

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Anagrelid Stada 0,5 mg tvrdé tobolky

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tvrdá tobolka obsahuje anagrelidum 0,5 mg (jako anagrelidi hydrochloridum monohydricum).

Pomocné látky se známým účinkem:

Jedna tvrdá tobolka obsahuje monohydrát laktózy (28 mg) a laktózu (32,9 mg).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1

3. LÉKOVÁ FORMA

Tvrdá tobolka.

Tvrdá tobolka (velikost 4 o rozměrech 14,3 x 5,3 mm) s neprůhledným bílým tělem a víčkem tobolky. Tobolka je naplněna bílým až téměř bílým práškem.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Anagrelid je indikován ke snížení zvýšeného počtu trombocytů u rizikových pacientů s esenciální trombocytemií (ET), u nichž došlo k intoleranci stávající léčby, nebo tato léčba nesnížila zvýšený počet trombocytů na přijatelnou úroveň.

Rizikový pacient

Rizikový pacient s esenciální trombocytemií je definován jako pacient, který splňuje jedno nebo několik z následujících kritérií:

- věk nad 60 let nebo
- počet trombocytů $> 1000 \times 10^9/l$ nebo
- anamnéza trombohemoragických příhod.

4.2 Dávkování a způsob podání

Léčbu anagrelidem má zahájit pouze lékař, který má zkušenosti s léčbou esenciální trombocytemie.

Dávkování

Doporučená počáteční dávka anagrelidu je 1 mg/den, která má být podávána perorálně ve dvou samostatných dávkách (0,5 mg/dávka).

Počáteční dávka má být zachována alespoň po dobu jednoho týdne. Po uplynutí jednoho týdne lze dávku individuálně titrovat, aby bylo dosaženo nejnižší účinné dávky, která zajistí snížení a/nebo zachování počtu trombocytů pod hodnotou $600 \times 10^9/l$, ideálně pak v rozmezí $150 \times 10^9/l$ až $400 \times 10^9/l$. Dávka se nesmí v rozmezí jednoho týdne navýšit o více než 0,5 mg/den; doporučená maximální

jednotlivá dávka by neměla přesáhnout 2,5 mg (viz bod 4.9). V průběhu klinického vývoje byly používány dávky 10 mg/den.

Účinky léčby anagrelidem je nutno pravidelně monitorovat (viz bod 4.4). Pokud je počáteční dávka větší než 1 mg/den, je třeba zjišťovat počet trombocytů v prvním týdnu léčby jednou za dva dny a poté minimálně jednou týdně, dokud není dosaženo stabilní udržovací dávky. Do 14 až 21 dnů od zahájení léčby dochází zpravidla ke snížení počtu trombocytů; u většiny pacientů nastává adekvátní odpověď na léčbu při dávkách 1 až 3 mg/den a na této úrovni je i zachována (další informace o klinických účincích viz bod 5.1).

Starší pacienti

Zjištěné farmakokinetické rozdíly mezi staršími pacienty a mladými pacienty s esenciální trombocytemií (viz bod 5.2) neopravňují k užívání různého počátečního režimu nebo různého stupně titrace dávky za účelem dosažení režimu léčby anagrelidem upravené na míru jednotlivým pacientům.

V průběhu klinického vývoje bylo přibližně 50 % pacientů léčených anagrelidem ve věku nad 60 let a nebylo u nich zapotřebí dávku nijak speciálně upravovat. Jak se však předpokládalo, u této věkové skupiny se vyskytovaly závažné nežádoucí účinky (především kardiální) v dvojnásobné míře.

Porucha funkce ledvin

U této populace pacientů existují omezené farmakokinetické údaje. Před zahájením léčby anagrelidem u pacientů s poruchou funkce ledvin mají být nejdříve vyhodnoceny potenciální přínosy a rizika (viz bod 4.3).

Porucha funkce jater

U této populace pacientů existují omezené farmakokinetické údaje. Metabolismus jater ovšem představuje hlavní cestu clearance anagrelidu a funkce jater by tedy mohla tento proces ovlivnit. Proto se nedoporučuje léčit anagrelidem pacienty se středně těžkou nebo těžkou poruchou funkce jater. Před zahájením léčby anagrelidem u pacientů s mírnou poruchou funkce jater mají být nejdříve vyhodnoceny potenciální přínosy a rizika (viz body 4.3 a 4.4).

