

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Anagrelid Orion 0,5 mg kovat kapselit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kova kapseli sisältää anagrelidihydrokloridimonohydraattia vastaten 0,5 mg anagrelidia.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan

Yksi kova kapseli sisältää 26,6 mg laktoosia (monohydraattina) ja 32,9 mg laktoosia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Kapseli, kova.

Koon 4 (14,3 mm x 5,3 mm) kapseli, jossa läpinäkymätön valkoinen runko ja hattu. Kapselin sisällä on valkoista tai melkein valkoista jauhetta.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Anagrelid Orion on tarkoitettu alentamaan kohonnutta trombosyyttitasoa riskinalaisilla essentiaalista trombosytemiaa (ET) sairastavilla potilailla, jotka eivät siedä nykyistä lääkitystään tai joiden nykyinen lääkitys ei ole alentanut kohonnutta trombosyyttitasoa hyväksyttävälle tasolle.

Riskinalainen potilas

Riskinalaista essentiaalista trombosytemiaa sairastavaksi potilaaksi määritellään potilas, jolla on vähintään yksi seuraavista piirteistä:

- > 60-vuotias tai
- trombosyyttimäärä > $1\,000 \times 10^9/l$ tai
- aiempi trombohemorraaginen tapahtuma.

4.2 Annostus ja antotapa

Lääkärillä, joka aloittaa hoidon Anagrelid Orion -valmisteella, tulee olla kokemusta essentiaalisen trombosytemian hoidosta.

Annostus

Anagrelidin suositeltu aloitusannos on 1 mg/vrk, mikä tulisi antaa suun kautta kahteen annoskertaan jaettuna (0,5 mg/annos).

Aloitusannosta tulisi pitää yllä ainakin yhden viikon ajan. Yhden viikon jälkeen annosta voidaan titrata potilaskohtaisesti, jotta löydetään pienin tehoava annos, mikä alentaa ja/tai säilyttää trombosyyttimäärän alle $600 \times 10^9/l$ ja ihanteellisesti tasojen $150 \times 10^9/l$ ja $400 \times 10^9/l$ välillä. Annoslisäys ei saa ylittää

0,5 mg/vrk millään yhden viikon jaksolla eikä suurin suositeltu kerta-annos saa ylittää 2,5 mg:aa (ks. kohta 4.9). Kliinisen kehitystyön yhteydessä on käytetty annoksia, jotka olivat 10 mg/vrk.

Anagrelidihoidon vaikutuksia on seurattava säännöllisesti (ks. kohta 4.4). Jos aloitusannos on > 1 mg/vrk, trombosyyttilaskenta on suoritettava joka toinen päivä ensimmäisen hoitoviikon ajan ja sen jälkeen ainakin kerran viikossa, kunnes vakaa ylläpitoannos on saavutettu. Trombosyyttitason aleneminen havaitaan tyypillisesti 14–21 päivän kuluttua hoidon aloittamisesta ja useimmilla potilailla riittävä hoitovaste havaitaan ja ylläpidetään annoksella, joka on 1–3 mg/vrk (ks. lisätietoja kliinisistä vaikutuksista kohdasta 5.1).

Iäkkäät potilaat

Essentiaalista trombosytemiaa sairastavien iäkkäiden ja nuorten potilaiden välillä havaitut farmakokineettiset erot (ks. kohta 5.2) eivät anna aihetta käyttää erilaista aloitusannosta tai erilaista annoksen titrausvaihetta yksilöllisen, potilaalle parhaan mahdollisen anagrelidiannostuksen saavuttamiseksi.

Kliinisissä tutkimuksissa anagrelidihoitoa saaneista potilaista noin 50 % oli yli 60-vuotiaita eikä näillä potilailla vaadittu ikäspesifisiä annosmuutoksia. Vakavien haittavaikutusten (enimmäkseen sydämeen liittyviä) esiintyvyys tämän ikäisillä potilailla oli kuitenkin odotetun mukaisesti kaksinkertainen.

Munuaisten vajaatoiminta

Tästä potilasväestöstä saatavilla olevat farmakokineettiset tiedot ovat rajalliset. Anagrelidihoidon mahdolliset vaarat ja hyödyt on arvioitava ennen kuin hoito aloitetaan munuaisten vajaatoimintaa sairastavalle potilaalle (ks. kohta 4.3).

Maksan vajaatoiminta

Tästä potilasväestöstä saatavilla olevat farmakokineettiset tiedot ovat rajalliset. Metaboloituminen maksan kautta on kuitenkin anagrelidin pääasiallinen poistumisreitti ja siksi maksan toiminnan voidaan olettaa vaikuttavan tähän. Sen vuoksi on suositeltavaa, ettei anagrelidihoitoa anneta potilaille, joilla on kohtalainen tai vaikea maksan vajaatoiminta. Anagrelidihoidon mahdolliset vaarat ja hyödyt potilailla, joilla on lievä maksan vajaatoiminta, on arvioitava ennen hoidon aloittamista (ks. kohdat 4.3 ja 4.4).

Pediatriset potilaat

Anagrelidin turvallisuutta ja tehoa lasten hoidossa ei ole varmistettu. Annostuksesta lapsilla ja nuorilla on hyvin rajoitetusti kokemuksia. Anagrelidia tulee käyttää varoen tällä potilasryhmällä. Koska erityiset pediatrisille potilaille tarkoitetut ohjeet puuttuvat, WHO:n aikuisten essentiellää trombosytoosia koskevien diagnostisten kriteerien katsotaan olevan asianmukaisia pediatrisille potilaille. Essentiellän trombosytoosin diagnostisia ohjeita on noudatettava huolellisesti, ja diagnoosi on tarkistettava määrääjain uudelleen epäselvien tapausten kohdalla. Tällöin tavoitteena on oltava perinnöllisen ja sekundaarisen trombosytoosin erottaminen toisistaan. Se saattaa edellyttää geneettistä analyysia ja luuydinbiopsiaa.

Suuren riskin omaaville pediatrisille potilaille harkitaan tavallisesti sytoreduktiivista hoitoa.

Anagrelidihoidon saa aloittaa vasta kun potilaalla on merkkejä taudin etenemisestä tai potilaalla on tromboosi. Jos hoito aloitetaan, anagrelidihoidon hyötyjä ja riskejä on tarkkailtava säännöllisesti ja pysyvän hoidon tarve on arvioitava määrääjain.

Trombosyyttitason tavoitteet määrittää hoitava lääkäri yksilökohtaisesti kunkin potilaan kohdalla.

Hoidon lopettamista on harkittava pediatristen potilaiden kohdalla, joilla tyydyttävää hoitovastetta ei ole saatu noin 3 kuukauden kuluttua (ks. kohta 4.4).

Tällä hetkellä saatavissa olevan tiedon perusteella, joka on kuvattu kohdissa 4.4, 4.8, 5.1 ja 5.2, ei voida antaa suosituksia annostuksesta.

Antotapa

Suun kautta. Kapselit on nieltävä kokonaisina. Niitä ei saa murskata, eikä sisältöä saa liuottaa nesteeseen.

4.3 Vasta-aiheet

- yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille
- potilaat, joilla on kohtalainen tai vaikea maksan vajaatoiminta
- potilaat, joilla on kohtalainen tai vaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinin puhdistuma < 50 ml/min).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Maksan vajaatoiminta

Anagrelidihoidon mahdolliset vaarat ja hyödyt on arvioitava ennen kuin hoito aloitetaan lievää maksan vajaatoimintaa sairastavalle potilaalle. Sitä ei suositella potilaille, joilla transaminaasit ovat koholla (> 5 kertaa normaalin yläraja) (ks. kohdat 4.2 ja 4.3).

Munuaisten vajaatoiminta

Anagrelidihoidon mahdolliset vaarat ja hyödyt on arvioitava ennen kuin hoito aloitetaan munuaisten vajaatoimintaa sairastavalle potilaalle (ks. kohdat 4.2 ja 4.3).

Tromboosiriski

Hoidon äkillistä lopettamista tulee välttää, sillä riskinä voi olla trombosyyttimäärän äkillinen kohoaminen, mistä voi seurata mahdollisesti kuolemaan johtavia tromboottisia komplikaatioita, kuten aivoinfarkti. Potilaita tulee neuvoa tunnistamaan varhaiset merkit ja oireet, jotka viittaavat tromboottisiin komplikaatioihin, kuten aivoinfarktiin, ja ottamaan yhteyttä lääkäriin, jos oireita ilmaantuu.

Hoidon lopettaminen

Jos annostus keskeytyy tai hoito lopetetaan, trombosyyttimäärän nousun voimakkuus vaihtelee, mutta trombosyyttimäärä alkaa kohoamaan 4 päivän sisällä anagrelidihoidon lopettamisesta, ja se palaa hoitoa edeltävälle tasolle 10–14 vuorokauden kuluessa, mutta saattaa sen jälkeen kohota lähtötilanteen tasoa suuremmaksi. Siksi trombosyyttejä tulee seurata tiheästi (ks. kohta 4.2).

