

PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Anagrelide Bluefish 0,5 mg harde kapsler

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver hard kapsel inneholder 0,5 mg anagrelid (som anagrelidhydroklorid).

Hjelpestoffer med kjent effekt

Hver harde kapsel inneholder laktosemonohydrat (53,7 mg) og laktose (45,8 mg).

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Kapsel, hard.

Hvitt til off-white granulat fylt i gelatinkapsler med hvit opak hoveddel og hvit opak topp, som er 14,3 mm lange og 5,2 mm brede.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

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

Dosering

Den anbefalte startdosen av anagrelid er 1 mg/dag, som skal administreres oralt 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 et nivå mellom $150 \times 10^9/l$ og $400 \times 10^9/l$. Doseøkningen må ikke overstige 0,5 mg/dag i en enkelt uke, og anbefalt maksimal enkeltdose må ikke overstige 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 blodplatetelling 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 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 ved anagrelidbehandling av en pasient med nedsatt nyrefunksjon skal vurderes før behandlingen startes (se pkt. 4.3).

Nedsatt leverfunksjon

Det foreligger begrensede farmakokinetiske data for denne pasientgruppen. Levermetabolisme bidrar imidlertid i størst grad til clearance av anagrelid, og leverfunksjon kan derfor forventes å påvirke denne prosessen. Det anbefales derfor at pasienter med moderat eller alvorlig nedsatt leverfunksjon ikke behandles med anagrelid. Potensiell risiko og fordeler ved anagrelidbehandling hos pasienter med lett nedsatt leverfunksjon skal 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-kriteriene for diagnostisering av ET å være relevante for den pediatriske populasjonen. Diagnostiske retningslinjer for essensiell trombocytomi skal følges nøye og diagnosen revurderes regelmessig i usikre tilfeller, og det skal tilstrebes å differensiere 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 fortynn innholdet med væske.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor anagrelid 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/minutt).

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Nedsatt leverfunksjon

Potensiell risiko og fordeler ved anagrelidbehandling av en pasient med lett nedsatt leverfunksjon skal vurderes før behandling startes. Det anbefales ikke til pasienter med forhøyede transaminaser (> 5 ganger øvre normalgrense) (se pkt. 4.2 og 4.3).

Nedsatt nyrefunksjon

Potensiell risiko og fordeler ved anagrelidbehandling av en pasient med nedsatt nyrefunksjon skal vurderes før behandling startes (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 nyrefunksjons- (serumkreatinin og urea) tester samt overvåking av elektrolytter (kalium, magnesium og kalsium).

Kardiovaskulært

Alvorlige kardiovaskulære bivirkninger, inkludert tilfeller av torsade de pointes, ventrikulær takykardi, 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.

Pediatrisk populasjon

Det er svært begrenset mengde data på bruk av anagrelid i den pediatriske 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 sykklisk AMP fosfodiesterase III (PDE III)-hemmer. Samtidig bruk av anagrelid med andre PDE III-hemmere, f.eks. milrinon, amrinon, enoksimon, olprinon og cilostazol, anbefales ikke.

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

Hjelpestoffer

Anagrelide Bluefish 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 har blitt utført for å undersøke mulige interaksjoner mellom anagrelid og andre legemidler.

Effekter 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.

Effekter 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 potensere effekten av andre legemidler som hemmer eller modifierer blodplatefunksjonen, f.eks. acetylsalisylsyre.
- En klinisk interaksjonsstudie hos friske forsøkspersoner viste at samtidig administrasjon av gjentatte doser av anagrelid 1 mg én gang daglig og acetylsalisylsyre 75 mg én gang daglig kan øke anti-trombocyttaggregasjonseffekten av hvert virkestoff på sammenlignet med administrasjon av acetylsalisylsyre alene. Hos noen ET-pasienter som ble behandlet med acetylsalisylsyre og anagrelid samtidig, forekom store blødninger. Derfor bør potensiell risiko ved samtidig bruk av anagrelid og acetylsalisylsyre, spesielt hos pasienter med høy risikoprofil for blødninger, vurderes før behandlingen startes.
- Anagrelid kan forårsake intestinale forstyrrelser hos enkelte pasienter, og forstyrre absorpsjon av orale prevensjonsmidler.

Interaksjoner med mat

- Mat forsinket 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 bruke sikker prevensjon under behandling med anagrelid.

Graviditet

Det foreligger ikke tilstrekkelige data på bruk av anagrelid hos gravide kvinner. Studier på dyr har vist reproduksjonstoksisitet (se pkt 5.3). Mulig risiko for mennesker er ukjent. Anagrelid Bluefish er derfor ikke anbefalt under graviditet.

Hvis anagrelid brukes under graviditet, eller dersom pasienten blir gravid mens hun tar legemidlet, må hun informeres om mulig risiko 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 anagrelids effekt 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 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. Innenfor hvert organklassesystemene er de listet opp 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-organklasser	Bivirkningsfrekvens				
	Svært vanlige	Vanlige	Mindre vanlige	Sjeldne	Ikke kjent
Sykdommer i blod og lymfatiske organer		Anemi	Pancytopeni Trombocytopeni Blødninger Ekkymose		
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer		Væskeretensjon	Ødem Vekttap	Vektøkning	
Nevrologiske sykdommer	Hodepine	Svimmelhet	Depresjon Amnesi Forvirring Insomnia Parestesi Hypestesi Nervøsitet Munntørrehet	Migrene Dysartri Somnolens Koordinasjonsvansker	Hjerne- slag*
Øyesykdommer				Diplopi Synsforstyrrelser	
Sykdommer i øre og labyrint				Tinnitus	
Hjertesykdommer		Takykardi Hjertebank	Ventrikulær takykardi Kongestiv hjertesvikt Atrieflimmer Supraventrikulær takykardi Arytmi Hypertensjon Synkope	Myokardinfarkt Kardiomyopati Kardiomegali Perikardeffusjon Angina pectoris Postural hypotensjon Vasodilatasjon	Torsade de pointes
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum			Pulmonal hypertensjon Pneumoni Pleuraeffusjon Dyspné Epistakse	Lungeinfiltrater	Interstitie ll lunge- sykdom, inkludert pneumon itt og allergisk alveolitt
Gastrointestinale		Diaré	Gastrointestinale	Kolitt	

