

1. LEGEMIDLETS NAVN

Anagrelide Sandoz 0,5 mg harde kapsler

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver kapsel inneholder 0,5 mg anagrelid (som hydroklorid monohydrat).

Hjelpestoff med kjent effekt:

Hver kapsel inneholder 84,6 mg laktose (som monohydrat og vannfri).

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Kapsel, hard

Hvite, harde gelatinkapsler størrelse n^o4 (14,4 mm) inneholdende hvitt til off-white fint pulver.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Anagrelide Sandoz er indisert til reduksjon av forhøyede blodplatetall hos risikopasienter med essensiell trombocytomi (ET) som er intolerante overfor nåværende behandling, eller som ikke har oppnådd reduksjon i blodplatetall til et akseptabelt nivå i løpet av nåværende behandling.

Risikopasient

En risikopasient med essensiell trombocytomi oppfyller ett eller flere av følgende kriterier:

- > 60 år gammel eller
- blodplatetall på $> 1000 \times 10^9/l$ eller
- tidligere trombohemoragiske hendelser.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Behandling med Anagrelide Sandoz skal startes opp av en kliniker med erfaring i behandling av essensiell trombocytomi.

Dosering

Den anbefalte startdosen av anagrelid er 1 mg/dag, fordelt på to doser (0,5 mg/dose).

Startdosen skal opprettholdes i minst én uke. Etter én uke kan dosen titreres, på individuelt grunnlag, for å oppnå laveste effektive dose som er nødvendig for å redusere og/eller opprettholde et blodplatenivå under $600 \times 10^9/l$ og ideelt på nivåer mellom $150 \times 10^9/l$ og $400 \times 10^9/l$. Doseøkningen må ikke overgå mer enn 0,5 mg/dag i en

enkelt uke, og anbefalt maksimal enkeltdose må ikke overgå 2,5 mg (se pkt. 4.9). Doser på 10 mg/dag har vært brukt i klinisk utvikling.

Virkingen av anagrelidbehandlingen skal måles regelmessig (se pkt 4.4). Hvis startdosen er > 1 mg/dag må blodplattetelling utføres annenhver dag i den første behandlingsuken, og deretter minst én gang i uken til man når en stabil vedlikeholdsdose. Et fall i blodplatenivået ses typisk innen 14 til 21 dager etter at behandlingen innledes, og hos de fleste pasienter ses og vedlikeholdes en tilstrekkelig terapeutisk respons ved en dose på 1 til 3 mg/dag (for ytterlige opplysninger om kliniske effekter, se pkt 5.1).

Eldre

De observerte farmakokinetiske forskjellene mellom eldre og unge pasienter med essensiell trombocytomi (se pkt. 5.2), nødvendiggjør ikke bruk av en annen startbehandling eller et annet dosetitreringstrinn for å oppnå en optimal anagrelidbehandling for hver enkelt pasient.

I den kliniske utviklingen var imidlertid ca. 50 % av pasientene som ble behandlet med anagrelid over 60 år gamle, og det var ikke nødvendig med noen aldersspesifikk doseendring hos disse pasientene. Som forventet hadde imidlertid pasientene i denne aldersgruppen dobbel så stor forekomst av alvorlige bivirkninger (hovedsakelig kardiale).

Nedsatt nyrefunksjon

Det foreligger begrensede farmakokinetiske data for denne pasientgruppen. Potensielle risikoer og fordeler med anagrelidbehandling av en pasient med nedsatt nyrefunksjon må vurderes før behandlingen startes (se pkt. 4.3).

Nedsatt leverfunksjon

Det foreligger begrensede farmakokinetiske data for denne pasientgruppen. Hepatisk metabolisme representerer imidlertid hovedveien for clearance av anagrelid, og leverfunksjon kan derfor forventes ha innflytelse på denne prosessen. Det anbefales derfor at pasienter med moderat eller alvorlig nedsatt leverfunksjon ikke behandles med anagrelid. Potensiell risiko og fordeler med anagrelidbehandling hos pasienter med lett nedsatt leverfunksjon må vurderes før behandlingen startes (se pkt. 4.3 og 4.4).