Tarkkailu

Hoito vaatii potilaan tarkkaa kliinistä seurantaa, johon kuuluu täydellinen verenkuvaa (hemoglobiini ja valkosolu- ja trombosyyttilaskenta), maksan toiminnan (ALAT ja ASAT), munuaisten toiminnan (seerumin kreatiniini ja urea) ja elektrolyyttien (kalium, magnesium ja kalsium) arviointi.

Sydän ja verisuonet

Vakavia sydämeen ja verisuoniin kohdistuvia haittavaikutuksia on raportoitu, mukaan lukien kääntyvien kärkien takykardia (*torsade de pointes*), kammiotakykardia, kardiomyopatia, kardiomegalia ja kongestiivinen sydämen vajaatoiminta (ks. kohta 4.8).

Varovaisuutta on noudatettava käytettäessä anagrelidia potilaille, joilla tiedetään olevan QT-ajan pidentymisen riskitekijöitä, kuten jokin seuraavista: synnynnäinen pitkän QT-ajan oireyhtymä, aikaisempi tunnettu hankinnainen QTc-ajan pidentyminen, mahdollisesti QTc-aikaa pidentävien lääkkeiden käyttö tai hypokalemia.

Varovaisuutta on noudatettava myös väestöryhmillä, joilla anagrelidin tai sen vaikuttavan metaboliitin, 3-hydroksianagrelidin, maksimipitoisuus plasmassa (C_{max}) saattaa olla korkeampi, esim. maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla tai käytettäessä anagrelidia samanaikaisesti CYP1A2-estäjien kanssa (ks. kohta 4.5).

QTc-ajan vaikutuksen huolellinen tarkkailu on suotavaa.

Hoitoa edeltävää kardiovaskulaarista tutkimusta, mukaan lukien lähtötilanteen EKG-tutkimusta ja sydämen kaikututkimusta, suositellaan kaikille potilaille ennen anagrelidihoidon aloittamista. Kaikkia potilaita on seurattava säännöllisesti hoidon aikana (esim. EKG-tutkimus tai sydämen kaikututkimus) kardiovaskulaaristen vaikutusten varalta, jotka saattavat edellyttää kardiovaskulaarisia lisätutkimuksia ja tarkastusta. Hypokalemia ja hypomagnesemia on korjattava ennen anagrelidin antoa, ja säännöllinen seuranta on välttämätöntä hoidon aikana.

Anagrelidi on syklisen AMP-fosfodiesteriäsi III:n estäjä, ja positiivisten inotrooppisten ja kronotrooppisten vaikutustensa takia sitä on käytettävä varoen kaikenikäisille potilaille, joilla tiedetään tai epäillään olevan sydänsairaus. Lisäksi potilailla, joilla ei epäillä sydänsairautta ja joilla hoitoa edeltävien kardiovaskulaaristen tutkimusten tulokset olivat normaalit, on esiintynyt vakavia kardiovaskulaarisia haittavaikutuksia.

Anagrelidia on käytettävä vain silloin, kun mahdolliset hoidosta koituvat hyödyt ovat mahdollisia riskejä suuremmat.

Keuhkoverenpainetauti

Keuhkoverenpainetauti tapauksia on raportoitu anagrelidihoidon saaneilla potilailla. Potilaat tulee arvioida taustalla olevien sydän- ja keuhkosairauksien merkkien ja oireiden varalta ennen anagrelidihoidon aloittamista sekä hoidon aikana.

Pediatriset potilaat

Anagrelidin käytöstä lapsilla on hyvin rajoitetusti tietoja ja siksi anagrelidia on käytettävä varoen tällä potilasryhmällä (ks. kohdat 4.2, 4.8, 5.1 ja 5.2).

Kuten aikuisväestön kohdalla, täydellinen verenkuvasta on otettava ja sydämen, maksan ja munuaisten toiminta on tarkistettava ennen hoitoa ja säännöllisesti hoidon aikana. Tauti saattaa edetä myelofibroosiin tai akuuttiin myelooiseen leukemiaan (AML). Vaikka tällaisen etenemisen nopeutta ei tiedetä, lasten sairauden kesto aika on pidempi ja sen pahanlaatuisten muutosten riski saattaa sen vuoksi olla suurempi kuin aikuisilla. Lapsia on tarkkailtava säännöllisesti taudin etenemisen varalta tavanomaisten kliinisten käytäntöjen mukaisesti, kuten terveystarkastus, oleellisten sairauden merkkien arviointi ja luuydinbiopsia.

Kaikki poikkeavuudet on arvioitava viipymättä, ja on ryhdyttävä asianmukaisiin toimenpiteisiin, joita saattavat olla annoksen pienentäminen tai annostuksen keskeyttäminen tai lopettaminen.

Kliinisesti merkittävät yhteisvaikutukset

Anagrelidi on syklisen AMP-fosfodiesteriäsi III:n (PDE III) estäjä. Anagrelidin samanaikaista käyttöä muiden PDE III -estäjien, kuten milrinonin, amrinonin, enoksimonin, olprinonin ja silostatsolin kanssa ei suositella.

Samanaikaiseen anagrelidin ja asetyyliisilyihapon käyttöön on liittynyt merkittäviä verenvuototahtumia (ks. kohta 4.5).

Apuaineet

Tämä lääkevalmiste sisältää laktoosia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, täydellinen laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei pidä käyttää tätä lääkevalmistetta.

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol (23 mg) natriumia per annos, eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Anagrelidin ja muiden lääkevalmisteiden välisiä yhteisvaikutuksia selvittäviä farmakokineettisiä ja/tai farmakodynaamisia tutkimuksia on tehty vähän.

Muiden vaikuttavien aineiden vaikutukset anagrelidiin

- ihmisillä tehdyt *in vivo* -yhteisvaikutustutkimukset ovat osoittaneet, että digoksiini ja varfariini eivät vaikuta anagrelidin farmakokinetiikkaan.

CYP1A2:n estäjät

- anagrelidi metaboloituu pääasiassa CYP1A2:n välityksellä. Useiden lääkevalmisteiden, kuten fluvoksamiinin ja enoksasiinin, tiedetään estävän CYP1A2:n toimintaa, ja tällaiset lääkevalmisteet voivat teoriassa vaikuttaa haitallisesti anagrelidin poistumiseen.

CYP1A2:n indusoijat

- CYP1A2:n indusoijat (kuten omepratsoli) saattavat vähentää anagrelidille altistusta (ks. kohta 5.2). Tämän vaikutusta anagrelidin turvallisuus- ja tehoprofiiliin ei ole varmistettu. Kliinistä ja biologista seuranta suositellaan siksi potilaille, jotka ottavat samanaikaisesti CYP1A2:n indusoijia. Tarvittaessa anagrelidin annosta voidaan säätää.

Anagrelidin vaikutukset muihin vaikuttaviin aineisiin

- anagrelidilla on jonkin verran CYP1A2:n toimintaa estävä vaikutus, mikä voi teoriassa aiheuttaa yhteisvaikutuksen sellaisten yhtäaikaisesti annettujen lääkevalmisteiden kanssa, joilla on sama poistumismekanismi (esim. teofylliini)
- anagrelidi on PDE III:n estäjä. Anagrelidi voi voimistaa sellaisten lääkevalmisteiden vaikutuksia, joilla on samanlaisia ominaisuuksia, kuten inotropit milrinoni, enoksimoni, amrinoni, olprinoni ja silostatsoli.
- ihmisillä tehdyt *in vivo* -yhteisvaikutustutkimukset ovat osoittaneet, että anagrelidi ei vaikuta digoksiinin ja varfariinin farmakokinetiikkaan
- essentiaalisen trombosyttemian hoitoon suositetuilla annoksilla anagrelidi voi vahvistaa sellaisten muiden lääkevalmisteiden vaikutuksia, jotka estävät tai modifioivat trombosyyttien toimintaa (esim. asetyylisalisyylihappo)
- terveillä koehenkilöillä suoritettu kliininen yhteisvaikutustutkimus osoitti, että anagrelidin 1 mg toistuvasti kerran vuorokaudessa ja asetyylisalisyylihapon 75 mg kerran vuorokaudessa samanaikainen annostelu saattaa parantaa kunkin vaikuttavan aineen hyyttymisenestön aggregaatiovaikutuksia, kun sitä verrataan yksinään annosteltuun asetyylisalisyylihappoon. Joillakin asetyylisalisyylihappoa ja anagrelidia samanaikaisesti saaneilla ET-potilailla on esiintynyt vakavaa verenvuotoa. Siksi anagrelidin ja asetyylisalisyylihapon samanaikaiseen käyttöön liittyvät mahdolliset riskit tulee arvioida ennen hoidon aloittamista erityisesti potilailla, joilla on korkea verenvuodon riskiprofiili.
- anagrelidi voi aiheuttaa joillakin potilailla suolistohäiriöitä ja heikentää ehkäisytablettien imeytymistä.