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost anagrelidu u dětí nebyly dosud stanoveny. Zkušenosti s podáváním u dětí a dospívajících jsou velmi omezené; anagrelid má být u této skupiny pacientů podáván s opatrností. Vzhledem k nedostatku specifických pokynů pro pediatrické pacienty se zvažuje, že by pro pediatrickou populaci mohla mít význam kritéria WHO pro diagnostiku esenciální trombocytemie (ET) u dospělých. Pokyny k diagnostice esenciální trombocytemie mají být pečlivě dodržovány a v případě nejistoty má být diagnóza pravidelně přezkoumána, zejména je nutná snaha o odlišení od hereditární nebo sekundární trombocytózy, což může zahrnovat genetickou analýzu a biopsii kostní dřeně.

U vysoce rizikových pediatrických pacientů se obvykle zvažuje cytoredukční terapie.

Léčba anagrelidem má být zahájena pouze v případě, že se u pacienta objeví známky progresu onemocnění, nebo pokud má pacient trombózu. Pokud se léčba zahájí, je nutné pravidelně sledovat přínosy a rizika léčby anagrelidem a pravidelně hodnotit potřebu pokračující léčby.

Cílové hodnoty týkající se trombocytů přiřazuje ošetřující lékař každému pacientovi zvlášť.

O ukončení léčby se má uvažovat u pediatrických pacientů, kteří přibližně po 3 měsících nereagují uspokojivě na léčbu (viz bod 4.4).

V současnosti dostupné údaje jsou popsány v bodech 4.4, 4.8, 5.1 a 5.2, ale na jejich základě nelze učinit žádná doporučení ohledně dávkování.

Způsob podání

Perorální podání. Tobolky je nutné polykat vcelku. Nedrťte ani nerozpouštějte obsah v tekutině.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na anagrelid nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

Pacienti se středně těžkou nebo těžkou poruchou funkce jater.

Pacienti se středně těžkou nebo těžkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu < 50 ml/min).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Porucha funkce jater

Před zahájením léčby anagrelidem u pacientů s mírnou poruchou funkce jater mají být nejdříve vyhodnoceny potenciální přínosy a rizika. Nedoporučuje se aplikace u pacientů se zvýšenou hladinou aminotransferáz (nad pětinasobek horní hranice normální hodnoty) (viz body 4.2 a 4.3).

Porucha funkce ledvin

Před zahájením léčby anagrelidem u pacientů s poruchou funkce ledvin mají být nejdříve vyhodnoceny potenciální přínosy a rizika (viz body 4.2 a 4.3).

Riziko trombózy

Je třeba se vyhnout náhlému ukončení léčby, neboť v takovém případě hrozí riziko prudkého zvýšení počtu trombocytů, které by mohlo vést k potenciálně smrtelným trombotickým komplikacím, jako je např. mozkový infarkt. Pacienti mají být poučeni o tom, jak rozpoznat časné příznaky a symptomy naznačující trombotické komplikace, jako je mozkový infarkt. V případě výskytu těchto symptomů mají pacienti vyhledat lékařskou pomoc.

Ukončení léčby

V případě přerušení podávání přípravku nebo vysazení léčby je zvýšení (rebound) v počtu trombocytů variabilní, ale počet trombocytů se začne během čtyř dnů od ukončení léčby anagrelidem zvyšovat a do 10 až 14 dnů se vrátí k úrovni před léčbou, s možností opětovného překročení vstupních hodnot. Z toho důvodu má být počet trombocytů pravidelně sledován (viz bod 4.2).

Monitorování

Pacient musí být v průběhu léčby pod pečlivým dohledem klinického pracovníka; v rámci tohoto dohledu je třeba zajistit úplné vyšetření krevního obrazu (hemoglobin a počty leukocytů a trombocytů), posouzení funkce jater (ALT a AST), ledvin (sérový kreatinin a urea) a stanovení elektrolytů (draslík, hořčík a vápník).

Kardiovaskulární systém

Byly hlášeny závažné kardiovaskulární nežádoucí účinky včetně případů torsade de pointes, ventrikulární tachykardie, kardiomyopatie, kardiomegalie a městnavého srdečního selhání (viz bod 4.8).

Je třeba postupovat s opatrností při použití anagrelidu u pacientů se známými rizikovými faktory pro prodloužení intervalu QT, jako je kongenitální syndrom dlouhého intervalu QT, získané prodloužení intervalu QTc v anamnéze, léčivé přípravky, které mohou prodloužit interval QTc a hypokalemie.

