

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Anagrelid Avansor 0,5 mg kapseli, kova.

## 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

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

Apuaine(et), joiden vaikutus tunnetaan:

Yksi kova kapseli sisältää laktoosimonohydraattia (28,0 mg) ja laktoosia (32,9 mg) (ks. kohta 4.4).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

## 3. LÄÄKEMUOTO

Kapseli, kova.

Kova kapseli (koko 4, 14.3 x 5.3 mm), jossa läpinäkymätön valkoinen ylä- ja alaosa. Kapselit sisältävät valkoista tai luonnonvalkoista jauhetta.

## 4. KLIINISET TIEDOT

### 4.1 Käyttöaiheet

Anagrelid Avansor 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 >  $1000 \times 10^9 / l$  tai
- aiempi trombohemorraaginen tapahtuma.

### 4.2 Annostus ja antotapa

Lääkärillä, joka aloittaa hoidon Anagrelid Avansorilla, tulee olla kokemusta essentiaalisen trombosytemian hoidosta.

#### Annostus

Anagrelidin suositeltu aloitusannos on 1 mg/vrk, mikä tulisi antaa suun kautta kahteen annokseen 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 (ks. kohta 4.9). Kliinisen kehitystyön yhteydessä on käytetty annoksia, jotka olivat 10 mg/vrk.

Anagrelidi-hoidon 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. Trombosyyttitaso aleneminen havaitaan tyypillisesti 14–21 päivän kuluttua hoidon aloittamisesta ja useimmilla potilailla riittävä hoitovaste havaitaan ja ylläpidetään annoksella, joka on 1–3 mg/vrk (ks. lisätietoja kliinisistä vaikutuksista kohdasta 5.1).

#### *Iäkkäät potilaat*

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

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

#### *Munuaisten vajaatoiminta*

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

#### *Maksan vajaatoiminta*

Tästä potilasväestöstä saatavilla olevat farmakokineettiset tiedot ovat rajalliset. Metaboloituminen maksan kautta on kuitenkin anagrelidin pääasiallinen poistumisreitti ja siksi maksan toiminnan voidaan olettaa vaikuttavan tähän. Sen vuoksi on suositeltavaa, ettei anagrelidihoitoa anneta potilaille, joilla on kohtalainen tai vaikea maksan vajaatoiminta. Anagrelidi-hoidon mahdolliset vaarat 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. Annostuksesta lapsilla ja nuorilla on hyvin rajoitetusti kokemuksia. Anagrelidia tulee käyttää varoen tällä potilasryhmällä. Koska erityiset pediatriisille potilaille tarkoitetut ohjeet puuttuvat, WHO:n aikuisten essentiellia trombosytoosia koskevien diagnostisten kriteerien katsotaan olevan asianmukaisia pediatriisille potilaille. Essentiellin trombosytoosin diagnostisia ohjeita on noudatettava huolellisesti, ja diagnoosi on tarkistettava määräajoin uudelleen epäselvien tapausten kohdalla. Tällöin tavoitteena on oltava perinnöllisen ja sekundaarisen trombosytoosin erottaminen toisistaan. Se saattaa edellyttää geneettistä analyysia ja luuydinbiopsiaa.

Suuren riskin omaaville pediatriisille potilaille harkitaan tavallisesti sytoreduktiivista hoitoa.

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

Trombosyyttitaso tavoitteet määrittää hoitava lääkäri yksilökohtaisesti kunkin potilaan kohdalla.

Hoidon lopettamista on harkittava pediatristen potilaiden kohdalla, joilla tyydyttävää hoitovastetta ei ole saatu noin 3 kuukauden kuluttua.

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

### Antotapa

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

### **4.3 Vasta-aiheet**

Yliherkkyys anagrelidille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Potilaat, joilla on kohtalainen tai vaikea maksan vajaatoiminta.

Potilaat, joilla on kohtalainen vaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinin puhdistuma < 50 ml/min).

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

#### Maksan vajaatoiminta

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

#### Munuaisten vajaatoiminta

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

#### Tarkkailu

Hoito vaatii potilaan tarkkaa kliinistä seuranta, 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.

#### Trombosyytit

Trombosyyttimäärä kohoaa 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.

#### Sydän ja verisuonet

Vakavia sydämeen ja verisuoniin kohdistuvia haittavaikutuksia on raportoitu, mukaan lukien, kääntyvien kärkien takykardia (torsade de pointes), kammiotakykardia, kardiomyopatia, kardiomegalia ja kongesttiivinen 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 vaikuttavan metaboliitin, 3-hydroksianagrelidin, maksimipitoisuus plasmassa ( $C_{max}$ ) saattaa olla korkeampi, esim. maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla tai käytettäessä anagrelidia samanaikaisesti CYP1A2-estäjien kanssa (ks. kohta 4.5).