Ruoka-aineiden yhteisvaikutukset

- ruoka hidastaa anagrelidin imeytymistä, mutta se ei merkittävästi muuta systeemistä altistusta
- ruoan vaikutuksia hyötyosuuteen ei pidetä kliinisesti merkittävinä anagrelidin käytössä.

Pediatriset potilaat

Yhteisvaikutuksia on tutkittu vain aikuisille tehdyissä tutkimuksissa.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi

Naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, on käytettävä riittävää ehkäisyä anagrelidihoidon aikana.

Raskaus

Anagrelidin käytöstä raskaana olevilla naisilla ei ole riittävästi tietoa. Eläinkokeissa on havaittu lisääntymistoksisuutta (ks. kohta 5.3). Mahdollista vaaraa ihmisille ei tiedetä. Siksi Anagrelid Orion -valmisteen käyttöä ei suositella raskauden aikana.

Jos anagrelidia käytetään raskauden aikana tai jos potilas tulee raskaaksi lääkevalmisteen käytön aikana, potilaalle on kerrottava mahdollisista sikiöön kohdistuvista vaaroista.

Imetys

Ei tiedetä, erittyvätkö anagrelidi/metaboliitit ihmisen rintamaitoon. Olemassa olevat tiedot koe-eläimistä ovat osoittaneet anagrelidin/metaboliittien erittyvän rintamaitoon. Vastasyntyneeseen/imeväiseen kohdistuvia riskejä ei voida poissulkea. Rintaruokinta on lopetettava anagrelidihoidon ajaksi.

Hedelmällisyys

Ihmisiä koskevia tietoja anagrelidin vaikutuksesta hedelmällisyyteen ei ole olemassa. Urosrotilla ei havaittu vaikutusta hedelmällisyyteen tai lisääntymiskykyyn. Naarasrotilla anagrelidi häiritsi implantaatiota terapeutista annosta suuremmilla annoksilla (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Kliinisissä tutkimuksissa raportoitiin yleisesti huimausta. Potilaiden ei tulisi ajaa tai käyttää koneita, kun he käyttävät anagrelidia, jos heillä esiintyy huimausta.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Anagrelidin turvallisuutta tutkittiin 4 avoimessa kliinisessä tutkimuksessa. Kolmessa tutkimuksessa turvallisuutta arvioitiin 942 potilaalla, joiden keskimääräinen anagrelidiannos oli noin 2 mg/vrk. Näissä tutkimuksissa 22 potilasta sai anagrelidia 4 vuoden ajan.

Myöhemmässä tutkimuksessa turvallisuutta arvioitiin 3 660 potilaalla, joiden keskimääräinen anagrelidiannos oli noin 2 mg/vrk. Tässä tutkimuksessa 34 potilasta sai anagrelidia 5 vuoden ajan.

Yleisimmin havaittuja anagrelidiin liittyviä haittavaikutuksia olivat päänsärky, jota esiintyi noin 14 %:lla; palpitaatio, jota esiintyi noin 9 %:lla; nesteen kerääntyminen ja pahoinvointi, joita kumpaakin esiintyi noin 6 %:lla sekä ripuli, jota esiintyi noin 5 %:lla. Nämä haittavaikutukset ovat odotettavissa anagrelidin farmakologisten ominaisuuksien perusteella (PDE III:n inhibiitio). Vähittäinen annoksen titraus voi auttaa vähentämään näitä vaikutuksia (ks. kohta 4.2).

Haittavaikutusten luettelo

Kliinisistä tutkimuksista, markkinoille tulon jälkeisistä turvallisuustutkimuksista ja oma-aloitteisista ilmoituksista saadut haittavaikutukset on esitetty alla olevassa taulukossa. Ne on lueteltu elinjärjestelmän mukaan seuraavasti: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$); hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$),

tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin). Haittavaikutukset on kussakin esiintyvyyssluokassa esitetty haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

MedDRA-elinjärjestelmäluokka	Haittavaikutusten esiintyvyys				
	<i>Hyvin yleinen</i>	<i>Yleinen</i>	<i>Melko harvinainen</i>	<i>Harvinainen</i>	<i>Tuntematon</i>
Veri ja imukudos		Anemia	Pansytopenia Trombosytopenia Verenvuoto Mustelmat		
Aineenvaihdunta ja ravitseminen		Nesteen kerääntyminen	Turvotus Painonlasku	Painonnousu	
Hermosto	Päänsärky	Huimaus	Masennus Amnesia Sekavuus Unettomuus Parestesia Hypestesia Hermostuneisuus Suun kuivuus	Migreeni Dysartria Uneliaisuus Koordinaatiohäiriöt	Aivoinfarkti*
Silmät				Diplopia Näköhäiriöt	
Kuulo ja tasapainoelin				Tinnitus	
Sydän		Takykardia Palpitaatio	Ventrikulaarinen takykardia Kongestiivinen sydämen vajaatoiminta Eteisvärinä Supraventrikulaarinen takykardia Rytmihäiriöt Hypertensio Pyörtyminen	Sydäninfarkti Kardiomyopatia Kardiomegalia Perikardiumeffuusio <i>Angina pectoris</i> Posturaalinen hypotensio Vasodilataatio Prinzmetalin angina	Kääntyvien kärkien takykardia (<i>torsade de pointes</i>)
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina			Keuhkoverenpainetauti Keuhkokuume Pleuraeffuusio Hengenahdistus Nenäverenvuoto	Keuhkoinfiltraatit	Interstitiellinen keuhkosairaus mukaan lukien keuhkotulehdus ja allerginen alveoliitti
Ruoansulatuselimistö		Ripuli Oksentelu Vatsakipu Pahoinvointi Ilmavaivat	Gastrointestinaalinen verenvuoto Pankreatiitti Ruokahaluttomuus Dyspepsia Ummetus Gastrointestinaalinen häiriö	Koliitti Gastriitti Iänverenvuoto	
Maksa ja sappi			Maksaentsyymien lisääntyminen		Hepatiitti
Iho ja ihonalainen kudos		Ihottuma	Kaljuus Kutina Ihon värjäytyminen	Kuiva iho	
Luusto, lihakset ja sidekudos			Nivelkipu Lihaskipu Selkäkipu		

MedDRA- elinjärjestelmä- luokka	Haittavaikutusten esiintyvyys				
	<i>Hyvin yleinen</i>	<i>Yleinen</i>	<i>Melko harvinainen</i>	<i>Harvinainen</i>	<i>Tuntematon</i>
Munuaiset ja virtsatiet			Impotenssi	Munuaisten vajaatoiminta Yövirtsaus	Tubulo-interstitiaalinen munuaistulehdus
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat		Väsytys	Rintakipu Kuume Vilunväreet Huonovointisuus Heikkous	Vilustumisen kaltaiset oireet Kipu Voimattomuus	
Tutkimukset				Kohonnut veren kreatiniini	

* Aivoinfarkti (ks. kohta 4.4 Tromboosiriski)

Pediatriset potilaat

Anagrelidia on annettu 48 potilaalle iältään 6–17 vuotta (19 lasta ja 29 nuorta) 6,5 vuoden ajan joko kliinisissä tutkimuksissa tai osana tautirekisteriä (ks. kohta 5.1). Suurin osa havaituista haittavaikutuksista olivat samoja kuin valmisteyhteenvedossa luetellut. Turvallisuutta koskevat tiedot ovat kuitenkin rajoitettuja eikä niiden perusteella voida tehdä merkityksellistä vertailua aikuisten ja pediatristen potilaiden välillä (ks. kohta 4.4).

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Markkinoille tulon jälkeen on saatu ilmoituksia anagrelidin tahallista yliannostuksesta. Ilmoitettuihin oireisiin kuuluu sinustakykardiaa ja oksentelua. Oireet hävisivät konservatiivisella hoidolla.

Suosittelua suuremmilla annoksilla anagrelidin on osoitettu alentavan verenpainetta ja aiheuttavan ajoittaista hypotensiota. Anagrelidin 5 mg:n kerta-annos voi johtaa verenpaineen laskuun, johon yleensä liittyy huimausta.

Anagrelidille ei ole osoitettu spesifistä antidootia. Yliannostustapauksessa vaaditaan potilaan tarkkaa kliinistä seurantaa, johon kuuluu trombosyyttitaso valvonta trombosytopenian varalta. Tilanteen mukaan annosta tulee vähentää tai lääkitys keskeyttää, kunnes trombosyyttitaso palautuu normaalitasolle (ks. kohta 4.4).

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Antineoplastiset lääkkeaineet, muut antineoplastiset lääkkeaineet, ATC-koodi: L01XX35

Vaikutusmekanismi

Tarkkaa mekanismia, jolla anagrelidi alentaa veren trombosyyttitasoa, ei tunneta. Soluviljelytutkimuksissa anagrelidi esti transkriptiotekijöiden, mukaan lukien megakaryosyyttipoeesiin tarvittavien GATA-1- ja FOG-1-tekijöiden, ilmentymistä, mikä johti lopulta trombosyyttien tuotannon vähenemiseen.