Pediatrisk populasjon

Sikkerhet og effekt av anagrelid hos barn har ikke blitt fastslått. Det er svært begrenset erfaring hos barn og ungdom, og anagrelid bør derfor brukes med forsiktighet i denne pasientgruppen. I fravær av spesifikke pediatriske retningslinjer, anses WHO's diagnostiske kriterier for diagnostisering av essensiell trombocytomi hos voksne å være av relevans for den pediatriske populasjonen. Diagnostiske retningslinjer for essensiell trombocytomi skal følges nøye og diagnosen revurderes regelmessig i tilfeller med usikkerhet, og det skal tilstrebes å skille essensiell trombocytomi fra arvet eller sekundær trombocytose, noe som kan omfatte genetisk analyse og beinmargsbiopsi.

Cytoreduktiv terapi vurderes vanligvis hos pediatriske høyrisikopasienter.

Anagrelidbehandling skal kun innledes når pasienten har tegn på sykdomsprogresjon eller har trombose. Dersom behandling innledes, skal nytte og risiko ved behandling med anagrelid overvåkes og behov for fortsatt behandling vurderes regelmessig.

Mål for blodplatenivå settes på individuell basis for hver pasient av behandlende lege.

Seponering av behandlingen bør vurderes hos pediatriske pasienter som ikke har tilfredsstillende behandlingsrespons etter ca. 3 måneder (se pkt 4.4).

For tiden tilgjengelige data er beskrevet i pkt. 4.4, 4.8, 5.1 og 5.2, men ingen doseringsanbefalinger kan gis.

Administrasjonsmåte

Til oral bruk. Kapslene skal svelges hele. Ikke knus eller bland ut innholdet i kapselen med væske.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

Pasienter med moderat eller alvorlig nedsatt leverfunksjon.

Pasienter med moderat eller alvorlig nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance < 50 ml/min).

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Nedsatt leverfunksjon

Potensiell risiko og fordeler med anagrelidbehandling av en pasient med lett nedsatt leverfunksjon må vurderes før behandlingen påbegynnes. Anagrelid anbefales ikke til pasienter med forhøyede transaminaser (> 5 ganger øvre normalgrense) (se pkt. 4.2 og 4.3).

Nedsatt nyrefunksjon

Potensiell risiko og fordeler med anagrelidbehandling av en pasient med nedsatt nyrefunksjon må vurderes før behandlingen påbegynnes (se pkt. 4.2 og 4.3).

Risiko for trombose

Brå seponering av behandlingen bør unngås på grunn av risikoen for plutselig økning i antall blodplater, som kan føre til potensielt fatale trombotiske komplikasjoner, som hjerneinfarkt. Pasienter bør informeres om hvordan de gjenkjenner tidlige tegn og symptomer som tyder på trombotiske komplikasjoner, slik som hjerneinfarkt, og hvis symptomer oppstår, bør de søke medisinsk hjelp.

Behandlingsavbrudd

I tilfelle behandlingen seponeres eller avbrytes, kan blodplatetallet gå tilbake til varierende nivåer, men blodplatetallet øker innen 4 dager etter seponering av behandling med anagrelid, og går tilbake til nivåene før behandling innen 10 til 14 dager, muligens til over baselineverdiene. Blodplater bør derfor overvåkes hyppig (se pkt. 4.2).

Oppfølging

Behandlingen krever nøye oppfølging av pasienten, og skal omfatte full blodstatus (hemoglobin og hvite blodlegemer og blodplatenivå), leverfunksjons- (ALAT og ASAT) og nyrefunksjonstester (serumkreatinin og urea) samt overvåking av elektrolytter (kalium, magnesium og kalsium).

Kardiovaskulært

Alvorlige kardiovaskulære bivirkninger, inkludert tilfeller av torsade de pointes, ventrikkeltakykardi, kardiomyopati, kardiomegali og kongestiv hjertesvikt er rapportert (se pkt. 4.8).

Det skal utvises forsiktighet ved bruk av anagrelid hos pasienter med kjente risikofaktorer for forlengelse av QT-tiden, som medfødt lang QT-tid syndrom, kjent anamnese med ervervet QTc-forlengelse, legemidler som kan forlenge QTc-tiden og hypokalemi.