Také je třeba postupovat opatrně u populací, které mohou mít vyšší maximální koncentraci (C_{max}) anagrelidu nebo jeho aktivního metabolitu 3-hydroxyanagrelidu v plazmě, např. při zhoršené funkci jater nebo při použití s inhibitory CYP1A2 (viz bod 4.5).

Doporučuje se pečlivé sledování účinku na interval QTc.

Před zahájením terapie anagrelidem se u všech pacientů doporučuje vyšetření kardiovaskulárního systému včetně vstupního EKG a echokardiografie. U všech pacientů mají být během léčby pravidelně sledovány možné účinky (např. pomocí EKG nebo echokardiografie), které mohou vyžadovat další kardiovaskulární vyšetření. Před podáním anagrelidu musí být upravena hypokalemie nebo hypomagnesemie a v průběhu terapie je vhodné pravidelně sledovat hladinu draslíku a hořčíku.

Anagrelid je inhibitor cyklické AMP fosfodiesterázy (cAMP) III a vzhledem k jeho pozitivně inotropnímu a chronotropnímu účinku má být anagrelid podáván s opatrností pacientům všech věkových skupin, kteří trpí srdečním onemocněním nebo u nich existuje podezření na srdeční onemocnění. Kromě toho se závažné kardiovaskulární nežádoucí účinky vyskytovaly i u pacientů bez podezření na srdeční onemocnění, jejichž výsledky kardiovaskulárních vyšetření před léčbou byly normální.

Anagrelid by se měl podávat pouze tehdy, pokud potenciální přínosy léčby převažují nad potenciálními riziky.

Plicní hypertenze

U pacientů léčených anagrelidem byly hlášeny případy plicní hypertenze. Před zahájením léčby anagrelidem a v jejím průběhu mají být pacienti vyšetřeni z hlediska známek a příznaků základního kardiopulmonálního onemocnění.

Pediatrická populace

Data o užívání anagrelidu u pediatrických pacientů jsou velmi omezená a anagrelid má být u této skupiny pacientů užíván s opatrností (viz body 4.2, 4.8, 5.1 a 5.2).

Stejně jako u dospělé populace mají být před zahájením léčby a pravidelně v jejím průběhu prováděna vyšetření kompletního krevního obrazu a funkční hodnocení srdce, jater a ledvin. Onemocnění může progredovat do myelofibrózy nebo AML. Přestože míra takové progresy není známa, trvá u dětí nemoc déle, a proto může v porovnání s dospělými existovat zvýšené riziko maligní transformace. U dětí má být pravidelně sledována progresy onemocnění podle standardních klinických postupů, např. fyzikálním vyšetřením, zhodnocením významných markerů onemocnění a biopsií kostní dřeně.

Jakékoli abnormality mají být ihned vyhodnoceny a mají být přijata vhodná opatření, která mohou také zahrnovat snížení dávky, přerušení nebo ukončení léčby.

Klinicky významné interakce

Anagrelid je inhibitor cyklické AMP fosfodiesterázy (cAMP) III (PDE III). Souběžné užívání s jinými inhibitory PDE III, jako je milrinon, amrinon, enoximon, olprinon a cilostazol, se nedoporučuje.

Souběžné užívání anagrelidu a kyseliny acetylsalicylové je spojováno se závažnými hemoragickými příhodami (viz bod 4.5).

Pomocné látky

Anagrelid Stada obsahuje laktózu. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktózy, úplným nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukózy a galaktózy nemají tento přípravek užívat.

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné tvrdé tobolce, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Byly provedeny omezené studie farmakokinetiky a/nebo farmakodynamiky zkoumající možné interakce mezi anagrelidem a jinými léčivými přípravky.

Účinky jiných léčivých látek na anagrelid

- Studie interakcí *in vivo* u člověka prokázaly, že digoxin a warfarin neovlivňují farmakokinetické vlastnosti anagrelidu.

Inhibitory CYP1A2

- Anagrelid je primárně metabolizován CYP1A2. Je známo, že CYP1A2 je inhibován několika léčivými přípravky, včetně fluvoxaminu a enoxacinu, přičemž takovéto léčivé přípravky mohou teoreticky nepříznivě ovlivnit clearance anagrelidu.