Megakaryosyyttien muodostumista ihmisillä käsittelevät *in vitro* -tutkimukset ovat osoittaneet, että anagrelidin estävä vaikutus trombosyyttien muodostumiseen ihmisillä välittyy megakaryosyyttien kypsymisen hidastumisen kautta, jolloin niiden koko ja ploidia pienenee. Todisteita samanlaisesta *in vivo* -vaikutuksesta havaittiin hoidetuilta potilailta otetuissa luuydinbiopsianäytteissä.

Anagrelidi on syklisen AMP-fosfodiesteri III:n estäjä.

Kliininen teho ja turvallisuus

Anagrelidin turvallisuutta ja tehoa trombosyyttien määrää alentavana aineena on arvioitu neljässä avoimessa kontrolloimattomassa kliinisessä tutkimuksessa (tutkimusnumerot 700-012, 700-014, 700-999 ja 13970-301), joihin osallistui yli 4 000 potilasta, joilla oli myeloproliferatiivisia neoplasmoja (MPN). Essentiaalista trombosytemiaa sairastavilla potilailla täydellisen vasteen määrityksenä oli trombosyyttimäärän aleneminen $\leq 600 \times 10^9/l$ tai $\geq 50\%$ lasku alkutilanteesta ja alentuneen määrän ylläpysyminen ainakin 4 viikon ajan. Tutkimuksissa 700-012, 700-014, 700-999 ja 13970-301 täydelliseen vasteeseen vaadittu aika oli 4–12 viikkoa. Kliinistä hyötyä trombohemorragisten tapahtumien suhteen ei ole osoitettu vakuuttavasti.

Vaikutukset sydämen lyöntitiheyteen ja QTc-aikaan

Anagrelidin kahden annostason (0,5 mg:n ja 2,5 mg:n kerta-annokset) vaikutusta sydämen lyöntitiheyteen ja QTc-aikaan arvioitiin terveille aikuisille miehille ja naisille tehdyssä kaksoissokkoutetussa, satunnaistetussa, lumelääke- ja aktiivikontrolloidussa ristikkäistutkimuksessa.

Annoksen suuruuteen liittyvää nousua sydämen lyöntitiheydessä havaittiin ensimmäisten 12 tunnin aikana, ja tiheys nousi eniten suurin piirtein maksimipitoisuuksien aikana. Sydämen keskimääräisen lyöntitiheyden suurin muutos tapahtui 2 tuntia annostelusta, ja se oli +7,8 lyöntiä minuuttia kohden 0,5 mg:n annoksella ja +29,1 lyöntiä minuuttia kohden 2,5 mg:n annoksella.

Ohimenevää nousua keskimääräisessä QTc-ajassa havaittiin molemmilla annoksilla sydämen lyöntitiheyden nousujaksoilla, ja keskimääräisen QTcF-ajan (Fridericia-korjaus) suurin muutos oli +5,0 ms, joka ilmeni 2 tuntia 0,5 mg:n annoksen annostelusta ja +10,0 ms, joka ilmeni 1 tunti 2,5 mg:n annoksen annostelusta.

Pediatriiset potilaat

Kahdeksan lapsen ja 10 nuoren avoimessa kliinisessä tutkimuksessa (mukaan lukien potilaat, jotka eivät aikaisemmin olleet saaneet anagrelidia tai jotka olivat saaneet anagrelidia korkeintaan 5 vuoden ajan ennen tutkimusta), mediaaniset trombosyyttitasot laskivat kontrolloiduille tasoille 12 viikon hoidon jälkeen. Nuorten keskimääräinen vuorokausiannos oli yleensä suurempi.

Pediatriisessa rekisteritutkimuksessa trombosyyttien mediaanitasot laskivat diagnoosista lähtien ja pysyivät muuttumattomina korkeintaan 18 kuukauden ajan essentiaalista tromboosia sairastavalla 14:llä pediatriisella potilaalla (4 lasta, 10 nuorta) anagrelidihoidon avulla. Aikaisemmissa avoimissa tutkimuksissa havaittiin trombosyyttien mediaanitasojen laskua 7 lapsella ja 9 nuorella, joiden hoito kesti 3 kuukaudesta 6,5 vuoteen.

Anagrelidin keskimääräinen vuorokauden kokonaisannos kaikissa tutkimuksissa essentiaalista trombosytemiaa sairastavilla pediatriisilla potilailla oli hyvin vaihteleva, mutta tiedot kaiken kaikkiaan tukevat sitä käsitystä, että nuoret voisivat noudattaa aikuisille annettavia aloitus- ja ylläpitoannoksia ja että pienempi aloitusannos eli 0,5 mg vuorokaudessa olisi asianmukaisempi yli 6-vuotiaille lapsille (ks. kohdat 4.2, 4.4, 4.8 ja 5.2). Vuorokausiannoksen potilaskohtainen säätäminen kaikille pediatriisille potilailla on välttämätöntä.

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Suun kautta ihmisille annetusta anagrelidista ainakin 70 % imeytyy ruoansulatuskanavasta. Paastonneilla potilailla plasman huipputasot ilmenevät noin 1 tunnin kuluttua annostelusta. Terveiltä koehenkilöiltä saadut farmakokineettiset tiedot osoittivat, että ruoka alentaa anagrelidin C_{max} -arvoa 14 %, mutta lisää AUC-arvoa 20 %. Ruoka myös alensi aktiivisen metaboliitin, 3-hydroksianagrelidin, C_{max} -arvoa 29 %, mutta sillä ei ollut mitään vaikutusta AUC-arvoon.

Biotransformaatio

Anagrelidi metaboloituu pääasiallisesti CYP1A2:n välityksellä ja muodostaa 3-hydroksianagrelidin, joka metaboloituu edelleen CYP1A2:n avulla inaktiiviseksi metaboliitiksi, 2-amino-5,6-dikloori-3,4-dihydrokinatsoliiniksi.

Omepratsolin, CYP1A2:n indusoijan, vaikutusta anagrelidin farmakokinetiikkaan tutkittiin 20 terveellä aikuisella useiden kerran vuorokaudessa otettavien 40 mg:n annosten jälkeen. Tulokset osoittivat, että omepratsolia käytettäessä anagrelidin $AUC_{(0-\infty)}$, $AUC_{(0-t)}$ ja C_{max} alenivat 27 %, 26 % ja 36 % ja että 3-hydroksianagrelidin, anagrelidin metaboliitin, vastaavat arvot alenivat 13 %, 14 % ja 18 %.

Eliminaatio

Anagrelidin puoliintumisaika plasmassa on lyhyt, noin 1,3 tuntia, ja kuten on odotettavissa anagrelidin puoliintumisaajan perusteella, sen kertymisestä plasmassa ei ole näyttöä. Alle 1 % erittyy virtsaan anagrelidina. Keskimääräinen 2-amino-5,6-dikloori-3,4-dihydrokinatsoliinina virtsaan erittyvä määrä on noin 18–35 % annetusta annoksesta.

Tulokset eivät myöskään viittaa anagrelidin puhdistuman itseinduktion esiintymiseen.

Lineaarisuus

Annossuhteellisuutta on havaittu annosvälillä 0,5–2 mg.

Pediatriiset potilaat

Farmakokineettinen tieto koskien altistuneita paastoavia lapsia ja nuoria (ikävaihtelu 7–16 v.), jotka sairastivat essentiaalista trombosytemiaa osoittaa, että anagrelidin annostukseen normalisoitu altistuminen, C_{max} ja AUC, olivat yleensä suurempia lapsilla/nuorilla kuin aikuisilla. Lisäksi havaittiin trendi, jonka mukaan annostukseen normalisoitu altistuminen aktiiviselle metaboliitille oli suurempaa.

Iäkkäät potilaat

Farmakokineettiset tiedot essentiaalista trombosytemiaa sairastavilla iäkkäillä (65–75-vuotiailla) paastonneilla potilailla verrattuna (22–50-vuotiaisiin) paastonneisiin aikuispotilaisiin osoittivat iäkkäillä potilailla anagrelidin C_{max} :n 36-prosenttista ja AUC:n 61-prosenttista nousua, mutta aktiivisen metaboliitin, 3-hydroksianagrelidin C_{max} :n 42-prosenttista ja AUC:n 37-prosenttista laskua. Nämä erot aiheutuivat todennäköisesti anagrelidin vähäisemmästä presysteemisestä metaboloitumisesta 3-hydroksianagrelidiksi iäkkäillä potilailla.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Toistetun annoksen toksisuus

Annettaessa toistuvia annoksia anagrelidia suun kautta koirille subendokardiaalista verenvuotoa ja paikallisia sydänlihaskuolioita havaittiin uroksilla ja naaraila annosten ollessa vähintään 1 mg/kg/vrk. Urokset olivat naaraita herkempiä. Suurin annos, jonka ei havaittu aiheuttavan haittavaikutuksia (NOEL) uroskoirilla (0,3 mg/kg/vrk), vastaa anagrelidin osalta 0,1-kertaista, BCH24426-metaboliitin osalta 0,1-kertaista ja RL603-metaboliitin osalta 1,6-kertaista ihmisen AUC-arvoa 2 mg/vrk:n annoksilla.

