

## VALMISTEYHTEENVETO

### 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Anagrelide AOP 0,5 mg kovat kapselit

### 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

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

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan

Yksi kapseli sisältää 94 mg laktoosimonohydraattia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

### 3. LÄÄKEMUOTO

Kapseli, kova.

Sininen kova kapseli (koko 4), jonka suuruus on  $14,3 \pm 0,3$  mm ja joka on täytetty valkoisella jauheella.

### 4. KLIINISET TIEDOT

#### 4.1 Käyttöaiheet

Anagrelide AOP -valmiste on tarkoitettu alentamaan essentiaalista trombosytemiaa (ET) sairastavien riskipotilaiden kohonnutta trombosyyttimäärää ja vähentämään siihen liittyviä kliinisiä oireita.

Essentiaalista trombosytemiaa sairastavaksi riskipotilaaksi määritellään potilas, jolla on vähintään yksi seuraavista piirteistä:

- Potilaan ikä on  $\geq 60$  vuotta.
- Trombosyyttimäärä on  $\geq 1\,000 \times 10^9/l$ .
- Trombosyyttimäärä on lisääntynyt  $\geq 300 \times 10^9/l$  kolmen kuukauden sisällä.
- Anamneesissa on vaikeita trombohemorragisia tai iskeemisiä oireita.
- Potilaalla on verisuonitautien riskitekijöitä.

#### 4.2 Annostus ja antotapa

##### Annostus

Lääkärillä, joka aloittaa hoidon Anagrelide AOP -valmisteella, täytyy olla kokemusta essentiaalisen trombosytemian hoidosta.

Anagrelide AOP -valmisteen annos täytyy määrittää yksilöllisesti kullekin potilaalle erikseen, ja lääkärin täytyy valvoa annoksen määritystä.

Anagrelide AOP -valmisteen suositeltu aloitusannos on 0,5–1,0 mg vuorokaudessa. Aloitusannostusta tulee noudattaa ainakin yhden viikon ajan. Yhden viikon jälkeen annosta voidaan säätää potilaskohtaisesti, jotta löydetään pienin tehoava annos, joka pitää trombosyyttimäärän arvossa  $< 600 \times 10^9/l$ . Ihanteellinen trombosyyttimäärä on  $150\text{--}400 \times 10^9/l$ .

Vuorokausiannosta ei saa kasvattaa enemmän kuin 0,5 mg viikossa, ja suurin kerta-annos ei saa olla enemmän kuin 2,5 mg. Vuorokausiannos ei saa olla enemmän kuin 5 mg.

Jos kokonaisvuorokausiannos on enemmän kuin 0,5 mg, Anagrelide AOP -valmistetta on annettava kahdesti vuorokaudessa (12 tunnin välein) tai kolmesti vuorokaudessa (8 tunnin välein).

Anagrelide AOP -hoidon vaikutuksia on seurattava säännöllisesti (ks. kohta 4.4). Kun hoito aloitetaan, trombosyyttimäärä on mitattava viikoittain, kunnes optimaalinen potilaskohtainen vaste on saavutettu (trombosyyttimäärä on taas normaali tai se on vähentynyt arvoon  $< 600 \times 10^9/l$ ). Tämän jälkeen trombosyyttimäärä on tarkastettava säännöllisin väliajoin lääkärin harkinnan mukaan.

Trombosyyttimäärän väheneminen havaitaan tavallisesti 14–21 vuorokauden sisällä hoidon aloittamisen jälkeen. Useimmilla potilailla riittävä hoitovaste saavutetaan ja säilytetään annoksella, joka on 1–3 mg/vrk.

Anagrelide AOP on tarkoitettu jatkuvaan käyttöön. Kun Anagrelide AOP -hoito keskeytetään, trombosyyttimäärät kasvavat 4–8 vuorokauden kuluessa ja 10–14 vuorokauden kuluessa arvot palautuvat hoitoa edeltävälle tasolle.

#### *Iäkkäät potilaat*

Annosta ei tarvitse muuttaa iän perusteella hoidettaessa iäkkäitä potilaita anagrelidilla.

#### *Munuaisten vajaatoiminta*

Saatavilla ei ole spesifisiä farmakokineettisiä tietoja tähän potilasryhmään liittyen. Tämän takia anagrelidihoidosta mahdollisesti koituvat riskit ja hyödyt munuaisten vajaatoimintaa sairastaville potilaille on arvioitava, ennen kuin hoito aloitetaan (ks. kohdat 4.3, 4.4 ja 5.1). Anagrelidin käyttö on vasta-aiheista vakavaa munuaisten vajaatoimintaa (kreatiniinipuhdistuma  $< 30 \text{ ml/min}$ ) sairastavien potilaiden hoidossa (ks. kohta 4.3).

#### *Maksan vajaatoiminta*

Saatavilla ei ole spesifisiä farmakokineettisiä tietoja tähän potilasryhmään liittyen. Metaboloituminen maksan kautta on kuitenkin anagrelidin pääasiallinen poistumisreitti, ja siksi maksan toiminnan voidaan olettaa vaikuttavan poistumisprosessiin. Anagrelidihoidosta mahdollisesti koituvat riskit ja hyödyt on arvioitava, ennen kuin valmisteella hoidetaan lievää maksan vajaatoimintaa sairastavia potilaita (ks. kohdat 4.3 ja 4.4). Anagrelidin käyttö on vasta-aiheista kohtalaista tai vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavien potilaiden hoidossa (ks. kohta 4.3).

#### *Pediatriset potilaat*

Anagrelidin turvallisuutta ja tehoa alle 18-vuotiaiden lasten hoidossa ei ole varmistettu. Saatavissa olevan tiedon perusteella, joka on kuvattu kohdassa 5.2, ei voida antaa suosituksia annostuksesta.

#### Antotapa

Suun kautta. Anagrelide AOP -kapselit on nieltävä kokonaisina pienen nestemäärän kera.

### **4.3 Vasta-aiheet**

- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.
- Potilaalla on asteen 3 sydän-verisuonitauti ja negatiivinen hyöty-riskiarvio tai asteen 4 sydän-verisuonitauti (Southwest Oncology Group -instituutin kriteerien mukaan).
- Potilaalla on vaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma  $< 30 \text{ ml/min}$ ).
- Potilaalla on kohtalainen tai vaikea maksan vajaatoiminta.

### **4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet**

#### *Yleistä*

Anagrelidia tulee käyttää vain, jos hoidon mahdolliset hyödyt voittavat mahdolliset riskit.