Induktory CYP1A2

- Induktory CYP1A2 (např. omeprazol) mohou snižovat expozici anagrelidu (viz bod 5.2). Dopad na profily bezpečnosti a účinnosti anagrelidu nebyl zjišťován. Z toho důvodu se u pacientů užívajících souběžně induktory CYP1A2 doporučuje klinické a biologické sledování. Pokud je to potřebné, lze upravit dávku anagrelidu.

Účinky anagrelidu na jiné léčivé látky

- Anagrelid vykazuje omezenou inhibiční aktivitu vůči CYP1A2, což může představovat teoretický potenciál pro interakci s ostatními souběžně podávanými léčivými přípravky, které sdílí tentýž mechanismus clearance, např. theofylin.
- Anagrelid je inhibitorem PDE III. Účinky léčivých přípravků podobných vlastností, jako jsou inotropní látky milrinon, enoximon, amrinon, olprinon a cilostazol, mohou být vlivem anagrelidu zvýrazněny.
- Studie interakce *in vivo* u člověka prokázaly, že anagrelid neovlivňuje farmakokinetické vlastnosti digoxinu a warfarinu.
- V dávkách doporučených k léčbě esenciální trombocytemie může anagrelid potencovat účinky jiných léčivých přípravků, které inhibují či modifikují činnost trombocytů, např. kyseliny acetylsalicylové.
- V klinické studii interakcí u zdravých subjektů bylo prokázáno, že souběžné opakované podávání 1 mg anagrelidu jedenkrát denně a 75 mg kyseliny acetylsalicylové jedenkrát denně může zvýšit antiagregační účinek obou léčivých látek na krevní destičky v porovnání s podáním kyseliny acetylsalicylové samotné. U některých pacientů s esenciální trombocytemií léčených souběžně kyselinou acetylsalicylovou a anagrelidem došlo k závažné hemoragii. Z toho důvodu mají být před zahájením léčby zhodnocena možná rizika současného podávání anagrelidu a kyseliny acetylsalicylové, a to zejména u pacientů s vysokým rizikovým profilem pro krvácení.
- Anagrelid může u některých pacientů vyvolat intestinální poruchy a snižovat absorpci perorálních hormonálních antikoncepčních přípravků.

Interakce s jídlem

- Vlivem jídla dochází k opožděné absorpci anagrelidu, nikoliv však k výrazné změně celkového účinku na organismus.
- Účinky potravy na biologickou dostupnost nejsou pro použití anagrelidu považovány za klinicky významné.

Pediatrická populace

Studie interakcí byly provedeny pouze u dospělých.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Ženy ve fertilním věku

Ženy ve fertilním věku musí během léčby anagrelidem používat vhodnou antikoncepci.

Těhotenství

Adekvátní údaje o podávání anagrelidu těhotným ženám nejsou k dispozici. Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu (viz bod 5.3). Potenciální riziko pro člověka není známo. Proto se podávání anagrelidu v těhotenství nedoporučuje.

Pokud bude anagrelid užíván v těhotenství, nebo pokud pacientka během léčby tímto léčivým přípravkem otěhotní, má být seznámena s potenciálním rizikem pro plod.

Kojení

Není známo, zda se anagrelid/metabolity vylučují do lidského mateřského mléka. Dostupné údaje u zvířat prokázaly vylučování anagrelidu/metabolitů do mléka. Riziko pro kojeného novorozence/dítě nelze vyloučit. Kojení má být během léčby anagrelidem přerušeno.

Fertilita

Nejsou dostupné žádné údaje týkající se účinku anagrelidu na fertilitu u lidí. U samců potkanů nebyl prokázán žádný vliv anagrelidu na fertilitu ani reprodukční schopnost. U samic potkanů narušoval anagrelid proces uhnízdění vajíčka při použití dávek přesahujících terapeutické rozmezí (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

V klinickém vývoji byly často hlášeny závratě. Doporučuje se, aby pacienti neřídili ani neobsluhovali stroje, pokud se u nich po užití anagrelidu vyskytnou závratě.

4.8 Nežádoucí účinky

Shrnutí bezpečnostního profilu

Bezpečnost anagrelidu byla zkoumána ve 4 otevřených klinických studiích. Ve třech studiích bylo do zkoumání bezpečnosti zahrnuto 942 pacientů, kterým byl podáván anagrelid v průměrné dávce 2 mg/den. V rámci těchto studií dostávalo 22 pacientů anagrelid po dobu až čtyř let.

