

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Anagrelide Sandoz, 0,5 mg, kapsułki, twarde

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

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

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

Każda kapsułka twarda zawiera 84,6 mg laktozy (w postaci laktozy jednowodnej i bezwodnej).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Kapsułka twarda

Białe żelatynowe kapsułki twarde, rozmiar nr 4 (14,4 mm), zawierające biały lub prawie biały miąższ proszek.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Stosowanie produktu leczniczego Anagrelide Sandoz jest wskazane w celu zmniejszenia zwiększonej liczby płytek krwi u zagrożonych pacjentów z nadpłytkowością samoistną (NS), którzy nie tolerują aktualnego leczenia lub u których aktualne leczenie nie spowodowało zredukowania zwiększonej liczby płytek krwi do zadawalających wartości.

Pacjent zagrożony

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

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

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Terapię produktem leczniczym Anagrelide Sandoz powinien rozpoczynać lekarz klinicysta z doświadczeniem w leczeniu nadpłytkowości samoistnej.

Dawkowanie

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

Dawkę początkową należy podawać przez co najmniej jeden tydzień. Po tygodniu dawkę można indywidualnie dostosować w celu uzyskania najmniejszej skutecznej dawki koniecznej do zmniejszenia i (lub) utrzymania liczby płytek krwi poniżej $600 \times 10^9/l$ (a najlepiej od $150 \times 10^9/l$ do $400 \times 10^9/l$). Zwiększenie dawki nie może przekraczać 0,5 mg na dobę w ciągu jednego tygodnia,

a zalecana maksymalna pojedyncza dawka nie powinna przekraczać 2,5 mg (patrz punkt 4.9).
W trakcie klinicznej fazy opracowywania produktu leczniczego stosowano dawki 10 mg/dobę.

Należy regularnie kontrolować skuteczność leczenia anagrelidem (patrz punkt 4.4). Jeśli dawka początkowa jest większa niż 1 mg/dobę, liczbę płytek krwi należy oznaczać co dwa dni w pierwszym tygodniu leczenia i następnie co najmniej raz w tygodniu, aż do osiągnięcia stałej dawki podtrzymującej. Zwykle obserwuje się zmniejszenie liczby płytek krwi w ciągu od 14 do 21 dni od rozpoczęcia leczenia, a u większości pacjentów dawki od 1 do 3 mg na dobę zapewniają uzyskanie i utrzymanie właściwej odpowiedzi na leczenie (więcej informacji na temat działania klinicznego przedstawiono w punkcie 5.1).

Pacjenci w podeszłym wieku

Obserwowane różnice w farmakokinetyce między osobami w podeszłym wieku a młodymi pacjentami z nadpłytkowością samoistną (patrz punkt 5.2) nie wymagają stosowania innego dawkowania początkowego ani odmiennego dostosowania dawki w celu uzyskania indywidualnego, zoptymalizowanego schematu dawkowania anagrelidu.

W trakcie klinicznej fazy opracowywania produktu leczniczego wiek około 50% pacjentów leczonych anagrelidem wynosił powyżej 60 lat, ale żadne zmiany dawki związane z wiekiem nie były u tych pacjentów konieczne. Jednak zgodnie z przewidywaniami, częstość ciężkich zdarzeń niepożądanych (głównie dotyczących serca) w tej grupie wiekowej była dwukrotnie większa.

Zaburzenia czynności nerek

Istnieją ograniczone dane dotyczące farmakokinetyki w tej grupie pacjentów. U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek należy przed rozpoczęciem leczenia ocenić potencjalne ryzyko i korzyści ze stosowania anagrelidu (patrz punkt 4.3).

Zaburzenia czynności wątroby

Istnieją ograniczone dane dotyczące farmakokinetyki w tej grupie pacjentów. Ponieważ jednak metabolizm wątrobowy stanowi główną drogę eliminacji anagrelidu z organizmu, można spodziewać się, że czynność wątroby będzie wpływać na ten proces. Dlatego nie zaleca się stosowania anagrelidu u pacjentów z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby. U pacjentów z lekkimi zaburzeniami czynności wątroby należy przed rozpoczęciem leczenia ocenić potencjalne ryzyko i korzyści ze stosowania anagrelidu (patrz punkty 4.3 i 4.4).