MedDRA- organklasser	Bivirkningsfrekvens				
	<i>Svært vanlige</i>	<i>Vanlige</i>	<i>Mindre vanlige</i>	<i>Sjeldne</i>	<i>Ikke kjent</i>
<i>sykdommer</i>		Oppkast Abdominal- smerter Kvalme Flatulens	blødninger Pankreatitt Anoreksi Dyspepsi Forstoppelse Gastrointestinal sykdom	Gastritt Gingival blødning	
<i>Sykdommer i lever og galleveier</i>			Forhøyde leverenzymmer		Hepatitt
<i>Hud- og underhudssykdommer</i>		Utslett	Alopesi Pruritus Misfarging av huden	Tørr hud	
<i>Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett</i>			Artralgi Myalgi Ryggsmerter		
<i>Sykdommer i nyre og urinveier</i>			Impotens	Nyresvikt Nokturi	Tubulo- inter- stitiell nefritt
<i>Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet</i>		Fatigue	Brystsmerter Fever Frysninger Sykdomsfølelse Svakhet	Influensalignende syndrom Smerter Asteni	
<i>Undersøkelser</i>				Økt blodkreatinin	

*Hjerneslag (se pkt. 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 ved konvensjonell behandling.

Ved inntak av høyere doser enn anbefalt er anagrelid vist å senke blodtrykket, med enkelte tilfeller av hypotensjon. En 5 mg enkeltdose av anagrelid kan føre til blodtrykksfall, vanligvis fulgt av svimmelhet.

Det er ikke identifisert noe spesifikt antidot til anagrelid. Ved en 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: L01XX35

Virkningsmekanisme

Den eksakte virkningsmekanismen for anagrelids blodplatereduksjon 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 megakaryocytopoiese fastslo at anagrelids hemmende virkning på blodplatedannelse hos mennesker medieres av forsinket modning av megakaryocytter, og reduserer deres størrelse og ploidditet. 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 neoplasmer (MPN). Hos pasienter med essensiell trombocytemi ble fullstendig respons definert som reduksjon av blodplatetall til $\leq 600 \times 10^9/l$ eller en $\geq 50\%$ reduksjon fra baseline og opprettholdt reduksjon 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 effekt med hensyn til forekomst av trombohemoragiske hendelser er ikke entydig påvist.

Påvirkning av puls og QTc-tid

Effekten 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 time for 2,5 mg.

Pediatrisk 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 pediatrisk observasjonsstudie ble median blodplatetall redusert fra diagnosetidspunkt og opprettholdt i inntil 18 måneder hos 14 pediatriske pasienter med ET (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 ET, 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 forsiktig titrering til en pasientspesifikk døgndose.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Etter oral administrasjon av anagrelid hos mennesker absorberes minst 70 % fra mage- og tarmkanalen. Hos fastende forsøkspersoner oppsto 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 dannelselse 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 $AUC_{(0-\infty)}$, $AUC_{(0-t)}$ 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 til anagrelid er kort, ca. 1,3 time, og som forventet av halveringstiden er det ikke tegn på anagrelidakkumulering i plasma. Mindre enn 1 % gjenfinnes i urinen som anagrelid. Gjennomsnittlig ca. 18–35 % av administrert dose av 2-amino-5, 6-diklor-3, 4-dihydrokinazolin gjenfinnes i urin.

Disse resultatene viser dessuten ingen tegn på autoinduksjon av anagrelids clearance.

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

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Toksisitet ved gjentatt dosering

Etter gjentatt oral administrasjon av anagrelid hos hunder, ble subendokardiale blødninger og fokal myokardnekrose 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

Maternalt toksiske doser av anagrelid hos 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 ≥ 60 mg/kg forlenget fødselsvarigheten og økte mortaliteten hos henholdsvis 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.

Mutagenitet og karsinogenitet

Studier av det genotoksiske potensialet til anagrelid viste ikke mutagene eller klastogene effekter.

I en to-årig karsinogenitetsstudie i rotter ble det observert ikke-neoplastiske og neoplastiske funn som var forbundet eller tilskrevet en overdreven farmakologisk effekt. Blant disse var forekomsten av adenale feokromocytomer økt 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. Livmoradenokarsinomer 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 Hjelpetoffer

Kapselinnhold

Laktosemonohydrat
Cellulose, mikrokrySTALLinsk (E 460)
Krysspovidon (E 1202)
Povidon (E 1201)
Laktose
Magnesiumstearat

Kapselskall

Gelatin
Titandioksid (E 171)
Natriumlarlylsulfat
Vann

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant

6.3 Holdbarhet

5 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Anagrelide Bluefish 0,5 mg harde kapsler er pakket i HDPE-bokser med barnesikret PP-lukkeanordning og tørkemiddel.

Pakningsstørrelser: 42 eller 100 kapsler

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ingen spesielle forholdsregler.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Bluefish Pharmaceuticals AB
P.O. Box 49013
S-10028 Stockholm
Sverige

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

17-11677

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 29.06.2018

Dato for siste fornyelse: 03.05.2023

10. OPPDATERINGSDATO

03.05.2023