Do pozdější studie bezpečnosti bylo zahrnuto 3660 pacientů, kterým byl podáván anagrelid v průměrné dávce 2 mg/den. V rámci této studie dostávalo 34 pacientů anagrelid po dobu až pěti let.

Mezi nejčastěji hlášené nežádoucí účinky související s anagrelidem patřily bolesti hlavy, které se vyskytovaly přibližně u 14 %, palpitace, které se vyskytovaly přibližně u 9 %, zadržování tekutin a nauzea – v obou případech s přibližně 6% výskytem a průměrně s 5% výskytem. Tyto nežádoucí účinky byly na základě farmakologie anagrelidu předpokládány (inhibice PDE III). Postupná titrace dávek může tyto účinky zmírnit (viz bod 4.2).

Tabulkový přehled nežádoucích účinků

Nežádoucí účinky vycházející z klinických studií, ze studií bezpečnosti po uvedení přípravku na trh a ze spontánních hlášení jsou uvedeny v tabulce níže. V rámci systémů orgánových tříd jsou seřazeny do následujících kategorií: velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); méně časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$); vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1000$); velmi vzácné ($< 1/10\,000$), není známo (z dostupných údajů nelze určit). V každé skupině četností jsou nežádoucí účinky uvedeny v pořadí podle klesající závažnosti.

Třída orgánových systémů MedDRA	Frekvence nežádoucích účinků				
	<i>Velmi časté</i>	<i>Časté</i>	<i>Méně časté</i>	<i>Vzácné</i>	<i>Není známo</i>
Poruchy krve a lymfatického systému		Anémie	Pancytopenie Trombocytopenie Hemoragie Ekchymóza		
Poruchy metabolismu a výživy		Retence tekutin	Edémy Pokles tělesné hmotnosti	Zvýšení tělesné hmotnosti	
Poruchy nervového systému	Bolest hlavy	Závrať	Deprese Amnézie Zmatenost Nespavost Parestázie Hypestézie Nervozita Sucho v ústech	Migréna Dysartrie Somnolence Abnormální koordinace	Mozkový infarkt*
Poruchy oka				Diplopie Abnormality vidění	
Poruchy ucha a labyrintu				Tinnitus	
Srdeční poruchy		Tachykardie Palpitace	Ventrikulární tachykardie	Infarkt myokardu	Torsade de pointes

			Městnavé srdeční selhání Fibrilace síní Supra-ventrikulární tachykardie Arytmie Hypertenze Synkopa	Kardiomyopatie Kardiomegalie Perikardiální výpotek Angina pectoris Posturální hypotenze Vasodilatace Prinzmetalova angina	
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy			Plicní hypertenze Pneumonie Pleurální výpotek Dušnost Epistaxe	Plicní infiltráty	Intersticiální plicní onemocnění včetně pneumonitidy a alergické alveolitidy
Gastrointestinální poruchy		Průjem Zvracení Bolest břicha Nauzea Flatulence	Gastrointestinální krvácení Pankreatitida Anorexie Dyspepsie Zácpa Poruchy gastrointestinálního traktu	Kolitida Gastritida Krvácení z dásní	
Poruchy jater a žlučových cest			Zvýšení koncentrace jaterních enzymů		Hepatitida
Poruchy kůže a podkožní tkáň		Vyrážka	Alopecie Svědění Odlišné zbarvení kůže	Suchá kůže	
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň			Artralgie Myalgie Bolest zad		
Poruchy ledvin a močových cest			Impotence	Selhání ledvin Nokturie	Tubulo-intersticiální nefritida
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace		Únava	Bolest na hrudi Horečka Zimnice Malátnost Slabost	Onemocnění podobné chřipce Bolest Astenie	
Vyšetření				Zvýšená hladina kreatininu v krvi	

* Mozkový infarkt (viz bod 4.4 Riziko trombózy)

Pediatrická populace

Celkem 48 pacientům ve věku 6 až 17 let (19 dětem a 29 dospívajícím) byl podáván anagrelid po dobu až 6,5 roku buď v klinických studiích, nebo jako součást registru pacientů (viz bod 5.1).

Většina pozorovaných nežádoucích účinků je uvedena v souhrnu údajů o přípravku. Údaje o bezpečnosti jsou však omezené a neumožňují provést významné srovnání dospělých a pediatrických pacientů (viz bod 4.4).