Det skal også utvises forsiktighet hos populasjoner som kan ha høyere maksimal plasmakonsentrasjon (C_{max}) av anagrelid eller den aktive metabolitten, 3-hydroksyanagrelid, f.eks. ved nedsatt leverfunksjon eller bruk sammen med CYP1A2-hemmere (se pkt. 4.5).

Det anbefales tett oppfølging med hensyn til påvirkning av QTc-tiden.

Det anbefales en kardiovaskulær undersøkelse før behandlingsstart, inkludert EKG og ekkokardiografi, hos alle pasienter før oppstart av behandling med anagrelid. Alle pasienter må under behandlingen overvåkes regelmessig (f.eks. EKG eller ekkokardiografi) for tegn på kardiovaskulære effekter som kan kreve videre kardiovaskulære undersøkelser og utredninger. Hypokalemi eller hypomagnesemi må korrigeres før anagrelid gis og skal overvåkes regelmessig under behandling.

Anagrelid er en syklisk AMP fosfodiesterase III-hemmer, og pga. den positive inotrope og kronotrope effekten må anagrelid brukes med forsiktighet hos pasienter i alle aldre med kjent eller mistenkt hjertesykdom. I tillegg har alvorlige kardiovaskulære bivirkninger også forekommet hos pasienter uten mistenkt hjertesykdom, med normale funn ved kardiovaskulære undersøkelser før behandling.

Anagrelid skal kun brukes dersom mulige fordeler ved behandling overgår mulige risikoer.

Pulmonal hypertensjon

Tilfeller av pulmonal hypertensjon er rapportert hos pasienter behandlet med anagrelid. Pasienter bør evalueres for tegn og symptomer på underliggende kardiopulmonal sykdom før oppstart av og under behandling med anagrelid.

Pediatrik populasjon

Det er svært begrenset mengde data på bruk av anagrelid i den pediatrike populasjonen, og anagrelid må brukes med forsiktighet til denne pasientgruppen (se pkt. 4.2, 4.8, 5.1 og 5.2).

Som hos den voksne populasjonen skal det tas full blodstatus og vurdering av hjerte-, lever- og nyrefunksjon før behandling og regelmessig under behandling. Det kan oppstå sykdomsprogresjon til myelofibrose eller AML. Selv om forekomsten av slik progresjon ikke er kjent, har barn et lengre sykdomsforløp og kan derfor ha økt risiko for malign transformasjon, sammenlignet med voksne. Barn bør overvåkes regelmessig for sykdomsprogresjon i henhold til standard klinisk praksis, som klinisk undersøkelse, vurdering av relevante sykdomsmarkører og beinmargsbiopsi.

Unormale funn skal utredes umiddelbart og relevante tiltak iverksettes, noe som også kan omfatte dosereduksjon, pause eller seponering.

Klinisk relevante interaksjoner

Anagrelid er en syklisk AMP fosfodiesterase III (PDE III)-hemmer. Samtidig bruk av anagrelid med andre PDE III-hemmere, f.eks. milrinon, amrinon, enoximon, olprinon og cilostazol anbefales ikke.

Samtidig bruk av anagrelid og acetylsalisylsyre har vært forbundet med store blødningsepisoder (se pkt. 4.5).

Anagrelide Sandoz inneholder laktose. Pasienter med sjeldne arvelige problemer med galaktoseintoleranse, total laktasemangel eller glukose-galaktose malabsorpsjon bør ikke ta dette legemidlet.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Kun begrensede farmakokinetiske og/eller farmakodynamiske studier er utført for å undersøke mulige interaksjoner mellom anagrelid og andre legemidler.

Virkninger av andre virkestoffer på anagrelid

- Interaksjonsstudier *in vivo* hos mennesker har vist at digoksin og warfarin ikke påvirker de farmakokinetiske egenskapene til anagrelid.

CYP1A2-hemmere

- Anagrelid metaboliseres i hovedsak av CYP1A2. Det er kjent at CYP1A2 hemmes av flere legemidler, inkludert fluvoksamin og enoksacin, og slike legemidler kan teoretisk ha en negativ innflytelse på clearance av anagrelid.

CYP1A2-induktorer

- CYP1A2-induktorer (som omeprazol) kan redusere eksponeringen av anagrelid (se pkt. 5.2). Konsekvensene for sikkerhets- og effektprofilen til anagrelid har ikke blitt fastslått. Det anbefales derfor klinisk og biologisk overvåkning av pasienter som samtidig tar CYP1A2-induktorer. Ved behov kan dosen av anagrelid justeres.