Dzieci i młodzież

Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności anagrelidu u dzieci i młodzieży. Należy zachować ostrożność podczas stosowania anagrelidu w tej grupie pacjentów ze względu na bardzo ograniczone doświadczenie. Ze względu na brak szczególnych wytycznych dla dzieci i młodzieży, kryteria diagnostyczne WHO do rozpoznania nadpłytkowości samoistnej u dorosłych uznaje się za odpowiednie dla populacji pediatrycznej. Należy ściśle stosować się do wytycznych dotyczących diagnostyki nadpłytkowości samoistnej, a w razie wątpliwości okresowo weryfikować prawidłowość rozpoznania ze zwróceniem szczególnej uwagi na rozróżnienie nadpłytkowości samoistnej od nadpłytkowości dziedzicznej lub wtórnej, co może wymagać analizy genetycznej i biopsji szpiku kostnego.

U dzieci i młodzieży z grupy wysokiego ryzyka stosuje się zazwyczaj leczenie cytoredukujące.

Leczenie anagrelidem można rozpocząć tylko wtedy, gdy u pacjenta wystąpią oznaki progresji choroby lub tworzą się zakrzepy. Jeśli leczenie zostanie rozpoczęte, należy regularnie oceniać korzyści i ryzyko związane ze stosowaniem anagrelidu oraz okresowo weryfikować konieczność dalszego leczenia.

Docelową liczbę płytek krwi określa indywidualnie u każdego pacjenta lekarz prowadzący.

Jeśli po upływie około 3 miesięcy nie wystąpi u pacjenta z grupy dzieci lub młodzieży zadowolająca odpowiedź na leczenie, należy rozważyć przerwanie terapii.

Dostępne obecnie dane przedstawiono w punktach 4.4, 4.8, 5.1 i 5.2, ale na ich podstawie nie można określić zaleceń dotyczących dawkowania.

Sposób podawania

Podanie doustne. Kapsułki należy połykać w całości. Nie wolno ich rozgniatać ani rozpuszczać ich zawartości w płynach.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na anagrelid lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1. Umiarkowane lub ciężkie zaburzenia czynności wątroby.

Umiarkowane lub ciężkie zaburzenia czynności nerek (klirens kreatyniny <50 ml/min).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Zaburzenia czynności wątroby

U pacjentów z lekkimi zaburzeniami czynności wątroby należy przed rozpoczęciem leczenia ocenić potencjalne ryzyko i korzyści ze stosowania anagrelidu. Nie zaleca się jego stosowania u pacjentów ze zwiększoną aktywnością aminotransferaz (>5 x GGN [górną granicę normy]), patrz punkty 4.2 i 4.3.

Zaburzenia czynności nerek

U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek należy przed rozpoczęciem leczenia ocenić potencjalne ryzyko i korzyści ze stosowania anagrelidu (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 się w ciągu 4 dni od zaprzestania leczenia anagrelidem i powróci do wartości sprzed leczenia w ciągu 10 do 14 dni, prawdopodobnie przekraczając wartość początkową. W związku z tym należy często kontrolować liczbę płytek krwi (patrz punkt 4.2).

Kontrolowanie przebiegu leczenia

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

Czynniki sercowo-naczyniowe

Zgłaszano poważne zdarzenia niepożądane ze strony układu sercowo-naczyniowego, 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.

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 adenozyńmonofosforanu (cAMP). Ze względu na jego dodatnie działanie inotropowe i chronotropowe, anagrelid należy stosować ostrożnie u pacjentów w dowolnym wieku ze stwierdzoną lub podejrzaną chorobą serca. 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 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 sercowo-płucnej.

Dzieci i młodzież

Dostępne są bardzo ograniczone dane dotyczące stosowania anagrelidu u dzieci i młodzieży, dlatego anagrelid należy stosować u nich ostrożnie (patrz punkty 4.2, 4.8, 5.1 i 5.2).

Tak jak u dorosłych, przed rozpoczęciem leczenia i regularnie w czasie leczenia należy zbadać pełną morfologię krwi oraz czynność serca, wątroby i nerek. Choroba może postępować do mielofibrozy lub ostrej białaczki szpikowej (AML). Chociaż nie wiadomo, jak szybko następuje progresja choroby, u dzieci ma ona dłuższy przebieg i, w porównaniu z dorosłymi, może wiązać się z większym ryzykiem przemiany złośliwej. Należy regularnie kontrolować, czy u dziecka nie występuje progresja choroby, zgodnie ze standardowymi praktykami klinicznymi, takimi jak badanie fizykalne, ocena odpowiednich markerów choroby i biopsja szpiku kostnego.

