

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Anagrelide Bluefish 0,5 mg hårda kapslar

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En hård kapsel innehåller 0,5 mg anagrelid (som anagrelidhydroklorid).

Hjälpämnen med känd effekt

En hård kapsel innehåller laktosmonohydrat (53,7 mg) och laktos (45,8 mg).

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Hård kapsel.

Vitt till benvitt granulerat pulver fyllt i hårda gelatinkapslar med vit ogenomskinlig underdel och vit ogenomskinlig överdel, som är 14,3 mm långa och 5,2 mm breda.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Anagrelide Bluefish är avsett för att minska förhöjda trombocyttal hos patienter med essentiell trombocytemi (ET) som har riskfaktorer och som är intoleranta mot sin nuvarande behandling eller vars förhöjda trombocyttal inte sänks till en godtagbar nivå av nuvarande behandling.

Patienter med riskfaktorer

En patient i riskzon med essentiell trombocytemi definieras av minst ett av följande kännetecken:

- > 60 år eller
- ett trombocyttal på $> 1\,000 \times 10^9/l$ eller
- anamnes med trombos/-blödningshändelser.

4.2 Dosering och administreringsätt

Behandling med Anagrelide Bluefish bör sättas in av en läkare med erfarenhet av att hantera essentiell trombocytemi.

Dosering

Den rekommenderade startdosen av anagrelid är 1 mg/dag, vilken ska administreras oralt i två delade doser (0,5 mg/dos).

Startdosen ska behållas i minst en vecka. Efter en vecka kan dosen titreras, på individuell basis, så att man erhåller den lägsta effektiva dosen som erfordras för att reducera och/eller bevara ett trombocyttal under $600 \times 10^9/l$ och idealt på nivåer mellan $150 \times 10^9/l$ och $400 \times 10^9/l$. Den stegvisa dosökningen får inte överskrida 0,5 mg/dag under en vecka och den rekommenderade maximala singeldosen bör inte överskrida 2,5 mg (se avsnitt 4.9). Under klinisk utveckling har doser på 10 mg/dag använts.

Effekterna av behandling med anagrelid måste kontrolleras regelbundet (se avsnitt 4.4). Om startdosen är > 1 mg/dag bör trombocyträkningar utföras varannan dag under den första behandlingsveckan och

därefter minst en gång i veckan tills man nått en stabil underhållsdos. Vanligtvis observeras en sänkning av trombocyttallet inom 14 till 21 dagar efter det att behandlingen inletts och hos de flesta patienter observeras och upprätthålls en adekvat terapeutisk respons vid en dos på 1 till 3 mg/dag (för ytterligare information om de kliniska effekterna, se avsnitt 5.1).

Äldre

De observerade farmakokinetiska skillnaderna mellan äldre och unga patienter med essentiell trombocytopeni (se avsnitt 5.2) kräver inte någon användning av olika inledningsregimer eller olika dositeringssteg för att uppnå en individuell anagrelidregim som är optimerad för patienten.

Under klinisk utveckling var cirka 50 % av patienterna som behandlades med anagrelid över 60 år och det behövdes inga åldersspecifika dosändringar för dessa patienter. Som förväntat var emellertid incidensen av allvarliga händelser (främst hjärtsjukdom) dubbelt så hög hos denna åldersgrupp.

Nedsatt njurfunktion

Det finns endast begränsade farmakokinetiska data för denna patientgrupp. De potentiella riskerna och vinsterna med anagrelidbehandling för en patient med nedsatt njurfunktion bör bedömas innan behandlingen inleds (se avsnitt 4.3).

Nedsatt leverfunktion

Det finns endast begränsade farmakokinetiska data för denna patientgrupp. Levermetabolism utgör dock den huvudsakliga vägen för clearance av anagrelid och leverfunktionen kan därför förväntas påverka denna process. Därför rekommenderas att man avstår från att behandla patienter med måttligt eller allvarligt nedsatt leverfunktion med anagrelid. De potentiella riskerna och vinsterna med anagrelidbehandling för en patient med lindrigt nedsatt leverfunktion bör bedömas innan behandlingen inleds (se avsnitt 4.3 och 4.4).

