

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Anagrelide ratiopharm 0,5 mg kovat kapselit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kova kapseli sisältää anagrelidihydrokloridimonohydraattia määrän, joka vastaa 0,5 mg anagrelidia.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan

Yksi kova kapseli sisältää laktoosimonohydraattia (28,0 mg) ja laktoosia (32,9 mg).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Kapseli, kova.

Läpinäkymätön, noin 14,3 mm pitkä kapseli, jonka kansi- ja runko-osat ovat valkoiset.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Anagrelide ratiopharm on tarkoitettu alentamaan kohonnutta trombosyyttitasoa riskinalaisilla essentiaalista trombosytemiaa (ET) sairastavilla potilailla, jotka eivät siedä heidän nykyistä lääkitystensä 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 Anagrelide ratiopharmilla, 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 10 mg:n/vrk annoksia.

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. Trombosyyttitasen aleneminen havaitaan tyypillisesti 14–21 päivän kuluttua hoidon aloittamisesta, ja useimmilla potilailla riittävä hoitovaste todetaan ja voidaan ylläpitää 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 riskit 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, joten maksan toiminnan voidaan olettaa vaikuttavan tähän. Sen vuoksi on suositeltavaa, ettei anagrelidihoitoa anneta potilaille, joilla on kohtalainen tai vaikea maksan vajaatoiminta. Anagrelidihoidon mahdolliset riskit ja hyödyt potilailla, joilla on lievä maksan vajaatoiminta, on arvioitava ennen hoidon aloittamista (ks. kohdat 4.3 ja 4.4).

Pediatriiset potilaat

Anagrelidin turvallisuutta ja tehoa lasten hoidossa ei ole varmistettu. Lapsien ja nuorien hoidosta on hyvin rajoitetusti kokemuksia, ja anagrelidia tulee käyttää varoen tämän potilasryhmän hoidossa. Koska erityiset pediatrialle potilaille tarkoitetut ohjeet puuttuvat, WHO:n aikuisten essentiellää trombosytemiaa koskevien diagnostisten kriteerien katsotaan olevan asianmukaiset myös pediatrialle potilaille. Essentiellin trombosytemian 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 pediatrialle 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.

Trombosyyttitasen tavoitteet määrittää hoitava lääkäri yksilökohtaisesti kunkin potilaan kohdalla.

Hoidon lopettamista on harkittava pediatrien potilaiden kohdalla, joilla tyydyttävää hoitovastetta ei ole saavutettu noin kolmen kuukauden kuluttua (ks. kohta 4.4).

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 anagrelidille 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 riskit ja hyödyt on arvioitava ennen kuin hoito aloitetaan lievää maksan vajaatoimintaa sairastavalle potilaalle. Sitä ei suositella potilaille, joilla transaminaasit ovat koholla (> 5 kertaa normaaliarvojen ylärajan) (ks. kohdat 4.2 ja 4.3).

Munuaisten vajaatoiminta

Anagrelidihoidon mahdolliset riskit 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).

Seuranta

Hoito vaatii potilaan tarkkaa kliinistä seurantaa, johon kuuluu täydellinen verenkuva (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 pitkä 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 aktiivisen metaboliitin, 3-hydroksianagrelidin, maksimipitoisuudet plasmassa (C_{max}) saattavat nousta tavallista korkeammiksi, kuten maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla tai käytettäessä anagrelidia samanaikaisesti CYP1A2-estäjien kanssa (ks. kohta 4.5).

QTc-aikaan kohdistuvan 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) sellaisten 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 sen positiivisten inotrooppisten ja kronotrooppisten vaikutusten takia anagrelidia on käytettävä varoen kaikenikäisille potilaille, joilla tiedetään tai epäillään olevan jokin sydänsairaus. Lisäksi myös potilaille, joilla ei epäily 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

Keuhkoverenpainetautitapauksia on raportoitu anagrelidihoitoa saaneilla potilailla. Potilaat tulee arvioida taustalla olevien sydän- ja keuhkosairauksien merkkien ja oireiden varalta ennen anagrelidihoitoa 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 verenkuva 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 terveystarkastusten, oleellisten sairauden merkkien arvioinnin ja luuydinbiopsian avulla.