Hoito edellyttää potilaan tarkkaa kliinistä seurantaa, johon on sisällytettävä täydellinen verenkuva (hemoglobiini, valkosolu- ja trombosyyttimäärät) sekä maksan toimintakokeet (kuten ALAT ja

ASAT), munuaisten toimintakokeet (seerumin kreatiniini ja urea) ja elektrolyyttien määrittäminen (kalium, magnesium ja kalsium).

#### *Sydämeen ja verisuoniin kohdistuvat vaikutukset*

Vakavia sydämeen ja verisuoniin kohdistuvia haittavaikutuksia on raportoitu esiintyneen, mukaan lukien kääntyvien kärkien takykardiaa, kammiotakykardiaa, kardiomyopatiaa, kardiomegaliaa ja kongestiivista sydämen vajaatoimintaa (ks. kohta 4.8).

Varovaisuutta on noudatettava käytettäessä anagrelidia potilaille, joilla tiedetään olevan QT-ajan pidentymisen riskitekijöitä, kuten jokin seuraavista: hypokalemia, synnynnäinen pitkä QT-ajan oireyhtymä, lääkehoito QTc-aikaa mahdollisesti pidentävillä lääkevalmisteilla tai potilaalla tunnetusti aiemmin esiintynyt hankinnainen QTc-ajan pidentyminen.

On suositeltavaa, että potilasta tarkkaillaan tiiviisti QTc-aikaan mahdollisesti kohdistuvan vaikutuksen varalta.

Varovaisuutta on noudatettava myös hoidettaessa väestöryhmiä, joilla anagrelidin tai sen vaikuttavan metaboliitin (3-hydroksianagrelidin) maksimipitoisuus plasmassa ( $C_{max}$ ) saattaa olla suurempi. Esimerkkejä ovat maksan vajaatoimintaa sairastavat potilaat ja tapaukset, joissa anagrelidia käytetään samanaikaisesti CYP1A2:n estäjien kanssa (ks. kohta 4.5).

Hoitoa edeltävää kardiiovaskulaarista tutkimusta, mukaan lukien lähtötilanteen EKG-tutkimusta ja sydämen kaikututkimusta, suositellaan kaikille potilaille ennen anagrelidihoidon aloittamista. Potilaita on tarkkailtava hoidon aikana kardiiovaskulaarisista vaikutuksista kertovien merkkien varalta, jotka saattavat edellyttää kardiiovaskulaarisia lisätutkimuksia. Hypokalemia ja hypomagnesemia on korjattava ennen anagrelidin antoa, ja säännöllinen seuranta on tarpeen hoidon aikana.

Anagrelidi on syklisen AMP fosfodiesteri III:n (PDE III) estäjä. Sen positiivisten inotrooppisten ja kronotrooppisten vaikutusten takia anagrelidia on käytettävä varoen kaikenikäisille potilaille, joilla tiedetään tai epäillään olevan sydänsairaus. Vakavia kardiiovaskulaarisia haittatapahtumia on lisäksi esiintynyt potilailla, joilla ei epäilty sydänsairautta ja joiden hoitoa edeltävien kardiiovaskulaaristen tutkimusten tulokset olivat normaalit.

Palpitaatiota ja päänsärkyä on esiintynyt usein etenkin hoidon alussa (ks. kohta 4.8). Näitä haittavaikutuksia voidaan vähentää aloittamalla hoito 0,5–1,0 mg:n vuorokausiannoksella ja kasvattamalla annosta sen jälkeen hitaasti. Tavallisesti haittavaikutukset laantuvat muutaman viikon kuluessa.

#### *Keuhkoverenpainetauti*

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

#### *Maksan vajaatoiminta (ks. kohdat 4.2 ja 4.3)*

Maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille täytyy tehdä maksan toimintakokeita usein etenkin hoidon alkuvaiheessa.

#### *Munuaisten vajaatoiminta (ks. kohdat 4.2 ja 4.3)*

Munuaisten vajaatoimintaa sairastaville potilaille täytyy tehdä munuaisten toimintakokeita usein etenkin hoidon alkuvaiheessa.

#### *Anagrelide AOP -valmiste sisältää laktoosia.*

Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, saamelaisilla esiintyvä laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei pidä käyttää tätä lääkettä.

## **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

Farmakokineettisiä ja/tai farmakodynaamisia tutkimuksia anagrelidin ja muiden lääkevalmisteiden välisen mahdollisten yhteisvaikutusten selvittämiseksi on tehty vähän.

Anagrelidin kanssa samanaikaisesti on käytetty seuraavia lääkkeitä: asetyylialisyyliliippo, parasetamoli, beetasalpaajat, ACE:n estäjät, klopidogreeli, kumariini, foolihappo, amlodipiini, karbamatsepiini, hydroklooritiatsidi, indapamidi, furosemidi, rauta, isosorbidimononitraatti, levotyroksiinatrium, simvastatiini, tiklopidiini, ranitidiini, hydroksiurea, allopurinoli ja digoksiini. Asetyylialisyyliliippo lukuun ottamatta (suurempi verenvuotoriski) mitään merkittäviä yhteisvaikutuksia ei ole havaittu.

*Muiden lääkeaineiden vaikutukset anagrelidiin:*

- Anagrelidi metaboloituu pääasiallisesti CYP1A2:n välityksellä. Useat lääkevalmisteet, kuten fluvoksamiini, enoksasiini ja omepratsoli, estävät CYP1A2:n toimintaa, ja tällaiset lääkevalmisteet voivat teoriassa vaikuttaa haitallisesti anagrelidipuhdistumaan.
- Ihmisillä tehty *in vivo* -yhteisvaikutustutkimukset ovat osoittaneet, että digoksiini ja varfariini eivät vaikuta anagrelidin farmakokinetiikkaan.
  - On noudatettava varovaisuutta käytettäessä anagrelidia potilaille, joita hoidetaan mahdollisesti QTc-aikaa pidentävillä ja hypokalemiaa aiheuttavilla lääkevalmisteilla.

*Anagrelidin vaikutukset muihin lääkeaineisiin:*

- Anagrelidilla on varsin vähäinen CYP1A2:n toimintaa estävä vaikutus, mikä saattaa 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 inotropit milrinoni, enoksimoni, amrinoni, olprinoni ja silostatsoli.
- Ihmisen kokoverellä tehty *in vitro* -tutkimus on osoittanut, että anagrelidi lisää asetyylialisyyliliippon aggregaationestovaikutuksia additiivisesti mutta ei voimista niitä synergistisesti.