Pediatrik population

Säkerhet och effekt för anagrelid för barn har inte fastställts. Erfarenhet från barn och ungdomar är mycket begränsad och anagrelid bör användas med försiktighet i denna patientgrupp. Eftersom det inte finns några särskilda riktlinjer för användning hos barn anses WHO:s diagnoskriterier för ET hos vuxna vara relevanta för den pediatrika populationen. Diagnostiska riktlinjer för essentiell trombocytemi bör följas noggrant och diagnosen omvärderas regelbundet i fall av osäkerhet, med försök att skilja mellan hereditär och sekundär trombocytos, vilket kan inkludera genetisk analys och benmärgsbiopsi.

Vanligtvis övervägs cytoreduktiv behandling hos pediatrika högriskpatienter.

Behandling med anagrelid bör endast inledas om patienten visar tecken på sjukdomsprogression eller har trombos. Om behandling inleds ska fördelarna och riskerna med anagrelidbehandling regelbundet bedömas och behovet av fortsatt behandling utvärderas regelbundet.

Målvärden för trombocytter bestäms av behandlande läkare för varje individuell patient.

Avbrytande av behandling bör övervägas till pediatrika patienter som inte visar ett tillfredsställande behandlingssvar efter ungefär 3 månader (se avsnitt 4.4).

Tillgänglig information finns i avsnitt 4.4, 4.8, 5.1 och 5.2, men ingen doseringsrekommendation kan fastställas.

Administreringssätt

För oral användning. Kapslarna ska sväljas hela. De får inte krossas och innehållet får inte lösas upp i vätska.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
Patienter med måttligt eller allvarligt nedsatt leverfunktion.
Patienter med måttligt eller allvarligt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance < 50 ml/min).

4.4 Varningar och försiktighet

Nedsatt leverfunktion

De potentiella riskerna och vinsterna med anagrelidbehandling för en patient med lindrigt nedsatt leverfunktion bör bedömas innan behandlingen inleds. Den rekommenderas inte till patienter med förhöjda transaminaser (> 5 gånger det övre referensvärdet) (se avsnitt 4.2 och 4.3).

Nedsatt njurfunktion

De potentiella riskerna och vinsterna med anagrelidbehandling för en patient med nedsatt njurfunktion bör bedömas innan behandlingen inleds (se avsnitt 4.2 och 4.3).

Trombosrisk

Plötsligt behandlingsavbrott ska undvikas på grund av risk för plötslig ökning av trombocytantalet, vilket kan leda till trombotiska komplikationer som kan vara dödliga såsom cerebral infarkt. Patienter ska informeras om vad som kännetecknar tidiga symtom på trombotiska komplikationer såsom cerebral infarkt, och om symtom uppstår, uppmanas att omedelbart söka medicinsk vård.

Behandlingsavbrott

Vid utebliven dosering eller behandlingsavbrott varierar reboundeffekten, men trombocytantalet börjar att öka inom 4 dagar efter det att behandlingen med anagrelid stoppats och återgår till nivåerna före behandlingen inom 10 till 14 dagar, eventuellt till nivåer som överstiger nivåerna före behandling. Trombocyter ska därför övervakas regelbundet (se avsnitt 4.2).

Övervakning

Behandling erfordrar noggrann klinisk övervakning av patienten, vilket innefattar fullständigt blodstatus (räkning av hemoglobin och vita blodkroppar och trombocyter), bedömning av leverfunktion (ALAT och ASAT), njurfunktion (kreatinin och urea i serum) och elektrolyter (kalium, magnesium och kalcium).

Kardiovaskulärt

Allvarliga kardiovaskulära biverkningar inklusive fall av torsade de pointes, kammartakykardi, kardiomyopati, hjärtförstoring och kronisk hjärtinsufficiens har rapporterats (se avsnitt 4.8).

Försiktighet bör iakttas när anagrelid används till patienter med kända riskfaktorer för förlängning av QT-intervallet, till exempel kongenitalt långt QT-syndrom, en känd anamnes med förvärvad QTc-förlängning, läkemedel som kan förlänga QTc-intervallet och hypokalemi.