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv
Šrobárova 48
100 41 Praha 10
Webové stránky: <http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek>

4.9 Předávkování

Po uvedení přípravku na trh byly zaznamenány případy úmyslného předávkování anagrelidem. Mezi příznaky patří sinusová tachykardie a zvracení. Symptomy odezněly po zavedení konzervativní léčby.

Bylo prokázáno, že anagrelid podávaný ve vyšších dávkách, než je doporučeno, snižuje krevní tlak a v některých případech vyvolává hypotenzi. Jedna 5mg dávka anagrelidu může vést k poklesu krevního tlaku, obvykle doprovázenému závratěmi.

Specifické antidotum nebylo identifikováno. V případě předávkování je nutný bezprostřední klinický dohled nad pacientem, a to včetně sledování počtu trombocytů pro případ možného výskytu trombocytopenie. Dávku je třeba vhodně pozastavit nebo snížit, dokud se počet trombocytů nevrátí do normálního rozmezí (viz bod 4.4).

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Jiná cytostatika, ATC kód: L01XX35.

Přesný mechanismus, kterým anagrelid snižuje počet trombocytů v krvi, není znám. Ve studii s buněčnými kulturami anagrelid potlačoval expresi transkripčních faktorů včetně GATA-1 a FOG-1 potřebných pro megakaryocytopoézu, což v konečném důsledku vedlo ke snížené produkci trombocytů.

In vitro studie tvorby megakaryocytů u člověka stanovily, že inhibiční působení anagrelidu na tvorbu trombocytů u člověka je dáno zpomalením zrání megakaryocytů a zmenšováním jejich velikosti a ploidie. Na vzorcích biopsie kostní dřeně léčených pacientů byly pozorovány doklady podobného působení *in vivo*.

Anagrelid je inhibitor fosfodiesterázy (cAMP) III.

Klinická účinnost a bezpečnost

Bezpečnost a účinnost anagrelidu jakožto látky snižující počet trombocytů byly hodnoceny ve čtyřech otevřených klinických studiích bez kontrolních skupin (čísla studií 700-012, 700-014, 700-999 a 13970-301) zahrnujících více než 4000 pacientů s myeloproliferativními neoplazmi (MPN). U pacientů s esenciální trombocytemií byla kompletní odpověď definována jako snížení počtu trombocytů na $\leq 600 \times 10^9/l$ nebo $\geq 50\%$ snížení výchozí hodnoty a zachování tohoto sníženého stavu po dobu alespoň čtyř týdnů. Ve studiích 700-012, 700-014, 700-999 a ve studii 13970-301 se doba do kompletní odpovědi pohybovala od čtyř do dvanácti týdnů. Klinický přínos s ohledem na trombohemoragické příhody nebyl přesvědčivě prokázán.

Účinky na tepovou frekvenci a interval QTc

Účinek dvou dávkových hladin anagrelidu (jednotlivá dávka 0,5 mg a 2,5 mg) na tepovou frekvenci a interval QTc byl hodnocen ve dvojité zaslepené, randomizované, placebem a léčivou látkou kontrolované, zkřížené studii u zdravých dospělých mužů a žen.

Během prvních 12 hodin bylo pozorováno zvýšení tepové frekvence, které bylo závislé na dávce. Maximální zvýšení se objevilo přibližně v době maximální koncentrace. Maximální změna průměrné tepové frekvence se objevila za 2 hodiny po podání a byla +7,8 tepů za minutu při dávce 0,5 mg a +29,1 tepů za minutu při dávce 2,5 mg.

Přechodné zvýšení průměrného intervalu QTc bylo pozorováno u obou dávek v průběhu období zvyšující se tepové frekvence. Maximální změna průměrného intervalu QTcF (korekce podle Fridericii) +5,0 ms se objevila za 2 hodiny při dávce 0,5 mg a maximální změna průměrného intervalu QTcF +10,0 ms se objevila za 1 hodinu při dávce 2,5 mg.

Pediatrická populace

V otevřené klinické studii s 8 dětmi a 10 dospívajícími (zahrnující pacienty, kteří nikdy nebyli léčeni anagrelidem, nebo kterým byl před studií podáván anagrelid po dobu až 5 let) byl medián hladiny trombocytů sniženy na kontrolované hladiny po 12 týdnech léčby. Průměrná denní dávka byla spíše vyšší u dospívajících.