QTc-ajan vaikutuksen huolellinen tarkkailu on suotavaa.

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

Anagrelidi on syklisten AMP fosfodiesteri III:n estäjä ja sen positiivisten inotrooppisten ja kronotrooppisten vaikutusten takia anagrelidia on käytettävä varoen kaikenikäisille potilaille, joilla tiedetään tai epäillään olevan

sydänsairaus. Lisäksi potilailla, joilla ei epäillä sydänsairautta ja joilla hoitoa edeltävien kardiovaskulaaristen tutkimusten tulokset olivat normaalit, on esiintynyt vakavia kardiovaskulaarisia haittavaikutuksia.

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

#### Keuhkoverenpainetauti

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

#### Pediatriset potilaat

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

Kuten aikuisväestön kohdalla, täydellinen 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 terveystarkastus, oleellisten sairauden merkkien arviointi ja luuydinbiopsia.

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

#### Kliinisesti merkittävät yhteisvaikutukset

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

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

#### *Apuaineet*

Anagrelid Avansor sisältää laktoosia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, täydellinen laktaasiinpuutos tai glukoosi-galaktoosi imeytymishäiriö, ei tule käyttää tätä lääkettä.

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol (23 mg) natriumia per 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 vähän.

#### 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 anagrelidille altistusta lisäämällä anagrelidin ensisijaisen aktiivisen metaboliitin pitoisuutta. Tämän vaikutusta anagrelidin turvallisuus- ja tehoprofiiliin ei ole varmistettu. Kliinistä ja biologista seuranta suositellaan siksi potilaille, jotka ottavat samanaikaisesti CYP1A2:n indusoijia. Tarvittaessa anagrelidin annosta voidaan säätää.

### Anagrelidin vaikutukset muihin vaikuttaviin aineisiin

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

### Ruoka-aineiden yhteisvaikutukset

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

### Pediatriset potilaat

Yhteisvaikutuksia on tutkittu vain aikuisille tehdyissä tutkimuksissa.

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

### Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi

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

### Raskaus

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

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

### Imetys

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

### Hedelmällisyys

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

#### 4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

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

#### 4.8 Haittavaikutukset

##### Turvallisuusprofiilin yhteenveto

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

Myöhemmässä tutkimuksessa turvallisuutta arvioitiin 3660 potilaalla, joiden keskimääräinen anagrelidi-annos oli noin 2 mg/vrk. Tässä tutkimuksessa 34 potilasta sai anagrelidia 5 vuoden ajan.

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

##### *Haittavaikutusten luettelo*

Kliinisistä tutkimuksista, markkinoille tulon jälkeisistä turvallisuustutkimuksista ja oma-aloitteisista ilmoituksista saadut haittavaikutukset on esitetty alla olevassa taulukossa. Ne on lueteltu elinjärjestelmän mukaan seuraavasti: Hyvin yleinen ( $\geq 1/10$ ), Yleinen ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), Melko harvinainen ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ), Harvinainen ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ); Hyvin harvinainen ( $< 1/10\ 000$ ), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin). Haittavaikutukset on kussakin esiintyvyyssuokassa esitetty haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

<i>MedDRA Elinjärjestelmäluokka</i>	<i>Haittavaikutusten esiintyvyys</i>				
	<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 ravitsemus</i>		Nesteen kerääntyminen	Turvotus Painonlasku	Painonnousu	
<i>Hermosto</i>	Pään-särky	Huimaus	Masennus Amnesia Sekavuus Unettomuus Parestesia Hypestesia Hermostuneisuus Suun kuivuus	Migreeni Dysartria Uneliaisuus Koordinaatiohäiriöt	
<i>Silmät</i>				Diplopia Näköhäiriöt	
<i>Kuulo ja tasapainoelin</i>				Tinnitus	

<i>Sydän</i>		Takykardia Palpitaatio	Ventrikulaarinen takykardia Kongestiivinen sydämen vajaatoiminta Eteisvärinä Supraventriku-laarinen takykardia Rytmihäiriöt Hypertensio Pyörtyminen	Sydäninfarkti Kardiomyopatia Kardiomegalia Perikardium-effuusio Angina pectoris Posturaalinen hypotensio Vasodilataatio Prinzmetalini angiina	Kääntyvien kärkien takykardia (torsade de pointes)
<i>Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina</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 kudokset</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 Yövirtsaus	Tubulointerstitiaalinen munuaistulehdus
<i>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</i>		Väsymys	Rintakipu Kuume Vilunväreet Huonovointisuus Heikkous	Vilustumisen kaltaiset oireet Kipu Voimattomuus	
<i>Tutkimukset</i>				Kohonnut veren kreatiniini	

#### Pediatriiset potilaat

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

### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

www-sivusto: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)  
Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea  
Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri  
PL 55  
FI-00034 Fimea

## **4.9 Yliannostus**

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

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

Anagrelidille ei ole osoitettu spesifistä 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.

