząc w efekcie 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 zaburzeniami mieloproliferacyjnymi. U pacjentów z nadpłytkowością samoistną pełną odpowiedź zdefiniowano jako zmniejszenie liczby płytek krwi do wartości $<600 \times 10^9/l$ lub zmniejszenie liczby płytek o $>50\%$ 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 badaniu z podwójnie ślepą próbą, pod kontrolą placebo i aktywnego komparatora 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 leku. 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.

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), liczba 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 do rejestru 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 bardzo zmienna, ale z uzyskanych danych wynika, że pacjenci w wieku młodzieńczym mogą otrzymywać podobne dawki początkowe i podtrzymujące, jak pacjenci dorośli. W przypadku dzieci powyżej 6 lat właściwe wydaje się zastosowanie mniejszej 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 dobowej do pacjenta.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Po podaniu anagrelidu drogą doustną u ludzi co najmniej 70% wchłania się 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-dihydrochinazoliny.

Wpływ omeprazolu, induktora CYP1A2, na farmakokinetykę anagrelidu po podaniu wielokrotnym dawki 40 mg raz na dobę, zbadano u 20 zdrowych, dorosłych ochotników. Wyniki wykazały, że w obecności omeprazolu wartości $AUC_{(0-\infty)}$, $AUC_{(0-t)}$ oraz C_{max} anagrelidu uległy zmniejszeniu odpowiednio o 27%, 26% i 36%; a odpowiadające wartości 3-hydroksyanagrelidu, który jest metabolitem anagrelidu, uległy zmniejszeniu odpowiednio o 13%, 14% i 18%.

Eliminacja

Okres półtrwania anagrelidu w osoczu krwi jest krótki i wynosi około 1,3 godziny. Jak można się spodziewać w oparciu o okres półtrwania, nie ma 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-dihydrochinazoliny z moczu wynosi 18-35% podanej dawki. Ponadto otrzymane wyniki nie wskazują na autoindukcję eliminacji anagrelidu z organizmu.

Liniiowość

Proporcjonalną zależność stężenia od dawki stwierdzono w przedziale dawek od 0,5 mg do 2 mg.

Dzieci i młodzież

Dane farmakokinetyczne dotyczące podawania leku na czczo u dzieci i młodzieży (przedział wieku od 7 do 16 lat) z nadpłytkowością samoistną wskazują, że wielkość narażenia na anagrelid, skorygowanego pod względem dawki i mierzonego parametrami C_{max} i AUC, była nieco większa u dzieci i młodzieży w porównaniu z dorosłymi. Wykazano również tendencję do większego narażenia (skorygowanego względem dawki) na czynne metabolity.

Osoby w podeszłym wieku

U pacjentów w podeszłym wieku (przedział wieku od 65 do 75 lat) z nadpłytkowością samoistną, w porównaniu z pacjentami dorosłymi (przedział wieku od 22 do 50 lat), dane farmakokinetyczne dotyczące stosowania anagrelidu na czczo wskazują, że wartości C_{max} i AUC anagrelidu były większe odpowiednio o 36% i 61% u osób w podeszłym wieku, natomiast wartości C_{max} i AUC czynnego metabolitu (3-hydroksyanagrelidu) w tej grupie chorych były mniejsze odpowiednio o 42% i 37%.

Różnice te są prawdopodobnie spowodowane zmniejszonym metabolizmem anagrelidu do 3-hydroksyanagrelidu w czasie pierwszego przejścia u osób w podeszłym wieku.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Toksyczność po podaniu wielokrotnym

Po wielokrotnym podaniu anagrelidu w dawkach 1 mg/kg mc./dobę lub większych u psów wystąpiły krwotoki podwsięrdziowe i ogniskowa martwica mięśnia sercowego, przy czym większą podatność stwierdzono u samców. Wartość NOEL (ang. *no observed effect level* – bez obserwowanego efektu) u samców wynosiła 0,3 mg/kg/dobę i odpowiadała wartości AUC dla anagrelidu oraz metabolitów BCH24426 i RL603 odpowiednio 0,1, 0,1 i 1,6 razy większej w porównaniu z wartością AUC u ludzi, którym podano anagrelid w dawce 2 mg/dobę.