Virkninger av anagrelid på andre virkestoffer

- Anagrelid viser noe begrenset hemmende aktivitet mot CYP1A2 og kan teoretisk gi mulighet for interaksjon med andre legemidler som administreres samtidig, og som deler denne clearance-mekanismen, f.eks. teofyllin.
- Anagrelid er en PDE III-hemmer. Virkningen av legemidler med lignende egenskaper, f.eks. inotropene milrinon, enoksimon, amrinon, olprinon og cilostazol kan forsterkes av anagrelid.
- Interaksjonsstudier *in vivo* hos mennesker har vist at anagrelid ikke påvirker de farmakokinetiske egenskapene til digoksin eller warfarin.
- Ved anbefalte doser til bruk i behandlingen av essensiell trombocytomi, kan anagrelid forsterke effekten av andre legemidler som hemmer eller modifierer blodplatefunksjonen f.eks. acetylsalisylsyre.
- En klinisk interaksjonsstudie hos friske pasienter viste at samtidig administrasjon av gjentatt dose anagrelid 1 mg en gang om dagen og acetylsalisylsyre 75 mg en gang om dagen kan øke effekten av hvert virkestoff på anti-trombocyttaggregasjon sammenlignet med administrasjon av acetylsalisylsyre alene. Hos noen pasienter med essensiell trombocytomi som ble behandlet samtidig med acetylsalisylsyre og anagrelid, forekom større hemoragi. Derfor bør potensiell risiko ved samtidig bruk av anagrelid og acetylsalisylsyre, spesielt til pasienter med høy risikoprofil for hemoragi, vurderes før behandlingen starter.
- Anagrelid kan forårsake intestinale forstyrrelser hos enkelte pasienter, og forstyrre absorpsjon av orale prevensjonsmidler.

Interaksjoner med mat

- Mat forsinker absorpsjonen av anagrelid, men endrer ikke systemisk eksponering i betydelig grad.
- Effekten av mat på biotilgjengelighet betraktes ikke som klinisk relevant for bruken av anagrelid.

Pediatrisk populasjon

Interaksjonsstudier har kun blitt utført hos voksne.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Kvinner i fertil alder

Kvinner i fertil alder skal benytte tilstrekkelige prevensjonsmetoder mens de blir behandlet med anagrelid.

Graviditet

Det foreligger ikke tilstrekkelige data på bruk av anagrelid hos gravide kvinner. Dyrestudier har vist reproduksjonstoksiske effekter (se pkt 5.3). Den potensielle risikoen for mennesker er ukjent. Anagrelide Sandoz er derfor ikke anbefalt ved graviditet.

Hvis anagrelid brukes under graviditet, eller dersom pasienten blir gravid mens hun tar legemiddelet, må hun informeres om potensielle farer for fosteret.

Amming

Det er ukjent om anagrelid/metabolitter blir skilt ut i morsmelk hos mennesker. Tilgjengelige data fra dyr har vist utskillelse av anagrelid/metabolitter i melk. En risiko for nyfødte/spedbarn som ammes kan ikke utelukkes. Amming skal opphøre ved behandling med anagrelid.

Fertilitet

Det foreligger ingen data på effekten av anagrelid på fertilitet hos mennesker. Hos hannrotter hadde anagrelid ingen effekt på fertilitet eller reproduksjonsevne. Hos hunnrotter medførte anagrelid, i doser høyere enn terapeutisk område, avbrutt implantasjon (se pkt. 5.3).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

I klinisk utvikling ble svimmelhet rapportert som vanlig. Pasienter som opplever svimmelhet frarådes de å kjøre bil eller bruke maskiner mens de tar anagrelid.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

Sikkerheten til anagrelid har vært undersøkt i 4 åpne kliniske studier. I 3 av studiene ble 942 pasienter, som fikk anagrelid i en gjennomsnittsdose på ca. 2 mg/dag, vurdert med hensyn på sikkerhet. I disse studiene fikk 22 pasienter anagrelid i inntil 4 år.