Każdą nieprawidłowość należy niezwłocznie ocenić i wdrożyć odpowiednie postępowanie, w tym zmniejszenie dawki, przerwanie lub zaprzestanie leczenia.

Klinicznie istotne interakcje

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

Jednoczesne stosowanie anagrelidu z kwasem acetylosalicylowym wiązało się z poważnymi zdarzeniami krwotocznymi (patrz punkt 4.5).

Produkt Anagrelide Sandoz zawiera laktozę.

Produktu leczniczego nie należy stosować u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Przeprowadzono ograniczone badania właściwości farmakokinetycznych i (lub) farmakodynamicznych, 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 aktywność CYP1A2 jest hamowana przez kilka produktów leczniczych, w tym fluwoksaminę i enoksacynę. Takie produkty lecznicze mogłyby teoretycznie niekorzystnie wpływać na klirens anagrelidu.

Induktory CYP1A2

- Produkty lecznicze indukujące enzym CYP1A2 (tj. omeprazol) mogą zmniejszyć ekspozycję na anagrelid (patrz punkt 5.2). Nie ustalono wpływu takiego działania na profil bezpieczeństwa stosowania i skuteczność anagrelidu. Dlatego u pacjentów otrzymujących jednocześnie produkty lecznicze, które pobudzają aktywność CYP1A2, zaleca się kontrolowanie parametrów klinicznych i biologicznych. W razie konieczności można dostosować dawkę anagrelidu.

Wpływ anagrelidu na inne substancje czynne

- Anagrelid wykazuje pewne ograniczone działanie hamujące aktywność enzymu CYP1A2, co może teoretycznie stwarzać ryzyko interakcji z innymi jednocześnie podawanymi produktami leczniczymi wykorzystującymi ten sam mechanizm eliminacji z organizmu (tj. teofilina).
- Anagrelid jest inhibitorem PDE III. 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 lub warfaryny.
- Anagrelid podawany w dawkach zalecanych do stosowania w leczeniu nadpłytkowości samoistnej może nasilać działanie innych produktów leczniczych, które hamują lub modyfikują czynność płytek krwi, np. kwasu acetylosalicylowego.
- Wyniki klinicznego badania interakcji u zdrowych osób wykazały, że w porównaniu z samym kwasem acetylosalicylowym, jednoczesne podawanie wielokrotnej dawki 1 mg anagrelidu raz na dobę i 75 mg kwasu acetylosalicylowego raz na dobę może zwiększać działanie hamujące agregację płytek krwi każdej z substancji czynnych. U niektórych pacjentów z nadpłytkowością samoistną otrzymujących kwas acetylosalicylowy z anagrelidem wystąpiły poważne krwotoki. Dlatego przed rozpoczęciem leczenia należy rozważyć ryzyko jednoczesnego stosowania anagrelidu z kwasem acetylosalicylowym, zwłaszcza u pacjentów z dużym ryzykiem krwotoków.
- Anagrelid może u niektórych pacjentów wywoływać zaburzenia jelitowe i ograniczać wchłanianie hormonalnych środków antykoncepcyjnych.

Interakcje z pokarmem

- Pokarm opóźnia wchłanianie anagrelidu, ale nie zmienia znacząco ekspozycji ogólnoustrojowej.
- Uważa się, że wpływ pokarmu na biodostępność nie ma istotnego znaczenia klinicznego dla stosowania anagrelidu.

Dzieci i młodzież

Badania interakcji przeprowadzono tylko u dorosłych.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym

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

Ciąża

Brak odpowiednich danych dotyczących stosowania anagrelidu u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3). Możliwe ryzyko dla człowieka nie jest znane. Dlatego nie zaleca się stosowania produktu Anagrelide Sandoz w okresie ciąży.