Kun anagrelidilla hoidetaan essentiaalista trombosytomiaa (ET) hoitosuosituksen mukaisilla annoksilla, anagrelidi voi teoriassa voimistaa sellaisten lääkevalmisteiden (esim. asetyylialisyyliliippon) vaikutusta, jotka estävät trombosyyttien toimintaa tai muuttavat sitä. Anagrelidin ja asetyylialisyyliliippon anto samanaikaisesti toistuvina annoksina saattaa tehostaa kummankin lääkkeen vaikutuksia, jotka kohdistuvat trombosyyttien aggregaation estämiseen, verrattuna asetyylialisyyliliippon antamiseen yksinään. Joillakin asetyylialisyyliliippo ja anagrelidia samanaikaisesti saaneilla ET-potilailla on esiintynyt vakavaa verenvuotoa. Tästä syystä, ja koska ET-potilaista on niukasti tietoja saatavilla, anagrelidin ja asetyylialisyyliliippon samanaikaiseen käyttöön liittyvät mahdolliset riskit täytyy arvioida ennen hoidon aloittamista, etenkin, jos kyseessä on suuren verenvuotoriskin potilas.
- Anagrelidi voi aiheuttaa joillekin potilaille suoliston toimintahäiriöitä ja heikentää ehkäisytablettien imeytymistä.

*Yhteisvaikutukset ruoan kanssa*

Ruoka hidastaa anagrelidin imeytymistä, mutta se ei merkittävästi muuta systeemistä altistusta. Ruoan vaikutuksia hyötyosuuteen ei pidetä kliinisesti merkittävänä anagrelidin käytön kannalta. On osoitettu, että greippimehu estää CYP1A2:ta ja saattaa siksi vähentää anagrelidipuhdistumaa.

#### **4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys**

##### Raskaus

Ei ole olemassa riittävästi tietoja anagrelidin käytöstä raskaana oleville naisille. Eläinkokeissa on havaittu lisääntymistoksisuutta (ks. kohta 5.3). Ihmisiin kohdistuvaa mahdollista vaaraa ei tunneta, joten anagrelidin käyttöä raskauden aikana ei suositella. Jos anagrelidia käytetään raskauden aikana tai jos potilas tulee raskaaksi lääkevalmisteiden käytön aikana, potilaalle on kerrottava mahdollisista sikiöön kohdistuvista vaaroista.

## Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi

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

## Imetys.

Ei tiedetä, erittyvätkö anagrelidi/metaboliitit ihmisen rintamaitoon. Saatavilla 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 saatavilla. Anagrelidilla ei ollut vaikutusta urosrottien hedelmällisyyteen tai lisääntymiskykyyn. Naarasrotilla anagrelidin käyttö terapeutista annosta suuremmilla annoksilla häiritsi munasolun kiinnittymistä kohdun limakalvoon (ks. kohta 5.3).

## **4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn**

Ei ole tehty tutkimuksia anagrelidin vaikutuksesta ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn. Kliinissä tutkimuksissa huimaus oli yleisesti raportoitu haittavaikutus.

Potilaita neuvotaan olemaan ajamatta tai käyttämättä koneita Anagrelide AOP -hoidon aikana, jos heillä esiintyy huimausta.

## **4.8 Haittavaikutukset**

Yleisimmin havaittuja anagrelidiin liittyviä haittavaikutuksia olivat päänsärky, palpitaatio, turvotus, pahoinvointi ja ripuli. Ne olivat yleensä lieviä ja vähenivät hoidon jatkumisen myötä.

Näitä haittavaikutuksia voidaan odottaa ilmenevän anagrelidin farmakologisten vaikutusten perusteella (fosfodiesteriäsi III:n inhibitio: ks. kohta 5.1). Näitä haittavaikutuksia voidaan vähentää aloittamalla hoito 0,5–1,0 mg:n vuorokausiannoksella ja kasvattamalla annosta sen jälkeen hitaasti.

Seuraavat haittavaikutukset on lueteltu elinjärjestelmäluokan ja yleisyyden mukaan.

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 arviointiin)

### ***Veri ja imukudos***

Yleiset: anemia, mustelmat

Melko harvinaiset: trombosytopenia, verenvuoto, hematooma

### ***Aineenvaihdunta ja ravitsemus***

Yleiset: turvotus

Melko harvinaiset: painonnousu

### ***Hermosto***

Hyvin yleiset: päänsärky

Yleiset: huimaus, parestesia, unettomuus

Melko harvinaiset: masennus, hermostuneisuus, suun kuivuus, migreeni, hypestesia

### ***Silmät***

Melko harvinaiset: näköhäiriöt, sidekalvotulehdus

### ***Kuulo ja tasapainoelin***

Melko harvinaiset: tinnitus

### ***Sydän***

Yleiset:	palpitaatio, takykardia, hypertensio
Melko harvinaiset:	sydämen vajaatoiminta, sydämen kongesttiivinen vajaatoiminta, rytmihäiriöt, supraventrikulaarinen takykardia, kammiotakykardia, pyörtyminen
Harvinaiset:	eteisvärinä, angina pectoris, sydäninfarkti, ortostaattinen hypotensio, Prinzmetalin angiina
Tuntemattomat:	kääntyvien kärkien takykardia

### ***Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina***

Yleiset:	nenäverenvuoto
Melko harvinaiset:	keuhkoverenpainetauti, hengenahdistus, hengitystieinfektio
Harvinaiset:	pleuraeffuusio, keuhkokuume, astma
Tuntemattomat:	keuhkofibroosi

### ***Ruoansulatuselimistö***

Yleiset:	pahoinvointi, ripuli, dyspepsia
Melko harvinaiset:	oksentelu, ilmavaivat, ummetus, vatsakipu
Harvinaiset:	gastriitti, ruokahaluttomuus

### ***Iho ja ihonalainen kudος***

Yleiset:	ekseema
Melko harvinaiset:	alopesia, kutina
Harvinaiset:	ihottuma

### ***Luusto, lihakset ja sidekudos***

Yleiset:	selkäkipu
Melko harvinaiset:	lihaskipu, nivelkipu

### ***Munuaiset ja virtsatie***

Melko harvinaiset:	munuaisten vajaatoiminta, virtsatieinfektio
Harvinaiset:	nokturia
Tuntemattomat:	tubulointerstitiaalinen nefriitti

### ***Maksa ja sappi***

Harvinaiset:	maksaentsyymiarvojen kasvu
--------------	----------------------------

### ***Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat***

Yleiset:	väsytys
Hyvin harvinaiset:	kipu, voimattomuus
Harvinaiset:	influenssan kaltaiset oireet, horkka, huonovointisuus

Kirjallisuudessa kerrotaan seuraavista anagrelidin haittavaikutuksista:

pansytopenia, nesteretentio, laihtuminen, sekavuus, amnesia, uneliaisuus, koordinaatiokyvyn heikentyminen, dysartria, diploopia, kardiomegalia, kardiomyopatia, perikardiumeffuusio, vasodilataatio, pleuraeffuusio, keuhkoverenpainetauti, keuhkoinfiltraatit, allerginen alveoliitti, anoreksia, pankreatiitti, maha-suolikanavan verenvuoto, maha-suolikanavan häiriö, koliitti, ienverenvuoto, kuiva iho, kohonneet seerumin kreatiniiniarvot, rintakipu, kuume, heikkous, impotenssi.