Ve studii pediatrického registru se medián počtu trombocytů od diagnózy snížil a zůstal zachován až po dobu 18 měsíců u 14 pediatrických pacientů s ET (4 děti, 10 dospívajících) léčených anagrelidem. V otevřených studiích, které byly provedeny dříve, bylo snížení mediánu počtu trombocytů pozorováno u 7 dětí a 9 dospívajících léčených po dobu 3 měsíců až 6,5 roku.

Průměrná celková denní dávka anagrelidu napříč všemi studiemi u pediatrických pacientů s ET byla vysoce variabilní, ale údaje celkově naznačují, že u dospívajících by bylo možné použít podobné počáteční a udržovací dávky jako u dospělých a že pro děti starší než 6 let by byla vhodnější nižší počáteční dávka 0,5 mg/den (viz body 4.2, 4.4, 4.8, 5.2). U všech pediatrických pacientů je nutná pečlivá titrace denní dávky specifické pro pacienta.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Po perorálním podání anagrelidu se u člověka absorbuje minimálně 70 % z gastrointestinálního traktu. U subjektů, kterým byl přípravek podáván nalačno, se nejvyšší hladina v plazmě dostavuje přibližně po 1 hodině od podání. Farmakokinetické údaje získané od zdravých jedinců potvrdily, že potravou se snižuje $C_{\max}$ anagrelidu o 14 %, ale AUC se zvyšuje o 20 %. Potrava taktéž snížila $C_{\max}$ účinného metabolitu, 3-hydroxyanagrelidu, o 29 %, přestože na AUC neměla žádný vliv.

Biotransformace

Anagrelid je primárně metabolizován CYP1A2 za tvorby 3-hydroxyanagrelidu, který je dále metabolizován CYP1A2 na neúčinný metabolit, 2-amino-5, 6-dichloro-3, 4-dihydrochinazolin.

Vliv omeprazolu, induktoru CYP1A2, na farmakokinetiku anagrelidu byl hodnocen u 20 zdravých dospělých subjektů po opakovaném podávání dávky 40 mg jedenkrát denně. Výsledky ukázaly, že za přítomnosti omeprazolu se snížila $AUC_{(0-\infty)}$ anagrelidu o 27 %, $AUC_{(0-t)}$ o 26 % a $C_{\max}$ o 36 %. Odpovídající hodnoty 3-hydroxyanagrelidu, metabolitu anagrelidu, se snížily o 13 %, 14 % resp. 18 %.

Eliminace

Plazmatický poločas anagrelidu je krátký, přibližně 1,3 hodiny a jak se předpokládalo na základě poločasu, neexistují důkazy o kumulaci anagrelidu v plazmě. Méně než 1 % je vyloučeno močí jako anagrelid. Průměrná koncentrace 2-amino-5, 6-dichloro-3, 4-dihydrochinazolinu v moči je přibližně 18 – 35 % podané dávky.

Tyto výsledky neprokazují autoindukci clearance anagrelidu.

Linearita

Proporčnost dávky se projevuje v dávkovém rozmezí 0,5 mg až 2 mg.

Pediatrická populace

Farmakokinetické údaje pocházející od dětí a dospívajících exponovaných na lačno (věkové rozmezí 7 až 16 let) s esenciální trombocytemií ukazují, že normalizovaná expozice z hlediska dávky, $C_{\max}$ a AUC anagrelidu byly v porovnání s dospělými u dětí/dospívajících spíše vyšší. Rovněž existoval trend k vyšší expozici aktivnímu metabolitu při normalizované dávce.

Starší pacienti

Farmakokinetické údaje pocházející od starších pacientů na lačno (věkové rozmezí 65 až 75 let) s esenciální trombocytemií v porovnání s dospělými pacienty (věkové rozmezí 22 až 50 let) na lačno ukazují, že $C_{\max}$ a AUC anagrelidu byly vyšší o 36 %, respektive o 61 % u starších pacientů, zatímco $C_{\max}$ a AUC aktivního metabolitu 3-hydroxyanagrelidu byly nižší o 42 %, respektive 37 % u starších pacientů. Tyto rozdíly byly pravděpodobně způsobeny nižším metabolismem anagrelidu na 3-hydroxyanagrelid při prvním průchodu játry u starších pacientů.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Toxicita opakovaných dávek

Po opakovaném perorálním podávání anagrelidu v dávkách 1 mg/kg/den a vyšších bylo u psů pozorováno krvácení v subendokardiální oblasti a fokální nekróza myokardu u samců i samic, přičemž samci byli k těmto účinkům senzitivnější. Hladina bez pozorovaného účinku (NOEL - no observed effect level) u samců psů (0,3 mg/kg/den) odpovídá 0,1násobku, 0,1násobku, resp. 1,6násobku hodnot AUC u člověka pro anagrelid v dávce 2 mg/den, resp. pro příslušné metabolity BCH24426 a RL603.