I en senere studie ble 3660 pasienter som fikk anagrelid i en gjennomsnittsdose på ca. 2 mg/dag vurdert med hensyn på sikkerhet. I denne studien fikk 34 pasienter anagrelid i inntil 5 år.

De vanligst rapporterte bivirkningene forbundet med anagrelid var hodepine som forekom hos ca. 14 %, hjertebank som forekom hos ca 9 %, væskeretensjon og kvalme som begge forekom hos ca. 6 %, og diaré som forekom hos 5 %. Disse legemiddelbivirkningene er forventet, basert på farmakologien til anagrelid (hemming av PDE III). Gradvis dosetitrering kan bidra til å redusere disse bivirkningene (se pkt. 4.2).

Bivirkningstabell Bivirkninger fra kliniske studier, sikkerhetsstudier etter markedsføring og spontanrapportering er presentert i tabellen nedenfor. De er listet opp innenfor organklasser under følgende overskrifter: Svært vanlige ($\geq 1/10$), Vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), Mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), Sjeldne ($\geq 1/10\,000$ til $< 1/1000$), Svært sjeldne ($< 1/10\,000$), Ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data). Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkninger presentert etter synkende alvorlighetsgrad.

MedDRA organklasse- system	Bivirkningsfrekvens				
	<i>Svært vanlige</i>	<i>Vanlige</i>	<i>Mindre vanlige</i>	<i>Sjeldne</i>	<i>Ikke kjent</i>
<i>Sykdommer i blod og</i>		anemi	pancytopeni, trombocytopeni,		

<i>lymfatiske organer</i>			ekkymose, hemoragi		
<i>Stoffskifte- og ernærings-betingede sykdommer</i>		væskeretensjon	ødem, vekttap	vektøkning	
<i>Nevrologiske sykdommer</i>	hodepine	svimmelhet	depresjon, amnesi, forvirring, insomnia, parestesi, hypoestesi, nervøsitet, tørr munn	migrene, dysartri, somnolens, unormal koordinasjon	hjerneslag*
<i>Øyesykdommer</i>				diplopi, unormalt syn	
<i>Sykdommer i øre og labyrint</i>				tinnitus	
<i>Hjertesykdomme</i>		takykardi hjertebank	ventrikulær takykardi, kongestiv hjertesvikt, atrieflimmer, supraventrikulær takykardi, arytmi, hypertensjon, synkope	myokardinfarkt, kardiomyopati, kardiomegali, perikardial effusjon, angina pectoris, postural hypotensjon, vasodilatasjon Prinzmetal-angina	torsade de pointes
<i>Sykdommer i respirasjons-organer, thorax og mediastinum</i>			pneumoni, pleuraeffusjon, dyspné, epistakse, pulmonal hypertensjon	pulmonale infiltrater	interstitiell lungesykdom, inkludert pneumonitt og allergisk alveolitt
<i>Gastro-intestinale sykdommer</i>		diaré, oppkast, abdominale smerter, kvalme, flatulens	gastrointestinal hemoragi, pankreatitt, anoreksi, dyspepsi, forstoppelse, gastrointestinal sykdom	kolitt, gastritt, gingival blødning	
<i>Sykdommer i lever og galleveier</i>			forhøyde leverenzzymer		hepatitt
<i>Hud- og underhuds-sykdommer</i>		utslett	alopesi, pruritus, misfarging av huden	tørr hud	
<i>Sykdommer i</i>			artralgi,		

<i>muskler, bindevev og skjelett</i>			myalgi, rygg smerter		
<i>Sykdommer i nyre og urinveier</i>			impotens	nyresvikt, nokturi	tubulointerstitiell nefritt
<i>Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsst edet</i>		fatigue	brystsmerter, feber, kuldegysninger, utilpasshet, svakhet	influenza- lignende syndrom, smerter, asteni	
<i>Undersøkelser</i>				økt blodkreatinin	

*Hjerneslag (se punkt 4.4 Risiko for trombose)

Pediatrisk populasjon

48 pasienter i alderen 6–17 år (19 barn og 29 ungdommer) har fått anagrelid i inntil 6,5 år i kliniske studier eller som del av en sykdomsobservasjonsstudie (se pkt. 5.1).

De fleste observerte bivirkninger var blant de som er listet opp i preparatomtalen. Sikkerhetsdata er imidlertid begrensede og tillater ikke en relevant sammenligning mellom voksne og pediatriske pasienter (se pkt. 4.4).