## **5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET**

### **5.1 Farmakodynamiikka**

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Muut antineoplastiset aineet, ATC-koodi: L01XX35.

#### Vaikutusmekanismi

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

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

Anagrelidi on syklisen AMP fosfodiesteri III:n estäjä.

#### Kliininen teho ja turvallisuus

Anagrelidin turvallisuutta ja tehoa trombosyyttien määrää alentavana aineena on arvioitu neljässä avoimessa kontrolloimattomassa kliinisessä tutkimuksessa (tutkimusnumerot 700-012, 700-014, 700-999 ja 13970-301), joihin osallistui yli 4000 potilasta, joilla oli myeloproliferatiivisia neoplasmoja (MPN). Essentiaalista trombosyttemiaa 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 4 viikon ajan. Tutkimuksissa 700-012, 700-014, 700-999 ja 13970-301 täydelliseen vasteeseen vaadittu aika oli 4–12 viikkoa. Kliinistä hyötyä trombohemorragisten tapahtumien suhteen ei ole osoitettu vakuuttavasti.



### *Vaikutukset sydämen lyöntitiheyteen ja QTc-aikaan*

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

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

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

### 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 5 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 7 lapsella ja 9 nuorella, joiden hoito kesti 3 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 Farmakokinetiikka**

### Imeytyminen

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

### Biotransformaatio

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

### 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 trombosytemiaa osoittaa, että anagrelidin annostukseen normalisoitu altistuminen,  $C_{\max}$  ja AUC, olivat yleensä suurempia lapsilla/nuorilla kuin aikuisilla. Lisäksi havaittiin trendi, jonka mukaan annostukseen normalisoitu altistuminen aktiiviselle metaboliitille oli suurempaa.

### Iäkkäät potilaat

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

## **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

### Toistetun annoksen toksisuus

Annettaessa toistuvia annoksia anagrelidia suun kautta koirille subendokardiaalista verenvuotoa ja paikallisia sydänlihaskuolioita havaittiin uroksilla ja naarailta 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 alkioiden 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*

Emoilte toksiset anagrelidi-annokset rotilla ja kaneilla liitettiin lisääntyneeseen alkioresorptioon ja sikiökuolleisuuteen.

Naarasrotilla tehdyssä pre- ja postnataalista kehitystä koskevassa tutkimuksessa suun kautta annetut  $\geq 10$  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  $\geq 60$  mg/kg:n annoksina pidensi synnytysaikoja ja lisäsi sikiöiden kuolemia. NOEL-annoksella (30 mg/kg/vrk) anagrelidin ja sen BCH24426- ja RL603-metaboliittien AUC-arvot olivat 425 kertaa, 31 kertaa ja 13 kertaa suuremmat kuin AUC-arvo ihmisillä, jotka saavat anagrelidia 2 mg/vrk suun kautta.

### Mutageeninen ja karsinogeeninen potentiaali

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

Rotilla tehdyssä kaksivuotisessa karsinogeenisyystutkimuksessa havaittiin ei-neoplastisia ja neoplastisia sekä liialliseen farmakologiseen vaikutukseen liittyviä tai niistä johtuvia löydöksiä. Muun muassa lisämunaisten feokromosytoomat lisääntyivät verrattuna vertailuryhmän koiraisiin kaikilla annoksilla ( $\geq 3$  mg/kg/vrk) sekä naaraisiin, jotka saivat vähintään 10 mg/kg/vrk. Alhaisin koiraille annettu annos (3 mg/kg/vrk) vastaa 37-

kertaisesti AUC-altistusta ihmisellä, jonka annostuksena on 1 mg kahdesti päivässä. Kohdun epigeneettiset adenokarsinoomat saattavat liittyä CYP1-perheen entsyymi-induktioon. Niitä havaittiin naarailla, 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 (K29/32)  
Laktoosi  
Mikrokiteinen selluloosa  
Magnesiumstearaatti

#### *Kapselikuori*

Liivate  
Titaanidioksidi (E171)

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen

### **6.3 Kesto aika**

3 vuotta

### **6.4 Säilytys**

Säilytä alle 30° C.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle ja kosteudelle.

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

Suuritiheysisestä polyetyleenistä (HDPE) valmistetut purkit, joissa on turvasuljin ja jotka sisältävät kuivausaineen ja 42 tai 100 kapselia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

### **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle**

Ei erityisvaatimuksia.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

Avansor Pharma Oy  
Tekniikantie 14  
02150 Espoo

**8. MYYNTILUVAN NUMERO**

34737

**9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä:

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä:

**10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

30.9.2020