Jeśli anagrelid jest stosowany w okresie ciąży lub jeśli pacjentka zajdzie w ciążę w trakcie stosowania produktu leczniczego, należy ją poinformować o możliwym zagrożeniu dla płodu.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy anagrelid i (lub) jego metabolity przenikają do mleka kobiecego. Dostępne dane dotyczące zwierząt wskazują, że anagrelid i (lub) jego metabolity przenikają do mleka. Nie można wykluczyć zagrożenia dla dziecka. 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 zdolności reprodukcyjne, zaś u samic podawany w dawkach przekraczających zakres terapeutyczny zaburzał zagnieżdżanie się zarodków (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Podczas prac badawczo-rozwojowych często zgłaszano zawroty głowy. Pacjentów należy poinformować, że w razie wystąpienia zawrotów głowy podczas stosowania anagrelidu nie powinni prowadzić pojazdów ani obsługiwać maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Bezpieczeństwo stosowania anagrelidu oceniano w 4 otwartych badaniach klinicznych. W 3 z nich oceniano bezpieczeństwo stosowania 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 bezpieczeństwo stosowania oceniano u 3660 pacjentów otrzymujących anagrelid w średniej dawce około 2 mg/dobę. W tym badaniu 34 pacjentów otrzymywało anagrelid przez okres do 5 lat.

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi związanymi ze stosowaniem anagrelidu były: ból głowy (około 14% pacjentów), kołatanie serca (około 9% pacjentów), zatrzymanie płynów i nudności (około 6% pacjentów) oraz biegunka (5% pacjentów). Takie działania niepożądane można przewidywać na podstawie właściwości farmakologicznych anagrelidu (hamowanie PDE III). Stopniowe dostosowywanie dawki może pomóc w zmniejszeniu wymienionych działań (patrz punkt 4.2).

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

W poniższej tabeli przedstawiono działania niepożądane, które występowały w trakcie badań klinicznych, w okresie po wprowadzeniu anagrelidu do obrotu i które pochodzą ze spontanicznych zgłoszeń. Wymieniono je zgodnie z klasyfikacją układów i narządów i następującymi kategoriami częstości: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$); częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej grupy o danej częstości działania niepożądane uszeregowano zgodnie ze zmniejszającą się częstością.

Klasyfikacja układów i narządów wg 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</i>		Niedokrwistość	Pancytopenia Małopłytkowość		

<i>chłonnego</i>			Wybroczyny Krwotok		
<i>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</i>		Zatrzymanie (retencja) płynów	Obrzęk Zmniejszenie masy ciała	Zwiększenie masy ciała	
<i>Zaburzenia układu nerwowego</i>	Ból głowy	Zawroty głowy	Depresja Niepamięć Splątanie Bezsensowność Parestezje Niedoczulica Nerwowość Suchość w jamie ustnej	Migrena Dyzartria Senność Zaburzenia koordynacji	Udar mózgu*
<i>Zaburzenia oka</i>				Podwójne widzenie Nieprawidłowe widzenie	
<i>Zaburzenia ucha i błędnika</i>				Szum w uszach	
<i>Zaburzenia serca</i>		Tachykardia Kołatanie serca	Częstoskurcz komorowy Zastoinowa niewydolność serca Migotanie przedsionków Częstoskurcz nadkomorowy Zaburzenia rytmu serca Nadciśnienie tętnicze Omdlenie	Zawał mięśnia sercowego Kardiomiopatia Powiększenie serca Wysięk osierdziowy Dławica piersiowa Niedociśnienie ortostatyczne Rozszerzenie naczyń krwionośnych Dławica piersiowa Prinzmetal	Zaburzenia rytmu serca typu <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	Choroba śródmiąższowa płuc, w tym zapalenie płuc i 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 błony śluzowej żołądka Krwawienie z dziąseł	
<i>Zaburzenia</i>			Zwiększenie		Zapalenie

<i>wątroby i dróg żółciowych</i>			aktywności enzymów wątrobowych		wątroby
<i>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</i>		Wysypka	Łysienie Świąd Odbarwienie skóry	Suchość skóry	
<i>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</i>			Ból stawów Ból mięśni Ból pleców		
<i>Zaburzenia nerek i dróg moczowych</i>			Impotencja	Niewydolność nerek Nokturia	Kanalikowo-śródmięzszowe zapalenie nerek
<i>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</i>		Zmęczenie	Ból w klatce piersiowej Gorączka Dreszcze Złe samopoczucie Osłabienie	Zespół grypopodobny Ból Astenia	
<i>Badania diagnostyczne</i>				Zwiększone stężenie kreatyniny we krwi	

* Udar mózgu (patrz w punkcie 4.4 Ryzyko powikłań zakrzepowych)

Dzieci i młodzież

Anagrelid stosowano przez okres do 6,5 roku u 48 pacjentów w wieku od 6 do 17 lat (19 dzieci i 29 pacjentów z grupy młodzieży) w ramach badań klinicznych lub zbierania danych dotyczących choroby (patrz punkt 5.1).