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens legemiddelverk: www.legemiddelverket.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Etter markedsføring er det rapportert tilfeller av tilsiktet overdosering med anagrelid. Rapporterte symptomer omfatter sinustakykardi og oppkast. Symptomene forsvant med konservativ behandling.

Ved inntak av høyere doser enn anbefalt har anagrelid vist seg å senke blodtrykket og har i enkelte tilfeller gitt hypotensjon. En enkeltdose med 5 mg anagrelid kan føre til et fall i blodtrykket, vanligvis fulgt av svimmelhet.

Det er ikke identifisert noen spesifikk motgift til anagrelid. I tilfelle overdosering kreves nøye klinisk overvåkning av pasienten. Dette omfatter overvåkning av blodplatenivået for trombocytopeni. Dosen må reduseres eller seponeres etter behov, til blodplatenivået går tilbake til normalt nivå (se pkt 4.4).

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Andre antineoplastiske midler, ATC-kode: L01X X35

Virkningsmekanisme

Den eksakte mekanismen for anagrelids blodplatereduserende virkning er ukjent. I cellekulturstudier hemmet anagrelid ekspresjonen av transkripsjonsfaktorer, inkludert GATA-1 og FOG-1, som er nødvendige for megakaryocytopoese, som igjen medfører redusert blodplateproduksjon.

In vitro studier av human megakaryocytopoese fastslo at anagrelids hemmende virkning på blodplatedannelse hos mennesker skjer via retardasjon av modning av megakaryocytter, og reduserer størrelsen og ploidy til disse. Tegn på lignende virkning *in vivo* ble observert i beinmargsbiopsier fra behandlede pasienter.

Anagrelid er en syklisk AMP fosfodiesterase III-hemmer.

Klinisk effekt og sikkerhet

Sikkerhet og effekt av anagrelid som blodplatereduserende middel har vært evaluert i fire åpne, ikke-kontrollerte kliniske studier (studienumre 700-012, 700-014, 700-999 og 13970-301) som inkluderte over 4000 pasienter med myeloproliferative sykdommer (MPD). Hos pasienter med essensiell trombocytemi ble fullstendig respons definert som reduksjon av blodplatetall til $< 600 \times 10^9/l$ eller en $> 50\%$ reduksjon fra baseline og vedlikehold av reduksjonen i minst 4 uker. I studiene 700-012, 700-014, 700-999 og studie 13970-301 varierte tiden til fullstendig respons fra 4 til 12 uker. Klinisk nytte med henblikk på forekomst av trombohemoragiske hendelser er ikke overbevisende demonstrert.

Påvirkning av puls og QTc-tid

Påvirkningen av to dosenivåer av anagrelid (0,5 mg og 2,5 mg enkeltdoser) på puls og QTc-tid ble evaluert i en dobbeltblindet, randomisert, krysset studie med placebo og aktiv kontroll hos friske voksne menn og kvinner.

En doserelatert pulsøkning ble observert de første 12 timene, med maksimal økning rundt tiden for maksimal konsentrasjon. Maksimal endring i gjennomsnittspuls oppsto 2 timer etter administrering og var +7,8 slag i minuttet for 0,5 mg og +29,1 slag i minuttet for 2,5 mg.

En forbigående økning i gjennomsnittlig QTc-tid ble observert for begge doser i perioder med økende puls, og maksimal endring i gjennomsnittlig QTcF-tid (Fridericia-korreksjon) var +5,0 msek etter 2 timer for 0,5 mg og +10,0 msek etter 1 timer for 2,5 mg.

Pediatrik populasjon

I en åpen klinisk studie med 8 barn og 10 ungdommer (inkludert pasienter som ikke hadde fått anagrelidbehandling tidligere og pasienter som hadde fått anagrelid i inntil 5 år før studien), falt median blodplatetall til kontrollerte nivåer etter 12 ukers behandling. Gjennomsnittlig døgndose var ofte høyere hos ungdom.

I en pediatrik observasjonsstudie ble median blodplatetall redusert fra diagnosetidspunkt og opprettholdt i inntil 18 måneder hos 14 pediatriske pasienter med essensiell trombocytemi (4 barn, 10 ungdommer) ved anagrelidbehandling. I tidligere åpne studier ble fall i blodplatetall observert hos 7 barn og 9 ungdommer behandlet fra 3 måneder til 6,5 år.