### **Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen**

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

www-sivusto: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

#### 4.9 Yliannostus

Suosittelua suuremmilla annoksilla anagrelidi alentaa verenpainetta, mikä voi aiheuttaa hypotensiota sekä takykardiaa. Anagrelidin 5 mg:n kerta-annos voi johtaa verenpaineen laskuun, johon yleensä liittyy huimausta.

Anagrelidin käytön yhteydessä on raportoitu muutamista yliannostustapauksista. Ilmoitettuihin oireisiin kuuluu sinustakyardiaa ja oksentelua. Oireet paranivat konservatiivisella hoidolla.

Anagrelidille ei ole löydetty spesifistä antidoottia.

Yliannostustapauksessa vaaditaan potilaan tarkkaa kliinistä seuranta. Tähän kuuluu trombosyyttimäärän seuranta trombosytopenian varalta. Tarpeen vaatiessa annosta täytyy vähentää tai lääkitys keskeyttää, kunnes trombosyyttimäärä palautuu normaaliksi.

### 5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

#### 5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: muut syöpälääkkeet, ATC-koodi: L01XX35

##### Vaikutusmekanismi

Anagrelidi saa ihmisen trombosyyttimäärän vähenemään annoksesta riippuvaisesti ja selektiivisesti, mutta tarkkaa vaikutusmekanismia ei vielä täysin tunneta.

Anagrelidi on syklisen AMP PDE III:n estäjä.

Ihmisen megakaryosyyttien muodostumista koskevat *in vitro* -tutkimukset ovat osoittaneet, että anagrelidi estää trombosyyttien tuotantoa hidastamalla megakaryosyyttien kypsymistä ja pienentämällä niiden kokoa ja ploidia. Todisteita samanlaisesta *in vivo* -vaikutuksesta havaittiin hoidetuilta potilailta otetuissa luuydinbiopsianäytteissä.

##### Farmakodynaamiset vaikutukset

###### *Vaikutukset sydämensykkeeseen ja QTc-aikaan*

Anagrelidin kahden annostason (0,5 mg:n ja 2,5 mg:n kerta-annosten) vaikutusta sydämensykkeeseen ja QTc-aikaan arvioitiin terveille aikuisille miehille ja naisille tehdyssä kaksoissokkoutetussa, satunnaistetussa, lumelääke- ja aktiivikontrolloidussa vaihtovuoroisessa tutkimuksessa.

Annoksen suuruuteen liittyvää sydämensykkeen nopeutumista havaittiin ensimmäisten 12 tunnin aikana, ja syke kiihtyi eniten maksimipitoisuuksien aikana. Keskimääräisen syketiheyden suurin muutos tapahtui 2 tuntia annon jälkeen, ja se oli +7,8 lyöntiä minuutissa 0,5 mg:n annoksella ja +29,1 lyöntiä minuutissa 2,5 mg:n annoksella.

Ohimenevää nousua keskimääräisessä QTc-ajassa havaittiin molempien annosten yhteydessä kiihtyneen syketiheyden jaksojen aikana, ja keskimääräisen QTcF-ajan (Fridericia-korjaus) suurimmat muutokset olivat +5,0 ms, joka ilmeni 2 tunnin kuluttua 0,5 mg:n annoksesta, ja +10,0 ms, joka ilmeni 1 tunnin kuluttua 2,5 mg:n annoksesta.

Terapeuttisilla annoksilla anagrelidi ei muuta valkosolu- eikä koagulaatioparametreja merkittävästi, mutta se voi aiheuttaa pieniä muutoksia punasoluparametreihin.

Suurilla, ei-terapeuttisilla annoksilla anagrelidi estää c-AMP-fosfodiesteraseja ja ADP:n ja kollageenin indusoimaa trombosyyttien aggregaatiota.

## 5.2 Farmakokinetiikka

### *Imeytyminen*

Suun kautta ihmisille annetusta anagrelidista noin 75 % imeytyy maha-suolikanavan kautta. Terveillä koehenkilöillä aika, joka tarvittiin maksimipitoisuuden saavuttamiseen plasmassa ( $T_{\max}$ ), oli noin 1,38 tuntia ja eliminaatiopuoliintumisaika oli myös noin 1,38 tuntia.

Yhdessä farmakokinetiikkatutkimuksessa havaittiin, että Anagrelide AOP -valmisteen  $T_{\max}$  oli viivästynyt ja  $C_{\max}$  - ja AUC-arvot pienempiä verrattuna toiseen anagrelidia sisältävään lääkkeeseen. Tämä Anagrelide AOP -valmisteen vaikuttavan aineen viivästynyt invaasio saattaa – samasta vaikutuksesta huolimatta – olla syynä erilaiseen haittavaikutusprofiiliin.

Syöminen lääkkeenoton yhteydessä viivästää anagrelidin imeytymistä maha-suolikanavan kautta. Plasman anagrelidipitoisuuden huippu voi viivästyä jopa 2 tunnilla. Tällä seikalla ei ole merkittävää vaikutusta lääkeaineen hyötyosuuteen ja kliiniseen vaikutukseen.

### *Jakautuminen*

Anagrelidin jakautumistilavuus on suuri (12 l/kg). Anagrelidin jakautumista eri tiloihin tai sen sitoutumisastetta plasman proteiineihin ei tunneta.

### *Metabolia*

Anagrelidi metaboloituu voimakkaasti, pääasiassa CYP1A2:n välityksellä maksassa, jolloin se muuttuu 3-hydroksianagrelidiksi, joka metaboloituu edelleen 2-amino-5,6-dikloori-3,4,-dihydrokinatsoliiniksi. Myös 3-hydroksianagrelidi vaikuttaa anagrelidin tavoin megakaryopoiesisiin, ja sen fosfodiesteriäsi III:a estävä vaikutus on anagrelidiakin voimakkaampi.

### *Eliminaatio*

Kun potilaalle on annettu  $C^{14}$ -merkittyä anagrelidia, 75 % radioaktiivisuudesta erittyy 6 päivän kuluessa virtsaan ja 10 % ulosteeseen.

Anagrelidin kertymistä ei pitäisi esiintyä pikäaikaisen käytön yhteydessä, koska lääkevalmisteen puoliintumisaika on lyhyt. Kliiniset tiedot tukevat tätä oletusta: kun hoito lopetetaan, trombosyyttimäärä palaa hoitoa edeltävälle tasolle 4–8 vuorokauden kuluessa.