Lisääntymistoksikologia

Hedelmällisyys

Urosrotilla suun kautta annettujen enintään 240 mg/kg/vrk:n anagrelidiannosten (kehon pinta-alaan nähden > 1 000 kertaa 2 mg/vrk:n annos) ei havaittu vaikuttavan hedelmällisyyteen ja lisääntymiskykyyn. Naarasrotilla havaittiin implantaation epäonnistumisten ja alkion menetysten lisääntymistä sekä elävien alkoiden keskimääräisen lukumäärän pienenemistä 30 mg/kg/vrk:n annoksilla. Tämän haittavaikutuksen NOEL (10 mg/kg/vrk) vastasi anagrelidin osalta 143 kertaa suurempaa, BCH24426-metaboliitin osalta 12 kertaa suurempaa ja RL603-metaboliitin osalta 11 kertaa suurempaa AUC-arvoa kuin ihmisillä, jotka saavat anagrelidia 2 mg/vrk.

Sikiön ja alkion kehitystä koskevat tutkimukset

Emoille toksiset anagrelidiannokset rotilla ja kaneilla liitettiin lisääntyneeseen alkioresorptioon ja sikiökuolleisuuteen.

Naarasrotilla tehdyssä pre- ja postnataalista kehitystä koskevassa tutkimuksessa suun kautta annetut ≥ 10 mg/kg:n anagrelidiannokset pidensivät haitattomasti tiineysaikaa. NOEL-annoksella (3 mg/kg/vrk) anagrelidin ja sen BCH24426- ja RL603-metaboliittien AUC-arvot olivat 14, 2 ja 2 kertaa suuremmat kuin AUC-arvo ihmisillä, jotka saavat anagrelidia 2 mg/vrk suun kautta.

Anagrelidi ≥ 60 mg/kg:n annoksina pidensi synnytysaikoja ja lisäsi sikiöiden kuolemia. NOEL-annoksella (30 mg/kg/vrk) anagrelidin ja sen BCH24426- ja RL603-metaboliittien AUC-arvot olivat 425 kertaa, 31 kertaa ja 13 kertaa suuremmat kuin AUC-arvo ihmisillä, jotka saavat anagrelidia 2 mg/vrk suun kautta.

Mutageeninen ja karsinogeeninen potentiaali

Anagrelidin mahdollista genotoksista vaikutusta koskevat tutkimukset eivät osoittaneet mutageenisia eivätkä klastogeenisiä vaikutuksia.

Rotilla tehdyssä kaksivuotisessa karsinogeenisyystutkimuksessa havaittiin ei-neoplastisia ja neoplastisia sekä liialliseen farmakologiseen vaikutukseen liittyviä tai niistä johtuvia löydöksiä. Muun muassa lisämunaisten feokromosytoomat lisääntyivät verrattuna vertailuryhmän koiraisiin kaikilla annoksilla (≥ 3 mg/kg/vrk) sekä verrattuna vertailuryhmän naaraisiin, jotka saivat vähintään 10 mg/kg/vrk. Alhaisin koiraille annettu annos (3 mg/kg/vrk) vastaa 37-kertaisesti AUC-altistusta ihmisellä, jonka annostuksena on 1 mg kahdesti päivässä. Kohdun epigeneettiset adenokarsinoomat saattavat liittyä CYP1-perheen entsyymi-induktioon. Niitä havaittiin naaraila, joiden saama annos oli 30 mg/kg/vrk. Tämä vastaa 572-kertaisesti AUC-altistusta ihmisellä, jonka annostus on 1 mg kahdesti päivässä.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Kapselin sisältö

Laktoosimonohydraatti

Kroskarmelloosinatrium
Povidoni (E1201)
Laktoosi
Selluloosa, mikrokiteinen (E460)
Magnesiumstearaatti

Kapselikuori

Liivate
Titaanidioksidi (E171)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

3 vuotta.

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi lämpötilan suhteen erityisiä säilytysolosuhteita. Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle. Herkkä kosteudelle.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

Suuritiheysisestä polyetyleenistä (HDPE) valmistetut purkit, joissa on polypropyleenistä (PP) valmistettu turvasuljin ja kuiva-ainekapseli. Yksi purkki sisältää 100 kapselia.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Orion Corporation
Orionintie 1
02200 Espoo

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

35937

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 4.3.2019

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

22.4.2022

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Anagrelid Orion 0,5 mg hårda kapslar

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje hård kapsel innehåller anagrelidhydrokloridmonohydrat motsvarande 0,5 mg anagrelid.

Hjälpämne med känd effekt

En hård kapsel innehåller 26,6 mg laktos (som monohydrat) och 32,9 mg laktos.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Hård kapsel

Kapsel storlek 4 (14,3 mm x 5,3 mm) med ogenomskinlig vit underdel och överdel. Kapseln är fylld med vitt till benvitt pulver.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Anagrelid Orion är avsett för att minska förhöjda trombocyttal hos patienter med essentiell trombocytemi (ET) som har riskfaktorer och som är intoleranta mot sin nuvarande behandling eller vars förhöjda trombocyttal inte sänks till en godtagbar nivå av nuvarande behandling.

Patienter med riskfaktorer

En patient i riskzon med essentiell trombocytemi definieras av minst ett av följande kännetecken:

- > 60 år eller
- ett trombocyttal på $> 1\,000 \times 10^9/l$ eller
- anamnes med trombos/-blödningshändelser.

4.2 Dosering och administreringsätt

Behandling med Anagrelid Orion bör sättas in av en läkare med erfarenhet av att hantera essentiell trombocytemi.

Dosering

Den rekommenderade startdosen av anagrelid är 1 mg/dag, vilken ska administreras oralt i två delade doser (0,5 mg/dos).

Startdosen ska behållas i minst en vecka. Efter en vecka kan dosen titreras, på individuell basis, så att man erhåller den lägsta effektiva dosen som erfordras för att reducera och/eller bevara ett trombocyttal under $600 \times 10^9/l$ och idealt på nivåer mellan $150 \times 10^9/l$ och $400 \times 10^9/l$. Den stegvisa dosökningen får inte överskrida 0,5 mg/dag under en vecka och den rekommenderade maximala

singeldosen bör inte överskrida 2,5 mg (se avsnitt 4.9). Under klinisk utveckling har doser på 10 mg/dag använts.

Effekterna av behandling med anagrelid måste kontrolleras regelbundet (se avsnitt 4.4). Om startdosen är > 1 mg/dag bör trombocyträkningar utföras varannan dag under den första behandlingsveckan och därefter minst en gång i veckan tills man nått en stabil underhållsdos. Vanligtvis observeras en sänkning av trombocyttallet inom 14 till 21 dagar efter det att behandlingen inletts och hos de flesta patienter observeras och upprätthålls en adekvat terapeutisk respons vid en dos på 1 till 3 mg/dag (för ytterligare information om de kliniska effekterna, se avsnitt 5.1).

Äldre

De observerade farmakokinetiska skillnaderna mellan äldre och unga patienter med ET (se avsnitt 5.2) kräver inte någon användning av olika inledningsregimer eller olika dositeringssteg för att uppnå en individuell anagrelidregim som är optimerad för patienten.

Under klinisk utveckling var cirka 50 % av patienterna som behandlades med anagrelid över 60 år och det behövdes inga åldersspecifika dosändringar för dessa patienter. Som förväntat var emellertid incidensen av allvarliga händelser (främst hjärtsjukdom) dubbelt så hög hos denna åldersgrupp.

Nedsatt njurfunktion

Det finns endast begränsade farmakokinetiska data för denna patientgrupp. De potentiella riskerna och vinsterna med anagrelidbehandling för en patient med nedsatt njurfunktion bör bedömas innan behandlingen inleds (se avsnitt 4.3).

Nedsatt leverfunktion

Det finns endast begränsade farmakokinetiska data för denna patientgrupp. Levermetabolism utgör dock den huvudsakliga vägen för clearance av anagrelid och leverfunktionen kan därför förväntas påverka denna process. Därför rekommenderas att man avstår från att behandla patienter med måttligt eller allvarligt nedsatt leverfunktion med anagrelid. De potentiella riskerna och vinsterna med anagrelidbehandling för en patient med lindrigt nedsatt leverfunktion bör bedömas innan behandlingen inleds (se avsnitt 4.3 och 4.4).

Pediatrik population

Säkerhet och effekt för anagrelid för barn har inte fastställts. Erfarenhet från barn och ungdomar är mycket begränsad och anagrelid bör användas med försiktighet i denna patientgrupp. Eftersom det inte finns några särskilda riktlinjer för användning hos barn anses WHO:s diagnoskriterier för ET hos vuxna vara relevanta för den pediatrika populationen. Diagnostiska riktlinjer för essentiell trombocytemi bör följas noggrant och diagnosen omvärderas regelbundet i fall av osäkerhet, med försök att skilja mellan hereditär och sekundär trombocytos, vilket kan inkludera genetisk analys och benmärgsbiopsi.

Vanligtvis övervägs cytoreduktiv behandling hos pediatrika högriskpatienter.