Kaikki poikkeavuudet on arvioitava viipymättä, ja tarvittaessa 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:n) estäjä. Anagrelidin samanaikaista käyttöä muiden PDE III -estäjien, kuten milrinonin, amrinonin, enoksimonin, olprinonin ja silostatsolin kanssa ei suositella.

Samanaikaiseen anagrelidin ja asetyyliisalisyylihapon käyttöön on liittynyt merkittäviä verenvuototapahtumia (ks. kohta 4.5).

Apuaineet

Laktoosi

Anagrelide ratiopharm sisältää laktoosia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, täydellinen laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosi -imeytymishäiriö, ei pidä käyttää tätä lääkettä.

Natrium

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per kova kapseli 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 vain rajallisesti.

Muiden vaikuttavien aineiden vaikutukset anagrelidiin

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

CYP1A2:n estäjät

- Anagrelidi metaboloituu pääasiallisesti 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 altistusta anagrelidille (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 yhteisvaikutuksia 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 inotropiset aineet milrinoni, enoksimoni, amrinoni, olprinoni ja silostatsoli.
- Ihmisillä tehtyt *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 1 mg:n toistuvat anagrelidiannokset kerran vuorokaudessa yhdessä samanaikaisesti kerran vuorokaudessa annettujen 75 mg:n asetyylisalisyylihappoannosten kanssa saattavat parantaa kunkin vaikuttavan aineen hyytymisenestovaikutusta, kun tilannetta verrattiin 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 suolistohäiriöitä joillakin potilailla ja voi siten heikentää hormonaalisten 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 anagrelidin käyttöä ei suositella raskauden aikana.

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

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

Myöhemmässä tutkimuksessa turvallisuutta arvioitiin 3 660 potilaalla, joiden keskimääräinen anagrelidiannos oli noin 2 mg/vrk. Tässä tutkimuksessa 34 potilasta sai anagrelidia enintään viiden 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 kumpuakin esiintyi noin 6 %:lla sekä ripuli, jota esiintyi noin 5 %:lla potilaista. Nämä haittavaikutukset ovat odotettavissa anagrelidin farmakologisten ominaisuuksien perusteella (PDE III:n inhibiio). Vähittäinen annoksen titraus voi auttaa vähentämään näitä vaikutuksia (ks. kohta 4.2).

Haittavaikutustaulukko

Kliinisistä tutkimuksista, markkinoille tulon jälkeisistä turvallisuustutkimuksista ja oma-aloitteisista ilmoituksista saadut haittavaikutustiedot 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 esiintyvyydensuorokassa esitetty haittavaikutusten vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

MedDRA- elinjärjestelmä- luokka	Haittavaikutusten esiintyvyyys				
	<i>Hyvin yleinen</i>	<i>Yleinen</i>	<i>Melko harvinainen</i>	<i>Harvinainen</i>	<i>Tuntematon</i>
<i>Veri ja imukudos</i>		anemia	pansytopenia trombosytopenia verenvuoto mustelmat		
<i>Aineenvaihdunta ja ravitseminen</i>		nesteen kerääntyminen	turvotus painonlasku	painonnousu	

<i>Hermosto</i>	päänsärky	huimaus	masennus amnesia sekavuus unettomuus parestesia hypestesia hermostuneisuus suun kuivuus	migreeni dysartria uneliaisuus koordinaatio- häiriöt	Aivoinfarkti*
<i>Silmät</i>				diplopia näköhäiriöt	
<i>Kuulo ja tasapainoelin</i>				tinnitus	
<i>Sydän</i>		takykardia palpitaatio	ventrikulaarinen takykardia kongestiivinen sydämen vajaatoiminta eteisvärinä supraventrikulaarinen takykardia rytmihäiriöt hypertensio pyörtyminen	sydäninfarkti kardiomyopatia kardiomegalia perikardium- effuusio angina pectoris posturaalinen hypotensio vasodilataatio Prinzmetalin angiina	kääntyvien kärkien takykardia (torsade de pointes)
<i>Hengityselimet, rintakehä ja välirikarsina</i>			keuhkoverenpainetauti keuhkokuume pleuraeffuusio hengenahdistus nenäverenvuoto	keuhkoinfiltraatit	interstitiellinen keuhkosairaus mukaan lukien keuhkotulehdus ja allerginen alveoliitti
<i>Ruoansulatus- elimistö</i>		ripuli oksentelu vatsakipu pahoinvointi ilmavaivat	gastrointestinaalinen verenvuoto pankreatiitti ruokahaluttomuus dyspepsia ummetus gastrointestinaalinen häiriö	koliitti gastriitti ienverenvuoto	
<i>Maksa ja sappi</i>			maksaentsyymien lisääntyminen		hepatiitti
<i>Iho ja ihonalainen kudos</i>		ihottuma	kaljuus kutina ihon värjäytyminen	kuiva iho	
<i>Luusto, lihakset ja sidekudos</i>			nivelkipu lihaskipu selkäkipu		