### *Iäkkäät potilaat*

Myeloproliferatiivista tautia sairastavien potilaiden farmakokineettisiä tietoja analysoitiin 4 viikon anagrelidihoidon jälkeen. Alle 65-vuotiaiden ( $n = 16$ ) ja vähintään 65-vuotiaiden ( $n = 18$ ) potilaiden plasman anagrelidipitoisuudet olivat vertailukelpoisia keskenään.

### *Pediatriset potilaat*

Farmakokineettiset tiedot, jotka on saatu essentiaalista trombosytemiaa sairastavilta paastonneilta lapsilta ja nuorilta (ikävaihtelu 7–16 vuotta), osoittavat, että anagrelidin annoksen suhteen normalisoitu altistus ja  $C_{\max}$ - ja AUC-arvot olivat suurempia lapsilla/nuorilla kuin aikuisilla. Lisäksi havaittiin trendi, jonka mukaan altistuminen aktiiviselle metaboliitille oli suurempaa.

## 5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

### Toistetun annoksen toksisuus

Kun koirille annettiin toistuvia annoksia anagrelidia suun kautta, subendokardiaalista verenvuotoa ja paikallista sydänlihaskuoliota havaittiin uroksilla ja naarailta annosten ollessa 1 mg/kg/vrk (12–16 kertaa suurempi kuin maksimihoitoannos). Urokset olivat naaraita herkempiä. Suurin annos, jonka ei havaittu aiheuttavan haittavaikutuksia (no observed effect level, NOEL) oli uroskoirilla 0,3 mg/kg/vrk, mikä 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 anagrelidiannoksella.

### Lisääntymistoksisuus



### Hedelmällisyys

Kun urosrotille annettiin anagrelidia suun kautta enintään 240 mg/kg/vrk (kehon pinta-alan perusteella yli 1 000-kertaisesti 2 mg:n vuorokausiannos), tämän ei havaittu vaikuttavan hedelmällisyyteen ja lisääntymiskykyyn. Naarasrotat menettivät enemmän alkioita sekä ennen implantaatiota että sen jälkeen ja elävien alkoiden keskimääräinen lukumäärä väheni, kun annos oli 30 mg/kg/vrk. Näiden haittavaikutusten NOEL-annos (10 mg/kg/vrk) vastasi anagrelidin osalta 143-kertaista, BCH24426-metaboliitin osalta 12-kertaista ja RL603-metaboliitin osalta 11-kertaista ihmisen AUC-arvoa 2 mg/vrk:n anagrelidiannoksella.

### Sikiön ja alkion kehitystä koskevat tutkimukset

Emoille toksisiin anagrelidiannoksiin rotilla ja kaneilla liittyi lisääntyntä alkion resorptiota ja sikiökuolleisuutta.

Naarasrotilla tehdyssä pre- ja postnataalista kehitystä koskevassa tutkimuksessa suun kautta annetut  $\leq 10$  mg/kg:n anagrelidiannokset pidensivät tiineysaikaa ilman havaittuja haittoja. 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  $\leq 60$  mg/kg:n annoksina pidensi synnytyksaikoja ja lisäsi emojen ja sikiöiden kuolemia. NOEL-annoksella (30 mg/kg/vrk) anagrelidin ja sen BCH24426- ja RL603-metaboliittien AUC-arvot olivat 425, 31 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 löydöksiä, jotka liittyivät liialliseen farmakologiseen vaikutukseen tai johtuivat niistä. Muun muassa lisämunuaisen feokromosytoomat olivat yleisempiä verrattuna vertailuryhmän koiraisiin kaikilla annoksilla ( $\leq 3$  mg/kg/vrk) sekä naaraisiin, jotka saivat lääkettä vähintään 10 mg/kg/vrk. Pienin koiraille annettu annos (3 mg/kg/vrk) vastaa 37-kertaista ihmisen AUC-altistusta, kun ihmiselle on annettu anagrelidia 1 mg kahdesti vuorokaudessa. Kohdun epigeneettiset adenokarsinoomat saattavat liittyä CYP1-perheen entsyymi-induktioon. Niitä havaittiin naarailta, joiden saama annos oli 30 mg/kg/vrk. Tämä vastaa 572-kertaista ihmisen AUC-altistusta, kun ihmiselle on annettu anagrelidia 1 mg kahdesti vuorokaudessa.

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

#### *Kapselin sisältö*

Laktoosimonohydraatti, povidoni K30, krosopovidoni tyyppi A, mikrokiteinen selluloosa (E460), magnesiumstearaatti (E470b).

#### *Kapselin kuori*

Titaanidioksidi (E171), indigokarmiini (E132), liivate, vesi.

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei ole.

### **6.3 Kesto aika**

3 vuotta.

Hävitä tämä lääke 100 päivän kuluttua pakkauksen avaamisesta.

### **6.4 Säilytys**

Säilytä alle 30°C. Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

#### **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)**

Suurtiheyspolyeteenistä (HDPE) valmistettu purkki, jossa on lapsiturvallinen, kajoamisen paljastava polypropeenikierrekorkki ja jonka sisälle on lisätty kuivausainesäiliö. Pakkauskoko on 100 kovaa kapselia.

#### **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet**

Ei erityisvaatimuksia.

#### **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

AOP Orphan Pharmaceuticals AG  
Wilhelminenstraße 91/II f  
1160 Wien  
Itävalta

#### **8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

34842

#### **9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

31.05.2018

#### **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

19.05.2021

# PRODUKTRESUMÉ

## 1. LÄKEMEDELETS NAMN

Anagrelide AOP 0,5 mg hårda kapslar.

## 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje kapsel innehåller anagrelidhydrokloridmonohydrat motsvarande 0,5 mg anagrelid.

### Hjälpämne med känd effekt

Varje kapsel innehåller 94 mg laktosmonohydrat.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

## 3. LÄKEMEDELSFORM

Hård kapsel.

Blåa hårda kapslar av storlek 4 med måtten  $14,3 \pm 0,3$  mm fyllda med ett vitt pulver.

## 4. KLINISKA UPPGIFTER

### 4.1 Terapeutiska indikationer

Anagrelide AOP är avsett för att minska förhöjda trombocytantal och tillhörande kliniska symtom hos högriskpatienter med essentiell trombocytemi.