Większość obserwowanych działań niepożądanych odpowiadała działaniom wymienionym w ChPL. Jednak ograniczona liczba danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania nie pozwala na znaczące porównanie między populacją dorosłych a populacją 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, 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 anagrelidu do obrotu zgłaszano przypadki celowego jego przedawkowania. Stwierdzone objawy obejmowały częstoskurcz zatokowy i wymioty. Objawy ustępowały przy leczeniu zachowawczym.

Wykazano, że anagrelid w dawkach większych niż zalecane powoduje obniżenie ciśnienia krwi ze sporadycznymi przypadkami niedociśnienia tętniczego. Anagrelid w pojedynczej dawce 5 mg może spowodować obniżenia ciśnienia tętniczego, zwykle z zawrotami głowy.

Nie zidentyfikowano swoistej odtrutki na anagrelid. W razie przedawkowania konieczna jest ścisła obserwacja kliniczna pacjenta, obejmująca kontrolowanie liczby płytek krwi w celu wykrycia

małopłytkowości. Jeśli to wskazane, dawkę anagrelidu należy zmniejszyć lub przerwać jego stosowanie do czasu powrotu liczby płytek krwi do normy (patrz punkt 4.4.).

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: inne leki przeciwnowotworowe
Kod ATC: L01XX35

Mechanizm działania

Nieznany jest dokładny mechanizm działania anagrelidu, polegający na zmniejszeniu liczby płytek krwi. W badaniach na kulturach komórkowych anagrelid hamował ekspresję czynników transkrypcyjnych, w tym GATA-1 i FOG-1, koniecznych do megakariocytopoezy, powodując ostatecznie zmniejszone wytwarzanie płytek krwi.

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

Anagrelid jest inhibitorem fosfodiesterazy III cyklicznego adenozynomonofosforanu (cAMP).

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność anagrelidu, jako leku zmniejszającego liczbę płytek krwi, oceniano w czterech otwartych, niekontrolowanych badaniach klinicznych (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 definiowano jako zmniejszenie liczby płytek krwi do wartości $\leq 600 \times 10^9/l$ lub zmniejszenie liczby płytek o $\geq 50\%$ w porównaniu z wartością wyjściową i utrzymanie tego efektu przez co najmniej 4 tygodnie. W badaniach klinicznych 700-012, 700-014, 700-999 i 13970-301 czas do uzyskania całkowitej odpowiedzi wynosił od 4 do 12 tygodni. Nie wykazano w przekonujący sposób korzyści klinicznych w odniesieniu do incydentów zakrzepowo-krwotocznych.

Wpływ na częstość akcji serca i odstęp QTc

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

Podczas pierwszych 12 godzin obserwowano zależne od dawki zwiększenie częstości akcji serca, a największą częstość odnotowano, gdy anagrelid osiągał maksymalne stężenie we krwi. Maksymalna zmiana średniej częstości akcji serca występowała po 2 godzinach od podania i wynosiła +7,8 uderzenia na minutę po podaniu dawki 0,5 mg oraz +29,1 uderzenia na minutę po podaniu dawki 2,5 mg.

Po podaniu obu dawek obserwowano przemijające wydłużenie średniego odstępu QTc w okresie zwiększonej częstości akcji serca, a maksymalna zmiana średniej wartości QTcF (z korektą wg. Fridericia) wynosiła +5,0 ms po 2 godzinach po podaniu dawki 0,5 mg i +10,0 ms po 1 godzinie po podaniu dawki 2,5 mg.

Dzieci i młodzież

W otwartym badaniu klinicznym z udziałem 8 dzieci i 10 pacjentów z grupy młodzieży (w tym pacjentów uprzednio nieleczonych anagrelidem oraz otrzymujących anagrelid przez okres do 5 lat przed rozpoczęciem badania) mediana liczby płytek u pacjentów zmniejszyła się do kontrolowanej wartości po 12 tygodniach leczenia. Średnia dawka dobową była większa u młodzieży.