<i>Munuaiset ja virtsatiet</i>			impotenssi	munuaisten vajaatoiminta yövirtsaaisuus	tubulo-interstitiaalinen munuais-tulehdus
<i>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</i>		väsymys	rintakipu kuume vilunväreet huonovointisuus heikkous	vilustumisen kaltaiset oireet kipu voimattomuus	
<i>Tutkimukset</i>				kohonnut veren kreatiniini	

* Aivoinfarkti (ks. kohta 4.4 Tromboosiriski)

Pediatriset potilaat

Anagrelidia on annettu 48:lle iältään 6-17-vuotiaalle potilaalle (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 rajalliset, eikä niiden perusteella voida tehdä merkityksellistä vertailua aikuisten ja pediatrien 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 tutkimuskeskusta 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 yliannostustapauksista. Ilmoitettuihin oireisiin kuuluvat sinustakykardia ja oksentelu. 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 olemassa spesifistä antidoottia. Yliannostustapauksessa vaaditaan potilaan tarkkaa kliinistä seuranta, johon kuuluu trombosyyttitason 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: Muut antineoplastiset lääkkeet, 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 luumydinbiopsianäytteissä.

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 $\geq 50\%$:n lasku alkutilanteesta ja alentuneen määrän ylläpysyminen ainakin neljän 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 suunnilleen maksimipitoisuuksien aikana. Sydämen keskimääräisen lyöntitiheyden suurin muutos tapahtui kaksi 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 nousujaksolla, ja keskimääräisen QTcF-ajan (Fridericia-korjaus) suurin muutos oli +5,0 ms, joka ilmeni kaksi tuntia 0,5 mg:n annoksen annostelusta ja +10,0 ms, joka ilmeni tunti 2,5 mg:n annoksen annostelusta.

Pediatriset potilaat

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

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

Anagrelidin keskimääräinen vuorokauden kokonaisannos kaikissa tutkimuksissa essentiellia trombosytemiaa sairastavilla pediatrisilla 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 pediatrisille potilaille on välttämätöntä.

5.2 Farmakokineetiikka

Imeytyminen

Suun kautta ihmisille annetusta anagrelidista ainakin 70 % imeytyy ruoansulatuskanavasta. Paastonneilla potilailla plasman huipputasot ilmenevät noin 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-hydroksi-anagrelidin, joka metaboloituu edelleen CYP1A2:n avulla inaktiiviseksi metaboliitiksi, 2-amino-5,6-dikloori-3,4-dihydrokinatsoliiniksi.

Omepratsolin, CYP1A2:n indusoijan, vaikutusta anagrelidin farmakokineetiikkaan 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 anagrelidinä. 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 mg–2 mg.

Pediatriset potilaat

Farmakokineettinen tieto koskien altistuneita paastoavia lapsia ja nuoria (7–16 vuotiaita), jotka sairastivat essentiaalista trombosytomiaa, 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 trombosytomiaa 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 Pre kliiniset tiedot turvallisuudesta

Toistetun annoksen toksisuus

Annettaessa toistuvia annoksia anagrelidia suun kautta koirille subendokardiaalista verenvuotoa ja paikallisia sydänlihaskuolioita havaittiin uroksilla ja naarailla 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 > 1000 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 suun kautta.

Sikiön ja alkion kehitystä koskevat tutkimukset

Emoille toksisiin anagrelidiannoksiin rotilla ja kaneilla liittyi lisääntyntä alkioresorptiota ja sikiökuolleisuutta.