En högriskpatient med essentiell trombocytemi definieras som en patient med minst en av följande egenskaper:

- Ålder  $\geq 60$  år
- Trombocytantal  $\geq 1\,000 \times 10^9/l$
- Ökning av antalet trombocyter  $\geq 300 \times 10^9/l$  inom 3 månader
- Allvarliga trombohemorragiska eller ischemiska symtom i anamnesen
- Vaskulära riskfaktorer

### 4.2 Dosering och administreringsätt

#### Dosering

Behandling med Anagrelide AOP ska inledas av läkare med erfarenhet av att hantera essentiell trombocytemi.

Dosen fastställs individuellt för varje patient och måste kontrolleras av läkaren.

Rekommenderad startdos av Anagrelide AOP är 0,5 till 1,0 mg per dag. Startdosen ska behållas i minst en vecka. Efter en vecka kan dosen titreras på individuell basis till den lägsta effektiva dosen som erfordras för att hålla trombocytantalet under  $600 \times 10^9/l$  erhålls. I idealfallet ligger antalet mellan  $150 \times 10^9/l$  och  $400 \times 10^9/l$ .

En ökning av dygnsdosen får inte överstiga 0,5 mg per vecka och den maximala engångsdosen ska inte överskrida 2,5 mg. Dosen får inte överstiga 5 mg per dag.

Om den totala dygnsdosen är högre än 0,5 mg per dag ska Anagrelide AOP ges två gånger dagligen (BID) (var 12:e timme) eller tre gånger dagligen (TID) (var 8:e timme).

Effekten av behandling med Anagrelide AOP ska kontrolleras regelbundet (se avsnitt 4.4). I början av behandlingen ska antalet trombocyter mätas varje vecka tills individuellt optimalt behandlingssvar erhållits (normalisering av antalet trombocyter eller en sänkning till  $<600 \times 10^9/l$ ). Därefter ska trombocytantalet kontrolleras med regelbundna mellanrum enligt läkarens gottfinnande.

Vanligtvis observeras en sänkning av trombocyttallet inom 14 till 21 dagar efter att behandlingen har inletts. Hos de flesta patienter observeras och upprätthålls ett adekvat behandlingssvar med en dos på mellan 1 och 3 mg per dag.

Anagrelide AOP är avsett för kontinuerlig användning. Vid utsättning av Anagrelide AOP kommer trombocytantalet att öka inom 4 till 8 dagar och inom 10 till 14 dagar uppnås värden som uppmättes före behandlingsstart.

#### *Äldre*

Åldersspecifika dosändringar är inte nödvändiga vid anagrelidbehandling av äldre patienter.

#### *Nedsatt njurfunktion*

Det finns inga särskilda farmakokinetiska data för denna patientgrupp. De potentiella riskerna och den möjliga nyttan med anagrelidbehandling för patienter med nedsatt njurfunktion ska därför bedömas innan behandlingen inleds (se avsnitt 4.3, 4.4 och 5.1). Behandling med anagrelid hos patienter med gravt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance  $<30$  ml/min) är kontraindicerad (se avsnitt 4.3).

#### *Nedsatt leverfunktion*

Det finns inga särskilda farmakokinetiska data för denna patientgrupp. Levermetabolism utgör dock den huvudsakliga elimineringsvägen och leverfunktionen kan därför förväntas påverka denna process. De potentiella riskerna och den möjliga nyttan med anagrelidbehandling för patienter med lätt nedsatt leverfunktion måste beaktas innan behandlingen inleds (se avsnitt 4.3 och 4.4). Behandling med anagrelid hos patienter med måttligt eller gravt nedsatt leverfunktion är kontraindicerad (se avsnitt 4.3).

#### *Pediatrisk population*

Säkerhet och effekt av anagrelid för barn upp till 18 år har inte fastställts.

Tillgänglig information finns i avsnitt 5.2 men ingen doseringsrekommendation kan fastställas.

#### Administreringssätt

För oral användning. Anagrelide AOP kapslar måste sväljas hela med en liten mängd vätska.

### **4.3 Kontraindikationer**

- Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
- Kardiovaskulär sjukdom av grad 3 med en negativ nytta-riskbedömning eller av grad 4 (kriterier enligt South West Oncology Group).
- Gravt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance  $< 30$  ml/min).
- Måttligt till gravt nedsatt leverfunktion.

### **4.4 Varningar och försiktighet**

#### *Allmänt*

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

Behandling erfordrar noggrann klinisk övervakning av patienten, vilket innefattar fullständigt blodstatus (räkning av hemoglobin, vita blodkroppar och trombocyter), bedömning av leverfunktion

(ALAT och ASAT), njurfunktion (kreatinin och urea i serum) och elektrolyter (kalium, magnesium och kalcium).

#### *Kardiovaskulära effekter*

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 förvärvat QTc-förlängning, läkemedel som kan förlänga QTc-intervallet och hypokalemi.

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

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).

En kardiovaskulär undersökning före behandlingens start, inklusive ett baslinje-EKG och ekokardiografi rekommenderas för alla patienter innan behandlingen med anagrelid inleds. Under behandling bör alla patienter övervakas regelbundet 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 ska kontrolleras regelbundet under behandling.

Anagrelid hämmar cykliskt AMP-PDE III och p.g.a. dess positivt inotropa och kronotropa effekter ska 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.

Hjärtklappning och huvudvärk observerades ofta främst i början av behandlingen (se avsnitt 4.8). Dessa biverkningar kan minskas genom att höja dosen långsamt med en startdos på 0,5 till 1,0 mg per dag och försvinner normalt inom några veckor.

#### *Pulmonell hypertension*

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

#### *Nedsatt leverfunktion* (se avsnitt 4.2 och 4.3)

Hos patienter med nedsatt leverfunktion är frekventa leverfunktionsprover nödvändiga, särskilt i början av behandlingen.

#### *Nedsatt njurfunktion* (se avsnitt 4.2 och 4.3)

Hos patienter med nedsatt njurfunktion är frekventa njurfunktionsprover nödvändiga, särskilt i början av behandlingen.

#### *Anagrelide AOP innehåller laktos*

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

### **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.

Följande läkemedel användes samtidigt med anagrelid: acetylsalicylsyra, acetaminofen, betablockerare, ACE-hämmare, klopidogrel, kumarin, folsyra, amlopidin, karbamazepin, hydroklortiazid, indapamid, furosemid, järn, isosorbidmononitrat, levotyroxin-Na, simvastatin, tiklopidin, ranitidin, hydroxiurea, allopurinol och digoxin.

Med undantag för acetylsalicylsyra (ökad blödningsrisk) observerades inga signifikanta interaktioner.