Reprodukční toxicita

Fertilita

Bylo zjištěno, že u samců potkanů nemá anagrelid při perorálních dávkách až do dávky 240 mg/kg/den (> 1000násobek dávky 2 mg/den, určené na základě plochy povrchu těla) žádný vliv na fertilitu a reprodukční schopnosti. U samic potkana bylo při dávce 30 mg/kg/den pozorováno zvýšení počtu preimplantačních a postimplantačních ztrát a snížení průměrného počtu živých embryí. Hodnoty NOEL (10 mg/kg/den) pro tento účinek byly 143krát, 12krát, resp. 11krát vyšší než hodnoty AUC u člověka po podání dávky anagrelidu 2 mg/den, resp. pro metabolity BCH24426 a RL603.

Studie embryofetálního vývoje

Dávky anagrelidu, které byly u potkanů a králíků toxické pro matku, souvisely se zvýšenou resorpcí embryí a mortalitou plodů.

Ve studii prenatalního a postnatalního vývoje u samic potkanů byl při perorálních dávkách anagrelidu ≥ 10 mg/kg zjištěn jiný než nežádoucí účinek v podobě prodloužené doby gestace. Při dávce odpovídající NOEL (3 mg/kg/den) byly hodnoty AUC pro anagrelid a metabolity BCH24426 a RL603 14krát, 2krát a 2krát (v uvedeném pořadí) vyšší než hodnoty AUC u člověka po podání perorální dávky anagrelidu 2 mg/den.

Anagrelid v dávce ≥ 60 mg/kg prodloužil délku porodů u samic, respektive mortalitu plodů. Při dávce odpovídající NOEL (30 mg/kg/den) byly hodnoty AUC pro anagrelid, resp. metabolity BCH24426 a RL603, 425krát, 31krát, resp. 13krát vyšší než hodnoty AUC u člověka po podání perorální dávky anagrelidu 2 mg/den.

Mutagenní a kancerogenní potenciál

Studie genotoxického potenciálu anagrelidu neprokázaly žádné mutagenní ani klastogenní účinky.

V dvouleté studii kancerogenního účinku u potkanů byly pozorovány non-neoplastické a neoplastické nálezy, které souvisely s nadměrným farmakologickým účinkem, nebo byly takovému účinku přisuzovány. Patří k nim zvýšený výskyt nadledvinových feochromocytomů ve srovnání s kontrolou u samců při všech dávkách (≥ 3 mg/kg/den) a u samic, kterým bylo podáváno 10 mg/kg/den a více. Nejnižší dávka u samců (3 mg/kg/den) odpovídá 37násobku expozice podle AUC u člověka po podání dávky 1 mg dvakrát denně. Děložní adenokarcinomy epigenetického původu by mohly souviset s enzymatickou indukcí skupiny CYP1. Byly pozorovány u samic, kterým bylo podáváno 30 mg/kg/den, což odpovídá 572násobku expozice podle AUC u člověka po podání dávky 1 mg dvakrát denně.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Obsah tobolky

Monohydrát laktosy

Sodná sůl kroskarmelosy

Povidon (K29/32)

Laktosa

Mikrokrystalická celulóza

Magnesium-stearát

Tobolka

Želatina

Oxid titaničitý (E171)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě do 30 °C.

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem a vlhkostí.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Lahvičky z vysokohustotního polyetylenu (HDPE) s dětským bezpečnostním polypropylenovým (PP) uzávěrem a vysoušedlem. Jedna lahvička obsahuje 42 nebo 100 tvrdých tobolek.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Žádné zvláštní požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

STADA Arzneimittel AG

Stadastrasse 2 – 18

61118 Bad Vilbel

Německo

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

16/958/16-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 22. 11. 2017

10. DATUM REVIZE TEXTU

19. 9. 2022