W badaniu rejestracyjnym u dzieci i młodzieży mediana liczby płytek krwi była mniejsza niż w momencie rozpoznania, a u 14 pacjentów z grupy dzieci i młodzieży z nadpłytkowością samoistną (4 dzieci, 10 pacjentów z grupy młodzieży) leczonych anagrelidem zmniejszenie to utrzymało się przez okres do 18 miesięcy. We wcześniejszych otwartych badaniach zmniejszenie mediany liczby płytek obserwowano u 7 dzieci i 9 pacjentów z grupy młodzieży leczonych przez okres od 3 miesięcy do 6,5 roku.

Średnia całkowita dawka dobową anagrelidu u pacjentów we wszystkich badaniach z udziałem dzieci i młodzieży z nadpłytkowością samoistną była bardzo zmienna, ale zasadniczo z uzyskanych danych wynika, że u młodzieży można stosować podobne dawki początkowe i podtrzymujące, jak u dorosłych, zaś u dzieci w wieku powyżej 6 lat bardziej właściwe może być 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 dostosowywanie dawki dobowej do potrzeb pacjenta.

Referencyjny produkt leczniczy zawierający anagrelid został dopuszczony do obrotu według procedury 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, niniejsza ChPL zostanie zaktualizowana.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Po doustnym podaniu anagrelidu u ludzi co najmniej 70% jest wchłaniane z przewodu pokarmowego. Po podaniu na czczo anagrelid osiąga maksymalne stężenia w osoczu po upływie około 1 godziny. Dane farmakokinetyczne uzyskane u zdrowych ochotników wskazały, że pokarm zmniejsza wartość C_{max} anagrelidu o 14%, ale zwiększa AUC o 20%. Zmniejsza również C_{max} czynnego metabolitu (3-hydroksyanagrelid) o 29%, bez wpływu na wartość AUC.

Metabolizm

Anagrelid jest metabolizowany głównie przez enzym CYP1A2 do 3-hydroksyanagrelidu, który jest następnie przekształcany 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-∞), 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%.

Wydalenie

Okres półtrwania anagrelidu w osoczu krwi jest krótki i wynosi około 1,3 godziny, co zgodnie z oczekiwaniami, nie wskazuje na kumulację w osoczu. Mniej niż 1% dawki jest odzyskiwane z moczu w postaci anagrelidu, a 18-35% podanej dawki odpowiada średniemu odzyskowi 2-amino-5,6-dichloro-3,4-dihydrochinazoliny.

Uzyskane wyniki nie wskazują dodatkowo na autoindukcję klirensu anagrelidu.

Liniowość

Stwierdzono liniową zależność stężenia od dawki w zakresie dawek od 0,5 mg do 2 mg.

Dzieci i młodzież

Dane farmakokinetyczne z badań u dzieci i młodzieży (w wieku od 7 do 16 lat) z nadpłytkowością samoistną, którym podawano anagrelid na czczo, wskazują, że ekspozycja na anagrelid po uwzględnieniu dawki, wartości C_{max} i AUC były zazwyczaj większe u dzieci i (lub) młodzieży niż

u dorosłych. Obserwowano także tendencję w kierunku większej (po uwzględnieniu dawki) ekspozycji na czynny metabolit.

Osoby w podeszłym wieku

Dane farmakokinetyczne z badań, w których anagrelid podawano na czczo pacjentom w podeszłym wieku (od 65 do 75 lat) z nadpłytkowością samoistną i dorosłym pacjentom (w wieku od 22 do 50 lat), wskazują, że u pacjentów w podeszłym wieku wartości C_{max} oraz AUC anagrelidu były większe odpowiednio o 36% i 61%, a C_{max} oraz AUC czynnego metabolitu (3-hydroksyanagrelidu) były mniejsze odpowiednio o 42% i 37%. Różnice te są prawdopodobnie spowodowane mniejszym metabolizmem przedukładowym anagrelidu do 3-hydroksy anagrelidu u osób w podeszłym wieku.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Toksyczność po podaniu wielokrotnym

Wielokrotne doustne podawanie anagrelidu w dawkach co najmniej 1 mg/kg mc./dobę powodowało u psów obu płci krwotoki podwieserdziowe i ogniskową martwicę mięśnia sercowego. Samce były bardziej wrażliwe. Dawka, dla której nie obserwowano żadnego działania niepożądanego (ang. no observed effect level, NOEL) u samców (0,3 mg/kg mc./dobę) odpowiada, w kolejności, 0,1-, 0,1- oraz 1,6-krotnej wartości AUC u ludzi anagrelidu (po podaniu w dawce 2 mg/dobę) oraz jego metabolitów BCH24426 i RL603.