#### *Effekter av andra aktiva substanser på anagrelid*

- Anagrelid metaboliseras främst av CYP1A2. CYP1A2 hämmas av flera läkemedel, däribland fluvoxamin, enoxacin och omeprazol och sådana läkemedel skulle i teorin ha en negativ påverkan på clearance för anagrelid.
- Interaktionsstudier *in vivo* på människa har visat att digoxin och warfarin inte påverkar anagrelids farmakokinetiska egenskaper.
- Försiktighet ska iakttas när anagrelid används till patienter som samtidigt använder läkemedel som kan ge förlängt QTc-intervall och hypokalemi.

#### *Effekter av anagrelid på andra aktiva substanser*

- Anagrelid uppvisar en något begränsad hämmande verkan gentemot CYP1A2 vilket kan visa utgöra en möjlighet till interaktion med andra samadministrerade läkemedel med samma clearance-mekanism, t.ex. teofyllin.
- Anagrelid hämmar PDE III. Effekterna av läkemedel med likartade egenskaper, såsom inotroperna milrinon, enoximon, amrinon, olprinon och cilostazol kan förstärkas av anagrelid.
- Interaktionsstudier *in vitro* på humant helblod har visat att de aggregationshämmande effekterna av acetylsalicylsyra gav en additiv, men inte synergistisk ökning i närvaro av anagrelid. Vid de doser som rekommenderas för användning i behandlingen av essentiell trombocytomi, kan anagrelid förstärka effekterna av andra läkemedel som hämmar eller modifierar trombocytfunktionen, t.ex. acetylsalicylsyra. Vid samtidig administrering av anagrelid i upprepad dos och acetylsalicylsyra kan de trombocyttaggregationshämmande effekterna för varje läkemedel förstärkas jämfört med administrering av enbart acetylsalicylsyra. 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 innan behandling inleds, särskilt för patienter med en högriskprofil för blödning.
- 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. Grapefruktjuice har visat sig hämma CYP1A2 och kan därför även reducera clearance för anagrelid.

## **4.6 Fertilitet, graviditet och amning**

### Graviditet

Det saknas adekvata data från användningen av anagrelid i gravida kvinnor. Djurstudier har visat reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3). Risken för människa är okänd och användning av anagrelid rekommenderas därför inte 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.

### Fertila kvinnor

Fertila kvinnor skall använda effektivt preventivmedel under behandling med anagrelid.

### Amning

Det är okänt om anagrelid/metaboliter utsöndras i bröstmjölk. 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**

Inga studier avseende effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner har utförts. Vid klinisk utveckling var rapporter om yrsel vanliga. Patienter ska uppmanas att inte köra eller använda maskiner medan de tar Anagrelide AOP om de upplever yrsel.

#### **4.8 Biverkningar**

De vanligaste biverkningarna av anagrelid, vilka mestadels var lindriga och avtog under behandlingens gång, var: huvudvärk, hjärtklappning, ödem, illamående och diarré. Dessa biverkningar kan förväntas mot bakgrund av anagrelids farmakologi (hämning av fosfodiesteras III; se avsnitt 5.1). Genom att höja dosen långsamt med en startdos på 0,5 till 1,0 mg per dag kan dessa effekter minskas.

Följande biverkningar klassificeras enligt organsystem och enligt frekvens:

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)

##### ***Blod och lymfsystemet***

Vanliga: anemi, ekkymos  
Mindre vanliga: trombocytopeni, blödning, hematom

##### ***Metabolism och nutrition***

Vanliga: ödem  
Mindre vanliga: viktökning

##### ***Centrala och perifera nervsystemet***

Mycket vanliga: huvudvärk  
Vanliga: yrsel, parestesi, insomni  
Mindre vanliga: depression, nervositet, muntorrhet, migrän, hypestesi

##### ***Ögon***

Mindre vanliga: synstörningar, konjunktivit

##### ***Öron och balansorgan***

Mindre vanliga: tinnitus

##### ***Hjärtat***

Vanliga: hjärtklappning, takykardi, hypertension  
Mindre vanliga: hjärtinsufficiens, kongestiv hjärtsvikt, arytm, supraventrikulär takykardi, kammartakykardi, synkope  
Sällsynta: förmaksflimmer, angina pectoris, hjärtinfarkt, ortostatisk hypotension, Prinzmetals angina  
Ingen känd frekvens: torsade de pointes

### ***Andningsvägar, bröstorg och mediastinum***

Vanliga:	näsblödning
Mindre vanliga:	pulmonell hypertension, dyspné, luftvägsinfektion
Sällsynta:	pleurautgjutning, pneumoni, astma
Ingen känd frekvens:	lungfibros

### ***Magtarmkanalen***

Vanliga:	illamående, diarré, dyspepsi
Mindre vanliga:	kräkningar, flatulens, förstoppning, buksmärta
Sällsynta:	gastrit, aptitlöshet

### ***Hud och subkutan vävnad***

Vanliga:	eksem
Mindre vanliga:	alopeci, pruritus
Sällsynta:	hudutslag

### ***Muskuloskeletala systemet och bindväv***

Vanliga:	ryggvärk
Mindre vanliga:	myalgi, artralgi

### ***Njurar och urinvägar***

Mindre vanliga:	njurinsufficiens, urinvägsinfektion
Sällsynta:	nocturi
Ingen känd frekvens:	tubulointerstiell nefrit

### ***Lever och gallvägar***

Sällsynta:	förhöjda leverenzymvärden
------------	---------------------------

### ***Allmänna symtom och/eller symtom vid administrerings-stället***

Vanliga:	trötthet
Mindre vanliga:	smärta, svaghet
Sällsynta:	influenسالiknande symtom, frossa, sjukdomskänsla

Följande biverkningar av anagrelid rapporteras i litteraturen:

Pancytopeni, vätskeretention, viktnedgång, förvirring, amnesi, somnolens, koordinationsrubblning, dysartri, diplopi, hjärtförstoring, kardiomyopati, hjärtsäcksutgjutning, kärlutvidgning, pleurautgjutning, pulmonell hypertension, lunginfiltrat, allergisk alveolit, anorexi, pankreatit, gastrointestinal blödning, gastrointestinal sjukdom, kolit, blödande tandkött, torr hud, förhöjt kreatinin i serum, bröstsmärta, feber, asteni, impotens.

### **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 (se detaljer nedan).

webbplats: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

## **4.9 Överdoser**

I doser som överstiger doseringsrekommendationer orsakar anagrelid blodtrycksfall, vilket kan orsaka såväl hypotoni som takykardi. En engångsdos på 5 mg anagrelid kan leda till blodtrycksfall vanligtvis åtföljt av yrsel.



Ett fåtal fall om överdosering har rapporterats med anagrelid. Rapporterade symtom omfattar sinustakykardi och kräkning. Symtom förbättrades med konservativ behandling.