Szkodliwy wpływ na reprodukcję

Płodność

U samców szczura anagrelid w dawkach doustnych do 240 mg/kg/dobę (>1000-krotnie większe od dawki 2 mg/dobę w przeliczeniu na pole powierzchni ciała) nie wykazywał wpływu na płodność i aktywność rozrodczą. U samic obserwowano większą częstość poronień przed i po implantacji zarodka oraz spadek średniej liczby żywych zarodków po zastosowaniu dawek 30 mg/kg/dobę. Wartość NOEL (dawka 10 mg/kg/dobę) dla tego działania była 143, 12 i 11 razy większa niż wartość AUC u ludzi, którym podano odpowiednio anagrelid w dawce 2 mg/dobę oraz metabolity BCH24426 i RL603.

Badania dotyczące wpływu na rozwój zarodka i płodu

Podawanie anagrelidu w dawkach toksycznych dla ciężarnych samic szczurów i królików wiązało się ze zwiększoną częstością resorpcji zarodków i obumierania płodów.

W badaniu dotyczącym rozwoju przed- i pourodzeniowego u szczurów, anagrelid podawany ciężarnym samicom w dawkach doustnych ≥ 10 mg/kg/dobę powodował wydłużenie czasu trwania ciąży bez skutków szkodliwych. W dawce odpowiadającej wartości NOEL (3 mg/kg/dobę), wartości AUC dla anagrelidu oraz metabolitów BCH24426 i RL603 były odpowiednio 14, 2 i 2-krotnie większe w porównaniu z wartością AUC u ludzi, którym podano anagrelid w dawce 2 mg/dobę.

Anagrelid w dawce ≥ 60 mg/kg wydłużał czas porodu u ciężarnych samic i zwiększał śmiertelność płodów. W dawce odpowiadającej wartości NOEL (30 mg/kg/dobę), wartości AUC dla anagrelidu oraz metabolitów BCH24426 i RL603 były odpowiednio 425, 31 i 13-krotnie większe w porównaniu z wartością AUC u ludzi, którym podano anagrelid w dawce 2 mg/dobę.

Działanie mutagenne i rakotwórcze.

W badaniach genotoksyczności anagrelidu nie stwierdzono działań mutagennych ani klastogennych.

W trwającym dwa lata badaniu dotyczącym działania rakotwórczego anagrelidu u szczurów obserwowano zmiany o charakterze nowotworowym lub nienowotworowym, które mogły być związane lub spowodowane nasilonym działaniem farmakologicznym leku. Między innymi odnotowano większą niż w grupie kontrolnej częstość występowania guzów chromochłonnych nadnerczy u samców dla wszystkich wielkości dawek (≥ 3 mg/kg/dobę) i u samic otrzymujących dawkę 10 mg/kg/dobę lub więcej. Najmniejsza dawka u samców (3 mg/kg/dobę) odpowiada 37-krotnie większej wartości narażenia (AUC) w stosunku do wartości występującej u ludzi po podaniu dawki 1 mg dwa razy na dobę. Gruczolakoraki macicy o charakterze epigenetycznym mogły być związane z indukcją enzymów z rodziny CYP1. Nowotwory te obserwowano u samic otrzymujących dawkę 30 mg/kg/dobę, co odpowiada 572-krotnie większej wartości AUC w porównaniu z wartością ekspozycji u ludzi po podaniu dawki 1 mg 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

Grenalvon 0,5 mg kapsułki, twarde

Osłonka kapsułki

Żelatyna
Tytanu dwutlenek (E 171)

Grenalvon 1 mg kapsułki, twarde

Osłonka 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

Grenalvon, 0,5 mg, kapsułki, twarde

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

Grenalvon, 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.

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.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Zentiva k.s.
U kabelovny 130
Dolní Měcholupy
102 37 Praga 10
Republika Czeska

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Grenalvon, 0,5 mg, kapsułki, twarde
Pozwolenie nr: 24416

Grenalvon, 1 mg, kapsułki, twarde
Pozwolenie nr: 24417

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 27.11 2017
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 07.06.2022

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

09/2022