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 karsinogeenisuustutkimuksessa 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 naaraisiin, jotka saivat vähintään 10 mg/kg/vrk. Pienin koiraille annettu annos (3 mg/kg/vrk) vastaa 37-kertaisesti AUC-altistusta ihmisellä, jonka annostuksena on 1 mg kahdesti päivässä. Kohdun epigeneettiset adenokarsinomat 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 K 29/32
laktoosi
mikrokiteinen selluloosa
magnesiumstearaatti

Kapselikuori

liivate
titaanidioksidi (E171)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen

6.3 Kestoaika

3 vuotta

6.4 Säilytys

Säilytä alle 30 °C.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle ja kosteudelle.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Suuritiheyksisestä polyetyleenistä (HDPE) valmistetut purkit, joissa on polypropeenista (PP) valmistettu turvasuljin. Purkit sisältävät kuivausaineen ja 42 tai 100 kapselia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Teva B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Alankomaat

8. MYYNTILUVAN NUMERO

34745

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 15.12.2017
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 12.9.2022

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

2.12.2022

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Anagrelide ratiopharm 0,5 mg hårda kapslar

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En hård kapsel innehåller anagrelidhydrokloridmonihydrat i en mängd som motsvarar 0,5 mg anagrelid.

Hjälpämnen med känd effekt

En hård kapsel innehåller 28,0 mg laktosmonohydrat och 32,9 mg laktos.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Kapsel, hård.

Ogenomskinlig kapsel med vit basdel och hätta samt en längd på ca 14,3 mm.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

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

Patienter med riskfaktorer

En patient med essentiell trombocytemi i riskzonen 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

En behandling med Anagrelide ratiopharm bör sättas in av en läkare med erfarenhet av att hantera essentiell trombocytemi.

Dosering

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

Startdosen ska bibehållas 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 $400 \times 10^9/l$. 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 den kliniska utvecklingen har doser på 10 mg/dag använts.

Effekterna av en 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 ända tills man nått en stabil underhållsdos. Vanligtvis observeras en sänkning av trombocyttallet inom 14 - 21 dagar efter det att behandlingen inletts, och hos de flesta patienter observeras och upprätthålls en adekvat terapeutisk respons vid en dos på 1 - 3 mg/dag (för ytterligare information om de kliniska effekterna, se avsnitt 5.1).

Äldre patienter

De observerade farmakokinetiska skillnaderna mellan äldre och unga patienter med essentiell trombocytopeni (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 den kliniska utvecklingen 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 hjärtrelaterade) dubbelt så hög hos denna åldersgrupp.

Nedsatt njurfunktion

Det finns endast begränsade farmakokinetiska data för denna patientgrupp. De potentiella riskerna och fördelarna med en anagrelidbehandling hos 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 det att man avstår från att behandla patienter med måttligt eller svårt nedsatt leverfunktion med anagrelid. De potentiella riskerna och fördelarna med en 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 av anagrelid hos barn har inte fastställts. Erfarenheten från behandling av barn och ungdomar är mycket begränsad, och anagrelid bör användas med försiktighet inom denna patientgrupp. Eftersom det inte finns några särskilda riktlinjer för användning hos barn anses WHO:s diagnoskriterier för ET hos vuxna vara relevanta också för den pediatrika populationen. Diagnostiska riktlinjer för essentiell trombocytemi bör följas noggrant och diagnosen omvärderas regelbundet i fall av osäkerhet; med målet att skilja mellan hereditär och sekundär trombocytos, vilket kan kräva 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 en anagrelidbehandling och behovet av fortsatt behandling utvärderas regelbundet.

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

Ett avbrytande av behandlingen bör övervägas hos pediatrika patienter som inte uppvisar 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.

Administreringsätt

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

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot anagrelid eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
Måttligt eller svårt nedsatt leverfunktion.
Måttlig eller svår njurinsufficiens (kreatininclearance < 50 ml/min).

4.4 Varningar och försiktighet

Nedsatt leverfunktion

De potentiella riskerna och fördelarna med en anagrelidbehandling hos en patient med lindrigt nedsatt leverfunktion bör bedömas innan behandlingen inleds. Behandlingen 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 fördelarna med en anagrelidbehandling hos 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 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

Behandlingen 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).