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. Vid behov ska dosen sänkas eller behandlingen avbrytas tills antalet trombocyter återgår normala värden.

## 5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

### 5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Övriga cytostatiska/cytotoxiska medel, ATC-kod: L01XX35

#### Verkningsmekanism

Anagrelid orsakar en dosberoende och selektiv ökning av antalet trombocyter hos människa; den specifika verkningsmekanismen är ännu ej helt klarlagd.

Anagrelid är en kraftig hämmare av cykliskt AMP-fosfodiesteras III.

*In vitro*-studier av human megakaryocytopoes har visat att den hämmande verkan på trombocytbildningen orsakas av att mognaden av megakaryocyter fördröjs och av att deras storlek och ploidi reduceras. Benmärgsbiopsier från behandlade patienter har givit belägg för liknande effekter *in vivo*.

#### Farmakodynamisk effekt

##### *Effekter på hjärtfrekvens och QTc-intervall*

Effekten av två dosnivåer av anagrelid (engångsdoser om 0,5 mg och 2,5 mg) på hjärtfrekvensen och QTc-intervallet 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 sågs för båda doserna under perioder med ökande hjärtfrekvens och den maximala ändringen i medel-QTcF (Fridericia-korrigerad) var +5,0 msek som uppkom efter 2 timmar för 0,5 mg och +10,0 msek som uppkom efter 1 timme för 2,5 mg.

Vid terapeutiska doser orsakar anagrelid inga signifikanta ändringar i parametrar för vita blodkroppar och koagulation men kan orsaka smärre förändringar för röda blodkroppar.

Vid höga, icke-terapeutiska doser hämmar anagrelid c-AMP-fosfodiesteraser samt ADP- och kollageninducerad trombocyttaggregation.

### 5.2 Farmakokinetiska egenskaper

#### Absorption

Efter oral administrering till människa absorberas cirka 75 % av anagrelid i magtarmkanalen. Hos friska frivilliga var tid till maximal plasmakoncentration ( $T_{max}$ ) cirka 1,38 timmar; elimineringsstiden var också cirka 1,38 timmar.

I en farmakokinetisk studie uppvisade Anagrelide AOP ett fördröjt  $T_{max}$  samt ett reducerat  $C_{max}$  och AUC jämfört med andra läkemedel innehållande anagrelid. Det fördröjda upptaget av den aktiva

substansen i Anagrelid AOP - trots samma aktivitet - kan vara orsaken till de olika biverkningsprofilerna.

Absorption av anagrelid i magtarmkanalen fördröjs av samtidigt intag. Den maximala plasmakoncentrationen kan fördröjas med upp till 2 timmar. Detta faktum har ingen signifikant effekt på biotillgänglighet eller klinisk aktivitet.

#### Distribution

Anagrelid har en hög distributionsvolym (12 l/kg). Både distributionen till olika kompartment och proteinbindningsgraden är okända.

#### Metabolism

Anagrelid metaboliseras i omfattande grad, främst av CYP1A2 i levern och bildar då 3-hydroxianagrelid vilket i sin tur metaboliseras till 2-amino-5,6-diklor-3,4-dihydrokinazolin. 3-hydroxianagrelid liksom anagrelid påverkar megakaryopoies och uppvisar en ännu starkare effekt vad gäller fosfodiesteras III-hämning.

#### Eliminering

Efter administrering av C<sup>14</sup>-märkt anagrelid utsöndras 75 % av radioaktivitet inom 6 dagar via urinen, 10 % via avföringen.

På grund av den korta halveringstiden bör långtidsanvändning inte ge upphov till ansamling av anagrelid. Detta antagande får stöd av kliniska data: vid utsättning av behandling återhämtar sig trombocytantalet till nivåer konstaterade före behandling inom 4 till 8 dagar.

#### Äldre

Farmakokinetiska data från patienter med myeloproliferativ sjukdom behandlade med anagrelid i 4 veckor analyserades. Plasmakoncentrationer var jämförbara hos patienter < 65 år (n = 16) och ≥ 65 år (n = 18).

#### Pediatrik population

Farmakokinetiska data från fastande barn och ungdomar (i åldern 7-16 år) med essentiell trombocytemi indikerar att dosnormaliserad exponering, C<sub>max</sub> och AUC för anagrelid var högre hos barn/ungdomar jämfört med hos vuxna. Dessutom sågs en trend till högre dosnormaliserad exponering för den aktiva metaboliten.

### **5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter**

#### Allmäntoxicitet

Efter upprepad oral administrering av anagrelid hos hundar observerades subendokardiell blödning och fokal myokardnekros vid 1 mg/kg/dag (12 till 16 gånger den maximala terapeutiska dosen) eller högre hos hanar och tikar, där hanar var känsligare. Nivån för ingen observerad effekt (NOEL, *no observed effect level*) 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 upp till 240 mg/kg/dag (>1 000 gånger en dos på 2 mg/dag, baserat på kroppsyta) inte hade 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 anagrelid i dosen 2 mg/dag och metaboliterna BCH24426 respektive RL603.

##### *Studier av embryofetal utveckling*

Maternellt toxiska doser av anagrelid till råttor och kaniner förknippades med ökad fosterresorption och fosterdödlighet.

I en studie av pre- och postnatal utveckling hos honråttor gav anagrelid i orala doser på  $\geq 10$  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  $\geq 60$  mg/kg förlängde förlossningstiden och mortaliteten hos moder respektive 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 anagrelids genotoxiska potential identifierade inte några mutagena eller klastogena effekter.

I en tvåårig undersökning av karcinogen effekt på råttor iaktogs icke-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 ( $\geq 3$  mg/kg/dag) och hos honor som fått 10 mg/kg/dag och mer. Den lägsta dosen för hanar (3 mg/kg/dag) motsvarar 37 gånger human 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, povidon K30, krospovidon typ A, mikrokristallin cellulosa (E460), magnesiumstearat (E470b)

#### *Kapselns hölje*

Titandioxid (E171), indigokarmin (E132), gelatin, vatten

### **6.2 Inkompatibiliteter**

Ej relevant.

### **6.3 Hållbarhet**

3 år.

Detta läkemedel ska användas inom 100 dagar efter första öppnande.

### **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Förvaras vid högst 30°C.

Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

### **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

Burk av högdesitetspolyten (HDPE) med ett barnskyddande, säkerhetsförseglat skruvlock i polypropen med torkmedel. Förpackningsstorlek: 100 hårda kapslar.

## **6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering**

Inga särskilda anvisningar.

## **7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

AOP Orphan Pharmaceuticals AG  
Wilhelminenstraße 91/II f  
1160 Wien  
Österrike

## **8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

34842

## **9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

31.05.2018

## **10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

19.05.2021