Behandling med anagrelid bör endast inledas om patienten visar tecken på sjukdomsprogression eller har trombos. Om behandling inleds ska fördelarna och riskerna med anagrelidbehandling bedömas regelbundet och behovet av fortsatt behandling utvärderas regelbundet.

Målvärden för trombocytter bestäms av behandlande läkare för varje individuell patient.

Avbrytande av behandling bör övervägas till pediatrika patienter som inte visar ett tillfredsställande behandlingssvar efter ungefär 3 månader (se avsnitt 4.4).

Tillgänglig information finns i avsnitt 4.4, 4.8, 5.1 och 5.2, men ingen doseringsrekommendation kan fastställas.

Administreringssätt

För oral användning. Kapslarna ska sväljas hela. De får inte krossas och innehållet får inte lösas upp i vätska.

4.3 Kontraindikationer

- överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1
- patienter med måttligt eller allvarligt nedsatt leverfunktion
- patienter med måttligt eller allvarligt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance < 50 ml/min).

4.4 Varningar och försiktighet

Nedsatt leverfunktion

De potentiella riskerna och vinsterna med anagrelidbehandling för en patient med lindrigt nedsatt leverfunktion bör bedömas innan behandlingen inleds. Den rekommenderas inte till patienter med förhöjda transaminaser (> 5 gånger det övre referensvärdet) (se avsnitt 4.2 och 4.3).

Nedsatt njurfunktion

De potentiella riskerna och vinsterna med anagrelidbehandling för en patient med nedsatt njurfunktion bör bedömas innan behandlingen inleds (se avsnitt 4.2 och 4.3).

Trombosrisk

Plötsligt behandlingsavbrott ska undvikas på grund av risk för plötslig ökning av trombocytantalet, vilket kan leda till trombotiska komplikationer som kan vara dödliga såsom cerebral infarkt. Patienter ska informeras om vad som kännetecknar tidiga tecken och symtom på trombotiska komplikationer såsom cerebral infarkt, och om symtom uppstår, uppmanas att omedelbart söka medicinsk vård.

Behandlingsavbrott

Vid utebliven dosering eller behandlingsavbrott varierar reboundeffekten, men trombocytantalet börjar att öka inom 4 dagar efter det att behandlingen med anagrelid stoppats och återgår till nivåerna före behandlingen inom 10 till 14 dagar, eventuellt till nivåer som överstiger nivåerna före behandling. Trombocyter ska därför övervakas regelbundet (se avsnitt 4.2).

Övervakning

Behandling erfordrar noggrann klinisk övervakning av patienten, vilket innefattar fullständigt blodstatus (räkning av hemoglobin och vita blodkroppar och trombocyter), bedömning av leverfunktion (ALAT och ASAT), njurfunktion (kreatinin och urea i serum) och elektrolyter (kalium, magnesium och kalcium).

Kardiovaskulärt

Allvarliga kardiovaskulära biverkningar inklusive fall av torsade de pointes, kammartakykardi, kardiomyopati, hjärtförstoring och kronisk hjärtinsufficiens har rapporterats (se avsnitt 4.8).

Försiktighet bör iaktas när anagrelid används till patienter med kända riskfaktorer för förlängning av QT-intervallet, till exempel kongenitalt långt QT-syndrom, en känd anamnes med förvärvad QTc-förlängning, läkemedel som kan förlänga QTc-intervallet och hypokalemi.

Försiktighet bör även iaktas i populationer som kan ha en högre maximal plasmakoncentration (C_{max}) av anagrelid eller dess aktiva metabolit, 3-hydroxi-anagrelid, till exempel vid nedsatt leverfunktion eller användning med CYP1A2-hämmare (se avsnitt 4.5).

Noggrann övervakning avseende en effekt på QTc-intervallet rekommenderas.

En kardiovaskulär undersökning, inklusive ett baslinje-EKG och ekokardiografi rekommenderas för alla patienter innan behandling med anagrelid inleds. Under behandling bör alla patienter övervakas regelbundet (med t.ex. EKG eller ekokardiografi) med avseende på tecken på kardiovaskulära effekter som kan kräva ytterligare kardiovaskulär undersökning och utredning. Hypokalemi eller hypomagnesemi måste korrigeras före administrering av anagrelid och bör kontrolleras regelbundet under behandling.

Anagrelid hämmar cykliskt AMP-fosfodiesteras III och p.g.a. dess positivt inotropa och kronotropa effekter bör anagrelid användas med försiktighet till patienter i alla åldersgrupper med känd eller misstänkt hjärtsjukdom. Dessutom har allvarliga kardiovaskulära biverkningar uppkommit hos patienter utan misstänkt hjärtsjukdom och med normala resultat vid kardiovaskulär undersökning före behandling.

Anagrelid bör användas endast när den möjliga nyttan med behandlingen uppväger de möjliga riskerna.

Pulmonell hypertension

Det har rapporterats fall av pulmonell hypertension hos patienter som behandlats med anagrelid. Patienterna ska utvärderas för tecken och symtom på underliggande hjärtlungsjukdom före insättande av och under behandling med anagrelid.

Pediatrik population

Det finns endast mycket begränsade data om användningen av anagrelid på barn och anagrelid bör användas med försiktighet i denna patientgrupp (se avsnitt 4.2, 4.8, 5.1 och 5.2).

Precis som hos vuxna patienter ska fullständigt blodstatus tas och bedömning av hjärt-, lever- och njurfunktion genomföras innan behandlingen påbörjas och regelbundet under behandlingens gång. Sjukdomen kan utvecklas till myelofibros eller AML. Även om frekvensen för sådan progression inte är känd har barn ett längre sjukdomsförlopp och kan därför löpa ökad risk för maligna förändringar i förhållande till vuxna. Barn ska övervakas regelbundet med avseende på sjukdomsprogression enligt allmän klinisk praxis, som fysisk undersökning, bedömning av relevanta sjukdomsmarkörer och benmärgsbiopsi.

Eventuella avvikelser ska utvärderas omgående och lämpliga åtgärder vidtas, vilket även kan innebära dosreduktion, behandlingsavbrott eller behandlingsavbrytande.

Kliniskt relevanta interaktioner

Anagrelid hämmar cykliskt AMP-fosfodiesteras III (PDE III). Samtidig användning av anagrelid och andra PDE III-hämmare som milrinon, amrinon, enoximon, olprinon och cilostazol rekommenderas inte.

Samtidig användning av anagrelid och acetylsalicylsyra har förknippats med allvarliga hemorragiska händelser (se avsnitt 4.5).

Hjälpämnen

Detta läkemedel innehåller laktos. Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption.

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per dos, dvs. är nästintill ”natriumfritt”.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Endast begränsade farmakokinetiska och/eller farmakodynamiska studier har utförts för att undersöka möjliga interaktioner mellan anagrelid och andra läkemedel.

Effekter av andra aktiva substanser på anagrelid

- interaktionsstudier *in vivo* på människa har visat att digoxin och warfarin inte påverkar anagrelids farmakokinetiska egenskaper.

CYP1A2-hämmare

- anagrelid metaboliseras främst av CYP1A2. Det är känt att CYP1A2 hämmas av flera läkemedel, däribland fluvoxamin och enoxacin, och sådana läkemedel skulle i teorin kunna ha en negativ påverkan på clearance för anagrelid.

CYP1A2-inducerare

- CYP1A2-inducerare (som omeprazol) kan minska exponeringen av anagrelid (se avsnitt 5.2). Konsekvenserna på säkerhets- och effektprofilen för anagrelid har inte fastställts. Klinisk och biologisk övervakning rekommenderas därför av patienter som samtidigt tar CYP1A2-inducerare. Anagreliddosen kan vid behov justeras.

Effekter av anagrelid på andra aktiva substanser

- anagrelid uppvisar en viss begränsad hämmande verkan gentemot CYP1A2 vilket kan innebära en teoretisk risk för interaktion med andra samadministrerade läkemedel med samma clearancemekanism, t.ex. teofyllin
- anagrelid hämmar PDE III. Effekterna av läkemedel med likartade egenskaper, som inotroperna milrinon, enoximon, amrinon, olprinon och cilostazol kan förstärkas av anagrelid.
- interaktionsstudier *in vivo* på människa har visat att anagrelid inte påverkar de farmakokinetiska egenskaperna hos digoxin eller warfarin
- vid de doser som rekommenderas för användning i behandlingen av essentiell trombocytemi, kan anagrelid förstärka effekterna av andra läkemedel som hämmar eller modifierar trombocytfunktionen, t.ex. acetylsalicylsyra
- en klinisk interaktionsstudie på friska försökspersoner visade att samadministrering av upprepad dos anagrelid 1 mg en gång dagligen och acetylsalicylsyra 75 mg en gång dagligen kan förstärka de trombocyttaggregationshämmande effekterna för varje aktiv substans jämfört med om enbart acetylsalicylsyra administrerades. Hos vissa ET-patienter som samtidigt behandlades med acetylsalicylsyra och anagrelid inträffade större hemorragi. De potentiella riskerna med samtidig användning av anagrelid och acetylsalicylsyra ska därför bedömas, särskilt för patienter med hög riskprofil för blödning, innan behandling inleds.
- anagrelid kan orsaka tarmstörningar hos vissa patienter och försämra absorptionen av hormonella orala preventivmedel.