Hjärta och blodkärl

Allvarliga kardiovaskulära biverkningar; inklusive fall av torsade de pointes, kammartakykardi, kardiomyopati, hjärtförstoring och kongestiv hjärtsvikt; 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, som till exempel vid nedsatt leverfunktion eller användning samtidigt med CYP1A2-hämmare (se avsnitt 4.5).

Noggrann övervakning avseende en effekt på QTc-intervallet är tillrådligt.

En kardiovaskulär undersökning före behandlingens start, inklusive ett baslinje-EKG och ekokardiografi, rekommenderas för alla patienter innan behandlingen med anagrelid inleds. Under behandlingens gång bör alla patienter övervakas regelbundet (med t.ex. EKG eller ekokardiografi) med avseende på tecken på kardiovaskulära effekter som kan kräva ytterligare kardiovaskulära undersökningar och utredningar. Hypokalemi eller hypomagnesemi måste korrigeras före administrering av anagrelid och en regelbunden uppföljning krävs under behandlingens gång.

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 undersökningar av hjärta och kärl 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 hjärt-lungsjukdom före insättandet av, och under behandlingen med, anagrelid.

Pediatrisk population

Det finns endast mycket begränsade data om användningen av anagrelid vid behandling av barn, och anagrelid bör därmed 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 samt 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, såsom fysisk undersökning, bedömning av relevanta sjukdomsmarkörer och benmärgsbiopsi.

Eventuella avvikelser ska utvärderas omgående och lämpliga åtgärder vid behov vidtas, vilket 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, såsom milrinon, amrinon, enoximon, olprinon och cilostazol, rekommenderas inte.

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

Hjälpämnen

Laktos

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

Natrium

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per hård kapsel d.v.s. är näst intill "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 kan i teorin ha en negativ påverkan på clearance för anagrelid.

CYP1A2-inducerare

- CYP1A2-inducerare (såsom omeprazol) kan minska exponeringen för 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 orsaka en teoretisk möjlighet till interaktion med andra samadministrerade läkemedel med samma clearance-mekanism (såsom teofyllin).
- Anagrelid hämmar PDE III. Effekterna av läkemedel med likartade egenskaper, såsom de inotropa substanserna 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 (såsom acetylsalicylsyra).
- En klinisk interaktionsstudie på friska försökspersoner visade att samadministrering av upprepade doser anagrelid på 1 mg en gång dagligen och acetylsalicylsyra 75 mg en gång dagligen kan förstärka de trombocyttaggregationshämmande effekterna för bägge dessa aktiva substanser jämfört med om enbart acetylsalicylsyra administreras. Hos vissa ET-patienter som samtidigt behandlades med acetylsalicylsyra och anagrelid inträffade allvarlig hemorragi. De potentiella riskerna med samtidig användning av anagrelid och acetylsalicylsyra ska därför bedömas innan en behandling inleds och särskilt hos patienter med en hög riskprofil för blödning.
- Anagrelid kan orsaka tarmstörningar hos vissa patienter och försämra absorptionen av hormonella orala preventivmedel.

Interaktioner med födoämnen

- Ett 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.

Pediatrik population

Interaktionsstudier har endast utförts på vuxna.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Kvinnor som kan bli gravida

Fertila kvinnor ska använda någon effektiv preventivmetod under en behandling med anagrelid.

Graviditet

Tillräckliga data från behandling av gravida kvinnor med anagrelid saknas. Djurstudier har visat reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3). Risken för människa är okänd. Därför rekommenderas inte användning av anagrelid 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/dess metaboliter utsöndras i bröstmjolk. Tillgängliga djurdata har visat att anagrelid/dess metaboliter utsöndras i bröstmjölken. 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 fertiliteten finns tillgängliga. Hos hanråttor sågs ingen effekt av anagrelid på fertilitet eller reproduktionsförmåga. Hos honråttor störde anagrelid implantationen vid användning av doser som översteg de terapeutiska doserna (se avsnitt 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

I kliniska studier har rapporter om yrsel varit vanliga. Patienter som upplever 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 (hämmning av PDE III). Gradvis dositering kan minska dessa effekter (se avsnitt 4.2).

Tabell 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 ($< 10\,000$), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data). Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad.