Toksyczny wpływ na reprodukcję

Płodność

Wykazano, że u samców szczura anagrelid w dawkach doustnych do 240 mg/kg mc./dobę (>1000 razy większych od dawki 2 mg/dobę na podstawie powierzchni ciała) nie wpływał na płodność i zdolności reprodukcyjne. U samic szczura dawki 30 mg/kg mc./dobę powodowały zwiększoną częstość utraty zarodków przed i po zagnieżdzeniu oraz zmniejszenie średniej liczby żywych zarodków. Dawka NOEL dla tego objawu (10 mg/kg mc./dobę) była 143, 12 i 11-razy większa od AUC anagrelidu (po podaniu w dawce 2 mg/dobę) i jego metabolitów BCH24426 i RL603.

Badania rozwoju zarodka i płodu

U szczurów i królików anagrelid w dawkach toksycznych dla matek powodował zwiększoną częstość resorpcji zarodków i obumarcie płodów.

W badaniu rozwoju przed- i pourodzeniowego przeprowadzonym na samicach szczura anagrelid w dawkach doustnych ≥ 10 mg/kg mc. powodował wydłużenie okresu ciąży, ale nie stanowiło to działania niepożądanego. Po podaniu dawki NOEL (3 mg/kg mc./dobę) wartości AUC dla anagrelidu i jego metabolitów BCH24426 i RL603 były, odpowiednio 14, 2 i 2 razy większe niż wartości AUC u ludzi po doustnym podaniu anagrelidu w dawce 2 mg/dobę.

Anagrelid w dawkach ≥ 60 mg/kg mc. wydłużał poród u samic i zwiększał śmiertelność płodów. Po podaniu dawki NOEL (30 mg/kg mc./dobę) wartości AUC dla anagrelidu i jego metabolitów BCH24426 i RL603 były, odpowiednio 425, 31 i 13 razy większe niż wartości AUC u ludzi po doustnym podaniu anagrelidu w dawce 2 mg/dobę.

Działanie genotoksyczne i rakotwórcze

Badania genotoksyczności nie wykazały żadnego działania mutagennego ani klastogennego anagrelidu.

W trwającym 2 lata badaniu działania rakotwórczego na szczurach obserwowano zmiany nienowotworowe oraz nowotworowe, związane z nadmiernym działaniem farmakologicznym lub mu przypisywane. Wśród nich obserwowano większą niż w grupie kontrolnej częstość guzów chromochłonnych nadnerczy u samców otrzymujących wszystkie dawki (≥ 3 mg/kg mc./dobę) i samic otrzymujących dawki 10 mg/kg/dobę oraz większe. Najmniejsza dawka u samców (3 mg/kg mc./dobę) odpowiada 37-krotnej wartości AUC u ludzi po podawaniu anagrelidu w dawce 1 mg 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 mc./dobę, odpowiadającą 572-krotności wartości AUC u ludzi po podawaniu anagrelidu w dawce 1 mg dwa razy na dobę.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Powidon (K30)
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

Po pierwszym otwarciu lek zużyć w ciągu 100 dni. Przechowywać butelkę szczelnie zamkniętą w suchym miejscu w celu ochrony przed wilgocią.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

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

Warunki przechowywania produktu leczniczego po pierwszym otwarciu, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Butelka z HDPE zawierająca środek pochłaniający wilgoć, z zamknięciem z PP zabezpieczającym przed dostępem dzieci, w tekturowym pudełku. Opakowanie zawiera 100 kapsulek.

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

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Sandoz GmbH
Biochemiestrasse 10
6250 Kundl, Austria

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr: 24525

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 18.01.2018 r.

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

28.09.2022 r.