Födointeraktioner

- födointag fördröjer absorptionen av anagrelid men förändrar inte signifikant den systemiska exponeringen
- effekterna av föda på biotillgängligheten anses inte vara kliniskt relevanta för användningen av anagrelid.

Pediatrisk population

Interaktionsstudier har endast utförts på vuxna.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Fertila kvinnor

Fertila kvinnor ska använda effektiv preventivmetod under behandling med anagrelid.

Graviditet

Adekvata data från behandling av gravida kvinnor med anagrelid saknas. Djurstudier har visat reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3). Den potentiella risken för människa är okänd. Därför rekommenderas inte användning av Anagrelid Orion under graviditet.

Om anagrelid används under graviditet, eller om en patient blir gravid medan hon använder läkemedlet, måste hon informeras om de potentiella riskerna för fostret.

Amning

Det är okänt om anagrelid/metaboliter utsöndras i bröstmjolk. Tillgängliga djurdata har visat att anagrelid/metaboliter utsöndras i mjölk. En risk för det nyfödda barnet/spädbarnet kan inte uteslutas. Amning ska avbrytas under behandling med anagrelid.

Fertilitet

Inga humandata om effekten av anagrelid på fertilitet finns tillgängliga. Hos hanråttor sågs ingen effekt på fertilitet eller reproduktionsförmåga med anagrelid. Hos honråttor störde anagrelid implantationen vid användning av doser som översteg det terapeutiska intervallet (se avsnitt 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Vid klinisk utveckling var rapporter om yrsel vanliga. Patienter som får yrsel bör inte framföra fordon eller använda maskiner medan de tar anagrelid.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Säkerheten för anagrelid har undersökts i 4 öppna kliniska studier. I 3 av studierna bedömdes 942 patienter som fick anagrelid i en medeldos på cirka 2 mg/dag beträffande säkerhet. I dessa studier fick 22 patienter anagrelid i upp till 4 år.

I den senare studien bedömdes 3 660 patienter som fick anagrelid i en medeldos på cirka 2 mg/dag beträffande säkerhet. I denna studie fick 34 patienter anagrelid i upp till 5 år.

De vanligaste rapporterade biverkningarna förknippade med anagrelid var huvudvärk som förekom hos cirka 14 %, palpitationer som förekom hos cirka 9 %, vätskeretention och illamående som båda förekom hos cirka 6 %, och diarré som förekom hos cirka 5 %. Dessa läkemedelsbiverkningar är förväntade baserat på farmakologin för anagrelid (hämning av PDE III). Gradvis dositering kan minska dessa effekter (se avsnitt 4.2).

Lista i tabellform över biverkningar

Biverkningar som härrör från kliniska studier, säkerhetsstudier efter godkännandet för försäljning och spontana rapporter presenteras i nedanstående tabell. Inom organsystemklasserna anges de under följande rubriker: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100, < 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000, < 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\ 000, < 1/1\ 000$), mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data). Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad.

Organsystem enligt MedDRA	Biverkningsfrekvens				
	<i>Mycket vanliga</i>	<i>Vanliga</i>	<i>Mindre vanliga</i>	<i>Sällsynta</i>	<i>Ingen känd frekvens</i>
Blodet och lymfsystemet		Anemi	Pancytopeni Trombocytopeni Hemorragi Ekkymos		

Organsystem enligt MedDRA	Biverkningsfrekvens				
	<i>Mycket vanliga</i>	<i>Vanliga</i>	<i>Mindre vanliga</i>	<i>Sällsynta</i>	<i>Ingen känd frekvens</i>
Metabolism och nutrition		Vätske-retention	Ödem Viktminskning	Viktökning	
Centrala och perifera nervsystemet	Huvud-värk	Yrsel	Depression Amnesi Konfusion Insomnia Parestesi Hypoestesi Nervositet Muntorrhet	Migrän Dysartri Somnolens Koordinations-rubbning	Cerebral infarkt*
Ögon				Diplopi Onormal syn	
Öron och balansorgan				Tinnitus	
Hjärtat		Takykardi Palpitationer	Kammartakykardi Kronisk hjärtinsufficiens Förmaksflimmer Supraventrikulär takykardi Arytmi Hypertoni Synkope	Hjärtinfarkt Kardiomyopati Hjärtförstoring Hjärtsäcks-utgjutning Angina pectoris Postural hypotoni Vasodilatation Prinzmetals angina	Torsade de pointes
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum			Pulmonell hypertension Pneumoni Pleurautgjutning Dyspné Näsblod	Lunginfiltrat	Interstitiell lungsjukdom inklusive pneumonit och allergisk alveolit
Magtarmkanalen		Diarré Kräkning Buksmärta Illamående Flatulens	Gastrointestinal blödning Pankreatit Anorexia Dyspepsi Förstoppning Gastrointestinal sjukdom	Kolit Gastrit Blödande tandkött	
Lever och gallvägar			Ökning av enzymer i levern		Hepatit
Hud och subkutan vävnad		Utslag	Alopeci Pruritus Hudmissfärgning	Torr hud	
Muskulo-skeletala systemet och bindväv			Artralgi Myalgi Ryggsmärta		
Njuror och urinvägar			Impotens	Njursvikt Nokturi	Tubulointerstitiell nefrit

Organsystem enligt MedDRA	Biverkningsfrekvens				
	<i>Mycket vanliga</i>	<i>Vanliga</i>	<i>Mindre vanliga</i>	<i>Sällsynta</i>	<i>Ingen känd frekvens</i>
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället		Trötthet	Bröstsårta Feber Frossa Sjukdomskänsla Svaghet	Influensa-liknande syndrom Smårta Asteni	
Undersökningar				Höjt blodkreatinin	

* Cerebral infarkt (se avsnitt 4.4 Trombosrisk)

Pediatrisk population

48 patienter i åldern 6–17 år (19 barn och 29 ungdomar) har fått anagrelid i upp till 6,5 år, antingen i kliniska studier eller som en del av sjukdomsregistrering (se avsnitt 5.1). Majoriteten av biverkningarna som observerades var bland de som anges i produktresumén. Säkerhetsdata är dock begränsade och möjliggör inte en meningsfull jämförelse mellan vuxna patienter och barn (se avsnitt 4.4).

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till:

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Det finns rapporter om avsiktlig överdosering av anagrelid som har inkommit efter att produkten godkänts för försäljning. Rapporterade symptom omfattar sinustakykardi och kräkning. Symptomen skingrades med konservativ behandling.

I högre doser än rekommenderat har anagrelid visat sig framkalla sänkt blodtryck med tillfälliga förekomster av hypotoni. En enda 5 mg-dos av anagrelid kan leda till blodtrycksfall som vanligtvis åtföljs av yrsel.

Någon specifik antidot mot anagrelid har inte identifierats. I fall av överdosering krävs noggrann klinisk övervakning av patienten. I detta ingår kontroll av trombocyttallet beträffande trombocytopeni. Dosen ska sänkas eller stoppas, efter behov, tills trombocyttallet återgår till det normala (se avsnitt 4.4).

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Antineoplastiska medel, övriga antineoplastiska medel, ATC-kod: L01XX35.

Verkningsmekanism

Den exakta mekanismen med vilken anagrelid reducerar trombocyttallet i blodet är inte känd. I studier av cellodlingar hämmade anagrelid faktorerna för transkriptionsuttryck inklusive GATA-1 och FOG-1 som krävs för megakaryocytopoes, vilket slutligen leder till reducerad trombocytproduktion.

In vitro-studier av human megakaryocytopoes fastställde att anagrelids hämmande verkan på trombocytbildningen hos människa förmedlas via hämning av mognaden av megakaryocyter, och genom att reducera deras storlek och ploidi. Tecken på likvärdiga *in vivo*-verkningar observerades i benmärgsbiopsiprover från behandlade patienter.

Anagrelid hämmar cykliskt AMP-fosfodiesteras III.

Klinisk effekt och säkerhet

Säkerheten och effektiviteten för anagrelid som ett trombocyt-sänkande medel har utvärderats i fyra öppna, icke-kontrollerade kliniska prövningar (studier med nummer 700-012, 700-014, 700-999 och 13970-301) som innefattade fler än 4 000 patienter med myeloproliferativa neoplasmer (myeloproliferative neoplasms, MPNs). Hos patienter med essentiell trombocytemi definierades fullständig respons som ett sänkt trombocytantal till $\leq 600 \times 10^9/l$ eller en $\geq 50\%$ reduktion från baseline och bevarad reduktion i minst 4 veckor. I studierna 700-012, 700-014, 700-999 och studie 13970-301 varierade tiderna fram till fullständig respons mellan 4 och 12 veckor. Övertygande klinisk fördel med avseende på trombohemorragiska händelser har inte påvisats.