Organsystem enligt MedDRA	Biverkningsfrekvens				
	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Ingen känd frekvens
<i>Blodet och lymfsystemet</i>		anemi	pancytopeni, trombocytopeni, blödningar, blåmärken		
<i>Metabolism och nutrition</i>		vätskeansamling	ödem, viktnedgång	viktökning	
<i>Centrala och perifera nervsystemet</i>	huvudvärk	yrsel	depression, amnesi, förvirring, sömnlöshet, parestesier, hypestesi, nervositet, muntorrhet	migrän, dysartri, dåsighet, koordinationsstörningar	Cerebral infarkt*
<i>Ögon</i>				diplopi, synstörningar	
<i>Öron och balansorgan</i>				tinnitus	

<i>Hjärtat</i>		takykardi, palpitationer	ventrikulär takykardi, kongestiv hjärtsvikt, förmaksflimmer, supraventrikulär takykardi, arytmier, hypertension, svimning	hjärtinfarkt, kardiomyopati, kardiomegali, perikardium- effusion, angina pectoris, postural hypotension, vasodilatation, Prinzmetals angina	torsade de pointes
<i>Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum</i>			pulmonell hypertension, pneumoni, pleuraeffusion, dyspné, näsblod	lunginfiltrat	interstitiell lungsjukdom inklusive pneumonit och allergisk alveolit
<i>Magtarmkanalen</i>		diarré, kräkningar, buksmärtor, illamående, flatulens	gastrointestinala blödningar, pankreatit, aptitlöshet, dyspepsi, förstoppning, gastrointestinala störningar	kolit, gastrit, blödande tandkött	
<i>Lever och gallvägar</i>			förhöjda leverenzym- värden		hepatit
<i>Hud och subkutan vävnad</i>		hudutslag	alopecia, pruritus, missfärgad hud	torr hud	
<i>Muskuloskeletal systemet och bindväv</i>			artralgi, myalgi, ryggsmärtor		
<i>Njurar och urinvägar</i>			impotens	njurinsufficiens, nokturi	tubulointerstitie II nefrit
<i>Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället</i>		trötthet	bröstsmärtor, feber, frossa, allmän sjukdomskänsla, svaghetskänsla	influensa- liknande syndrom, smärta, kraftlöshet	
<i>Undersökningar</i>				ökad kreatininhalt i blodet	

* Cerebral infarkt (se avsnitt 4.4 Trombosrisk)

Pediatrik 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 de biverkningar som observerades var de samma 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

Fall av avsiktlig överdosering av anagrelid har rapporterats efter marknadsintroduktion. Rapporterade symtom omfattar sinustakykardi och kräkningar. Symtomen gick över med konservativ behandling.

Anagrelid i högre doser än de som rekommenderas, har visat sig framkalla sänkt blodtryck med tillfällig förekomst av hypotoni. En enda 5 mg-dos av anagrelid kan leda till ett blodtrycksfall som vanligtvis åtföljs av yrsel.

Någon specifik antidot mot anagrelid finns inte att tillgå. Vid fall av överdosering krävs noggrann klinisk övervakning av patienten med kontroll av trombocyttallet beträffande trombocytopeni. Dosen ska sänkas eller medicineringen stoppas enligt behov, tills trombocyttallet återgått till det normala (se avsnitt 4.4).

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: 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 ledde till reducerad trombocytproduktion.

In vitro-studier av human megakaryocytopoes har visat att anagrelids hämmande verkan på trombocytbildningen hos människa förmedlas via en långsammare mognad av megakaryocyter, vilket reducerar deras storlek och ploidi. Tecken på likvärdiga *in vivo*-effekter har observerats i benmärgsbiopsiprover från behandlade patienter.

Anagrelid hämmar cykliskt AMP-fosfodiesteras III.

Klinisk effekt och säkerhet

Säkerheten och effekten hos anagrelid som ett trombocyt-sänkande medel har evaluerats i fyra öppna, okontrollerade kliniska prövningar (studier med numren 700-012, 700-014, 700-999 och 13970-301) som innefattade mer än 4 000 patienter med myeloproliferativa neoplasier (MPN). 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 baslinjen och bevarad reduktion i minst 4 veckor. I studierna 700-012, 700-014, 700-999 och 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 hos 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 administreringen och var +7,8 slag per minut för 0,5 mg och +29,1 slag per minut för 2,5 mg.