Gjennomsnittlig døgndose av anagrelid varierte mye mellom studiene hos pediatriske pasienter med essensiell trombocytemi, men samlet indikerer dataene at ungdom kan bruke tilsvarende start- og vedlikeholdsdoser som voksne, og at en lavere startdose på 0,5 mg/døgn vil passe bedre for barn over 6 år (se pkt. 4.2, 4.4, 4.8, 5.2). Hos alle pediatriske pasienter kreves nøyaktig titrering til en pasientspesifikk døgndose.

Referanseproduktet som inneholder anagrelid, har blitt godkjent på «særskilt grunnlag».

Det innebærer at det ikke har vært mulig å få fullstendig dokumentasjon for legemidlet på grunn av lav sykdomsinsidens.

Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) vil årlig evaluere all ny tilgjengelig informasjon om legemidlet og dette pakningsvedlegget vil bli oppdatert etter behov.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Etter oral administrasjon av anagrelid hos mennesker absorberes minst 70 % fra mage- og tarmkanalen. Hos pasienter som fastet oppstod maksimale plasmanivåer ca. 1 time etter administrasjon. Farmakokinetiske data fra friske forsøkspersoner viste at mat reduserte C_{max} for anagrelid med 14 %, men økte AUC med 20 %. Mat reduserte også C_{max} for den aktive metabolitten, 3-hydroksyanagrelid, med 29 %, men hadde ikke noen effekt på AUC.

Biotransformasjon

Anagrelid metaboliseres primært av CYP1A2 med dannelse av 3-hydroksyanagrelid, som metaboliseres videre via CYP1A2 til den inaktive metabolitten 2-amino-5, 6-diklor-3, 4-dihydrokinazolin.

Effekten av omeprazol, en CYP1A2-induktor, på farmakokinetikken til anagrelid ble undersøkt hos 20 friske voksne etter flere dager med 40 mg doser én gang daglig. Resultatene viste at ved tilstedeværelse av omeprazol ble AUC(0- ∞), AUC(0-t) og C_{max} for anagrelid redusert med henholdsvis 27 %, 26 % og 36 %. Tilsvarende verdier for 3-hydroksyanagrelid, en metabolitt av anagrelid, ble redusert med henholdsvis 13 %, 14 % og 18 %.

Eliminasjon

Plasmahalveringstid er kort, ca. 1,3 time, og som forventet av halveringstiden er det ikke tegn på akkumulering av anagrelid i plasma. Mindre enn 1 % gjenfinnes i urinen som anagrelid. Gjennomsnittet av gjenfunnet 2-amino-5,6-diklor-3,4-dihydrokinazolin tilsvarer ca. 18-35 % av administrert dose. .

Disse resultatene viser dessuten ingen tegn på autoinduksjon for clearance av anagrelid.

Linearitet

Doseproporsjonalitet er vist i doseområdet 0,5 mg til 2 mg.

Pediatrisk populasjon

Farmakokinetiske data fra eksponerte fastende barn og ungdommer (i alderen 7-16 år) med essensiell trombocytomi indikerte at eksponering, C_{max} - og AUC-verdier for anagrelid var ofte høyere hos barn/ungdom sammenlignet med voksne. Disse verdiene var justert i forhold til dosering. Det var også påvist en tendens til høyere dosejustert eksponering for den aktive metabolitten.

Eldre

Farmakokinetiske data fra fastende eldre med essensiell trombocytomi (i alderen 65-75 år) sammenlignet med fastende voksne pasienter (i alderen 22-50 år) angir at C_{max} - og AUC-verdiene for anagrelid var henholdsvis 36 % og 61 % høyere hos eldre, men at C_{max} - og AUC-verdiene for den aktive metabolitten, 3-hydroksyanagrelid, var henholdsvis 42 % og 37 % lavere hos eldre. Disse forskjellene ble sannsynligvis forårsaket av lavere presystemisk metabolisme av anagrelid til 3-hydroksyanagrelid hos eldre.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Toksisitet ved gjentatt dosering

Etter gjentatt oral administrasjon av anagrelid hos hunder, ble subendokardial hemoragi og fokal myokardial nekrose observert ved 1 mg/kg/dag eller høyere hos hanner og hunner, og hanner var mest utsatt. Høyeste nivå uten observerte effekter (NOEL, no observed effect level) for hannhunder (0,3 mg/kg/dag) tilsvarer 0,1, 0,1 og 1,6 ganger AUC hos mennesker for henholdsvis anagrelid 2 mg/dag og metabolittene BCH24426 og RL603.