Effekter på hjärtrytm och QTc-intervall

Effekten av två dosnivåer av anagrelid (engångsdoser om 0,5 mg och 2,5 mg) på hjärtrytmen och QTc-intervall utvärderades i en dubbelblind, randomiserad crossover-studie med placebo- och aktiv kontroll av friska, vuxna män och kvinnor.

En dosrelaterad ökning av hjärtfrekvensen sågs under de första 12 timmarna, där den maximala ökningen skedde runt tiden för maximala koncentrationer. Den maximala ändringen av genomsnittlig hjärtfrekvens uppkom 2 timmar efter administrering och var +7,8 slag per minut (beats per minute, bpm) för 0,5 mg och +29,1 bpm för 2,5 mg.

En övergående ökning av medel-QTc observerades för båda doserna under perioder med ökande hjärtfrekvens och den maximala ändringen i medel-QTcF (Fridericia-korrigerad) var +5,0 msec som uppkom efter 2 timmar för 0,5 mg och +10,0 msec som uppkom efter 1 timme för 2,5 mg.

Pediatrisk population

I en öppen klinisk studie med 8 barn och 10 ungdomar (inklusive patienter som tidigare inte hade behandlats med anagrelid eller hade behandlats med anagrelid i upp till 5 år innan studien) minskade medianantalet trombocyter till kontrollerade nivåer efter 12 veckors behandling. Den genomsnittliga dagliga dosen tenderade att vara högre hos ungdomar.

I en pediatrik registerstudie minskade det genomsnittliga trombocytantalet från tidpunkten för diagnos och bibehölls i upp till 18 månader hos 14 pediatrika patienter med essentiell trombocytemi (4 barn och 10 ungdomar) med anagrelidbehandling. I tidigare öppna studier observerades genomsnittliga minskningar av trombocytantalet hos 7 barn och 9 ungdomar som behandlats mellan 3 månader och 6,5 år.

Den genomsnittliga totala dagliga anagreliddosen i samtliga studier hos pediatrika patienter med essentiell trombocytemi varierade i hög grad, men överlag tyder uppgifterna på att ungdomar skulle kunna följa liknande start- och underhållsdoser som vuxna och att en lägre startdos på 0,5 mg/dag skulle vara mer lämpligt för barn över 6 år (se avsnitt 4.2, 4.4, 4.8 och 5.2). Hos alla pediatrika patienter krävs noggrann titrering till en patientspecifik daglig dos.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Efter oral administration av anagrelid i människa absorberades minst 70 % från mag-tarmkanalen. Hos fastande försökspersoner inträffar toppnivåerna i plasma cirka 1 timme efter administrering. Farmakokinetiska data från friska försökspersoner fastslog att födointag minskar C_{\max} av anagrelid med 14 %, men ökar AUC med 20 %. Födointag minskade också C_{\max} av den aktiva metaboliten 3-hydroxyanagrelid med 29 %, men hade inte någon effekt på AUC.

Metabolism

Anagrelid metaboliseras främst av CYP1A2 för att bilda 3-hydroxyanagrelid, som metaboliseras ytterligare via CYP1A2 till den inaktiva metaboliten 2-amino-5, 6-diklor-3, 4-dihydrokinazolin.

Effekten av omeprazol, en CYP1A2-inducerare, på farmakokinetiken för anagrelid undersöktes hos 20 friska vuxna försökspersoner efter flera doser på 40 mg en gång dagligen. Resultaten visade att vid förekomst av omeprazol minskade $AUC_{(0-\infty)}$, $AUC_{(0-t)}$ och C_{\max} av anagrelid med 27 %, 26 % respektive 36 %, och motsvarande värden för 3-hydroxyanagrelid, en metabolit av anagrelid, minskade med 13 %, 14 % respektive 18 %.

Eliminering

Halveringstiden i plasma för anagrelid är kort, cirka 1,3 timmar, och som förväntat med utgångspunkt från dess halveringstid finns inga tecken på ackumulering av anagrelid i plasman. Mindre än 1 % återfinns i urinen som anagrelid. Medelförekomsten av 2-amino-5, 6-diklor-3, 4-dihydrokinazolin i urin är cirka 18–35 % av den administrerade dosen.

Dessutom visar dessa resultat inga tecken på autoinduktion av anagrelids clearance.

Linjäritet

Dosproportionalitet förekommer i dosområdet 0,5 mg till 2 mg.

Pediatrisk population

Farmakokinetiska data från exponerade fastande barn och ungdomar (ålder 7–16 år) med essentiell trombocytopeni indikerar att dosnormaliserad exponering, C_{\max} och AUC av anagrelid tenderade att vara högre hos barn/ungdomar jämfört med hos vuxna. Det fanns även en trend till högre dosnormaliserad exponering för den aktiva metaboliten.

Äldre

Farmakokinetiska data från fastande äldre patienter (ålder 65–75 år) med essentiell trombocytopeni jämfört med data från fastande vuxna patienter (ålder 22–50 år) indikerar att C_{\max} och AUC för anagrelid var 36 % respektive 61 % högre hos äldre patienter, men att C_{\max} och AUC för den aktiva metaboliten, 3-hydroxyanagrelid, var 42 % respektive 37 % lägre hos äldre patienter. Dessa skillnader beror sannolikt på lägre presystemisk metabolism av anagrelid till 3-hydroxyanagrelid hos de äldre patienterna.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Allmäntoxicitet

Efter upprepad oral administrering av anagrelid hos hundar observerades subendokardiell blödning och fokal myokardnekros vid 1 mg/kg/dag eller högre hos hanar och tikar, där hanar var känsligare. Nivån för ingen observerad effekt (NOEL) för hanhundar (0,3 mg/kg/dag) motsvarar 0,1, 0,1 och 1,6 gånger AUC hos människa för anagrelid vid 2 mg/dag och metaboliterna BCH24426 respektive RL603.

Reproduktiv toxicologi

Fertilitet

Hos hanråttor fann man att orala doser av anagrelid upp till 240 mg/kg/dag (> 1 000 gånger en dos på 2 mg/dag, baserat på kroppsytan) inte har någon effekt på fertilitet och reproduktionsförmåga. Hos honråttor observerades öknings av pre- och postimplantationsförluster och en minskning av det genomsnittliga antalet levande embryon vid 30 mg/kg/dag. NOEL (10 mg/kg/dag) för denna effekt var 143, 12 och 11 gånger högre än AUC hos människor som administrerats en dos av anagrelid på 2 mg/dag och metaboliterna BCH24426 respektive RL603.

Studier av embryofetal utveckling

Maternellt toxiska doser av anagrelid i råttor och kaniner förknippades med ökad fosterresorption och fostermortalitet.

I en pre- och postnatal utvecklingsstudie hos honråttor gav anagrelid i orala doser på ≥ 10 mg/kg en okomplicerad ökning av dräktighetstiden. Vid NOEL-dosen (3 mg/kg/dag) var AUC för anagrelid och metaboliterna BCH24426 och RL603 14, 2 respektive 2 gånger högre än AUC hos människor som administrerats en oral dos av anagrelid på 2 mg/dag.

Anagrelid ≥ 60 mg/kg ökade förlossningstiden och mortaliteten hos moder respektive foster. Vid NOEL-dosen (30 mg/kg/dag) var AUC för anagrelid och metaboliterna BCH24426 och RL603 425, 31 respektive 13 gånger högre än AUC hos människor som administrerats en oral dos av anagrelid på 2 mg/dag.

Mutagen och karcinogen potential

Studier av den genotoxiska potentialen för anagrelid identifierade inte några mutagena eller klastogena effekter.

I en tvåårig studie av karcinogen effekt på råttor observerades icke-neoplastiska och neoplastiska förekomster som kunde relateras eller tillskrivas en överdriven farmakologisk effekt. Bland dessa ökade förekomsten av adrenal feokromocytom relativt till kontrollgruppen hos hanar vid alla dosnivåer (≥ 3 mg/kg/dag) och hos honor som fått 10 mg/kg/dag och mer. Den lägsta dosen i hanar (3 mg/kg/dag) motsvarar 37 gånger den mänskliga AUC-exponeringen efter en dos på 1 mg två gånger dagligen. Adenokarcinom i livmodern, av epigenetiskt ursprung, kunde relateras till en enzyminduktion av CYP1-familjen. De observerades hos honor som fick 30 mg/kg/dag, motsvarande 572 gånger den mänskliga AUC-exponeringen efter en dos på 1 mg två gånger dagligen.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Kapselns innehåll

Laktosmonohydrat

Kroskarmellosnatrium

Povidon (E1201)

Laktos

Mikrokristallin cellulosa (E460)

Magnesiumstearat

Kapselns hölje

Gelatin

Titandioxid (E171)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda temperaturanvisningar. Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt. Fuktkänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Burkar av högdensitetpolyeten (HDPE) med torkmedel och barnskyddande förslutning av polypropen (PP), innehållande 100 kapslar.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Orion Corporation
Orionvägen 1
FI-02200 Esbo
Finland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

35937

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 4.3.2019

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

22.4.2022