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

Pediatrik population

I en öppen klinisk studie hos 8 barn och 10 ungdomar (inklusive patienter som inte hade behandlats med anagrelid tidigare, eller som 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 registreringsstudie minskade det genomsnittliga trombocytantalet fr.o.m. tidpunkten för diagnos och bibehölls i upp till 18 månader hos 14 pediatrika patienter med essentiell trombocytemi (4 barn och 10 ungdomar) med hjälp av anagrelidbehandling. I tidigare öppna studier sågs genomsnittliga minskningar av mediannivån för trombocytantalet hos 7 barn och 9 ungdomar som behandlats under 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, d.v.s. 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 patientspecifik titrering till daglig dos.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Efter oral administrering av anagrelid till människa absorberas minst 70 % från magtarmkanalen. Hos fastande patienter inträffar toppnivåerna i plasma cirka 1 timme efter administrering. Farmakokinetiska data från friska försökspersoner fastslog att ett födointag minskar C_{max} av anagrelid med 14 %, men ökar AUC med 20 %. Ett 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 man kan förvänta sig med utgångspunkt från dess halveringstid, finns inga tecken på anagrelidansamling i plasma. Mindre än 1 % återfinns i urinen som anagrelid. Medelförekomsten av 2-amino-5,6-diklor-3,4-dihydrokinazolin i urinen 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.

Pediatrik population

Farmakokinetiska data från exponerade fastande barn och ungdomar (ålder 7–16 år) med essentiell trombocytopeni indikerar att dosnormaliserad exponering, C_{max} och AUC för 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 patienter

Farmakokinetiska data från fastande äldre patienter (ålder 65–75 år) med essentiell trombocytopeni jämförda med data från fastande vuxna patienter (ålder 22–50 år) visade 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 en 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 lokal 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 gånger AUC hos människa för anagrelid, 0,1 gånger AUC hos människa för metaboliten BCH24426 och 1,6 gånger AUC hos människa för metaboliten RL603 vid en anagreliddos på 2 mg/dag.

Reproduktiv toxicologi

Fertilitet

Hos hanrättor fann man att orala doser på upp till 240 mg/kg/dag (> 1 000 gånger en dos på 2 mg/dag till människa; baserat på kroppsyta) inte har någon effekt på fertilitet och reproduktionsförmåga. Hos honrättor 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 gånger högre än AUC för anagrelid hos människor som administrerats en dos av anagrelid på 2 mg/dag, och 12 respektive 11 gånger högre än AUC för metaboliterna BCH24426 respektive RL603.

Studier av embryofetal utveckling

Maternellt toxiska doser av anagrelid till rättor och kaniner förknippades med en ökad resorption av embryon och fostermortalitet.

I en studie gällande pre- och postnatal utveckling hos honrättor gav anagrelid i orala doser på ≥ 10 mg/kg en okomplicerad ökning av dräktighetstiden. AUC för anagrelid och metaboliterna BCH24426 och RL603 vid NOEL-dosen (3 mg/kg/dag) var 14, 2 och 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 foster. AUC för anagrelid och metaboliterna BCH24426 och RL603 vid NOEL-dosen (30 mg/kg/dag) var 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 har inte visat på några mutagena eller klastogena effekter.

I en tvåårig undersökning av karcinogen effekt på råttor iaktogs icke-neoplastiska och neoplastiska förekomster som kunde relateras eller orsaksbeläggas till 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 fick 10 mg/kg/dag eller mer. Den lägsta dosen för 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, kan möjligen relateras till en enzyminduktion av

CYP1-familjen. Sådana observerades hos honor som fått 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 K 29/32
laktos
mikrokristallin cellulosa
magnesiumstearat.

Kapselns hölje

gelatin
titandioxid (E171).

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 30 °C.
Förvaras i originalförpackningen. Ljus- och fukt känsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Burkar av HDPE försedda med säkerhetslock av PP. Burkarna innehåller torkmedel samt 42 eller 100 kapslar.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Teva B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Nederländerna

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

34745

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 15.12.2017

Datum för den senaste förnyelsen: 12.9.2022

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2.12.2022