Reproduksjonstoksisitet

Fertilitet

Hos hannrotter ble det vist at anagrelid i orale doser opp til 240 mg/kg/dag (>1000 ganger en dose på 2 mg/dag basert på kroppsoverflate) ikke hadde noen effekt på fertilitet og reproduksjonsevne. Hos hunnrotter ble det observert økt pre- og post-implantasjonstap og redusert gjennomsnittlig antall levende embryo ved 30 mg/kg/dag. NOEL (10 mg/kg/dag) for denne effekten var 143, 12 og 11 ganger høyere enn AUC hos mennesker gitt henholdsvis anagrelid 2 mg/dag og metabolittene BCH24426 og RL603.

Studier av embryoføtal utvikling

Toksiske doser av anagrelid hos mordyr (rotter og kaniner) ble assosiert med økt embryoresorpsjon og føtal mortalitet.

I en studie av pre- og postnatal utvikling hos hunnrotter medførte anagrelid i orale doser ≥ 10 mg/kg en økning i drektighetens varighet uten negative følger. Ved NOEL-dosen (3 mg/kg/dag) var AUC for anagrelid og metabolittene BCH24426 og RL603 henholdsvis 14, 2 og 2 ganger høyere enn AUC hos mennesker gitt en oral dose av anagrelid på 2 mg/dag.

Anagrelid ved ≥ 60 mg/kg forlenget fødselsvarigheten og økte mortaliteten hos både mordyr og foster. Ved NOEL-dosen (30 mg/kg/dag) var AUC for anagrelid og metabolittene BCH24426 og RL603 henholdsvis 425, 31 og 13 ganger høyere enn AUC hos mennesker gitt en oral dose av anagrelid på 2 mg/dag.

Mutagent og karsinogen potensial

Studier av det genotoksiske potensialet til anagrelid identifiserte ikke noen mutagene eller karsinogene effekter.

I en to-årig karsinogenisitetstudie i rotter ble det observert ikke-neoplastiske og neoplastiske funn som var forbundet eller tilskrevet en overdreven farmakologisk effekt. Blant disse økte forekomsten av adenale feokromocytomer hos hannrotter ved alle dosenivåer (≥ 3 mg/kg/dag) og hos hunnrotter som fikk 10 mg/kg/dag eller mer, sammenlignet med kontrollen. Den laveste dosen hos hannrotter (3 mg/kg/dag) tilsvarer 37 ganger human AUC-eksponering etter en dose på 1 mg to ganger daglig. Livmor adenokarsinomer med epigenetisk opprinnelse kan være forbundet med en enzyminduksjon av CYP1-familien. Disse ble observert hos hunnrotter som fikk 30 mg/kg/dag, tilsvarende 572 ganger human AUC-eksponering, etter en dose på 1 mg to ganger daglig.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Kapselinnhold

Povidon K-30 (E 1201)

Laktose, vannfri

Laktosemonohydrat

Cellulose, mikrokrySTALLinsk (E 460)

Krysspovidon type A (E 1202)
Magnesiumstearat

Kapselskallet
Gelatin (E 441)
Titandioksid (E 171)

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

4 år

Brukes innen 100 dager etter første åpning. Oppbevar boksen tørt og tett lukket for å beskytte mot fuktighet.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 30 °C . Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet.

For oppbevaringsbetingelser etter anbrudd av pakningen, se pkt. 6.3.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Bokser av polyetylen med høy tetthet (HDPE) med barnesikret lukkeanordning av polypropylen og tørkemiddel som inneholder 100 kapsler.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Sandoz A/S
Edvard Thomsens Vej 14
2300 København S
Danmark

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER

16-11448

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 10.01.2018

Dato for siste fornyelse: 06.12.2022

10. OPPDATERINGSDATO

31.10.2022