Försiktighet bör även iakttas i populationer som kan ha en högre maximal plasmakoncentration (C_{max}) av anagrelid eller dess aktiva metabolit, 3-hydroxi-anagrelid, till exempel vid nedsatt leverfunktion eller användning med CYP1A2-hämmare (se avsnitt 4.5).

Noggrann övervakning avseende en effekt på QTc-intervallet rekommenderas.

En kardiovaskulär undersökning före behandlingens start, inklusive ett baslinje-EKG och ekokardiografi rekommenderas för alla patienter innan behandlingen med anagrelid inleds. Under behandling bör alla patienter övervakas regelbundet (med t.ex. EKG eller ekokardiografi) med avseende på tecken på kardiovaskulära effekter som kan kräva ytterligare kardiovaskulär undersökning och utredning. Hypokalemi eller hypomagnesemi måste korrigeras före administrering av anagrelid och bör kontrolleras regelbundet under behandling.

Anagrelid hämmar cykliskt AMP-fosfodiesteras III och p.g.a. dess positivt inotropa och kronotropa effekter bör anagrelid användas med försiktighet till patienter i alla åldersgrupper med känd eller misstänkt hjärtsjukdom. Dessutom har allvarliga kardiovaskulära biverkningar uppkommit hos patienter utan misstänkt hjärtsjukdom och med normala resultat vid undersökningar av hjärta och kärl före behandling.

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

Pulmonell hypertension

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

Pediatrik population

Det finns endast mycket begränsade data om användningen av anagrelid på barn och anagrelid bör användas med försiktighet i denna patientgrupp (se avsnitt 4.2, 4.8, 5.1 och 5.2).

Precis som hos vuxna patienter ska fullständigt blodstatus tas och bedömning av hjärt-, lever- och njurfunktion genomföras innan behandlingen påbörjas och regelbundet under behandlingens gång. Sjukdomen kan utvecklas till myelofibros eller AML. Även om frekvensen för sådan progression inte är känd har barn ett längre sjukdomsförlopp och kan därför löpa ökad risk för maligna förändringar i förhållande till vuxna. Barn ska övervakas regelbundet med avseende på sjukdomsprogression enligt allmän klinisk praxis, som fysisk undersökning, bedömning av relevanta sjukdomsmarkörer och benmärgsbiopsi.

Eventuella avvikelser ska utvärderas omgående och lämpliga åtgärder vidtas, vilket även kan innebära dosreduktion, behandlingsavbrott eller behandlingsavbrytande.

Kliniskt relevanta interaktioner

Anagrelid hämmar cykliskt AMP-fosfodiesteras III (PDE III). Samtidig användning av anagrelid och andra PDE III-hämmare som milrinon, amrinon, enoximon, olprinon och cilostazol rekommenderas inte.

Samtidig användning av anagrelid och acetylsalicylsyra har förknippats med allvarliga hemorragiska händelser (se avsnitt 4.5).

Hjälpämnen

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

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Endast begränsade farmakokinetiska och/eller farmakodynamiska studier har utförts för att undersöka möjliga interaktioner mellan anagrelid och andra läkemedel.

Effekter av andra aktiva substanser på anagrelid

- Interaktionsstudier *in vivo* på människa har visat att digoxin och warfarin inte påverkar anagrelids farmakokinetiska egenskaper.

CYP1A2-hämmare

- Anagrelid metaboliseras främst av CYP1A2. Det är känt att CYP1A2 hämmas av flera läkemedel, däribland fluvoxamin och enoxacin, och sådana läkemedel skulle i teorin kunna ha en negativ påverkan på clearance för anagrelid.

CYP1A2-inducerare

- CYP1A2-inducerare (såsom omeprazol) kan minska exponeringen av anagrelid (se avsnitt 5.2). Konsekvenserna på säkerhets- och effektprofilen för anagrelid har inte fastställts. Klinisk och

biologisk övervakning rekommenderas därför av patienter som samtidigt tar CYP1A2-inducerare. Anagreliddosen kan vid behov justeras.

Effekter av anagrelid på andra aktiva substanser

- Anagrelid uppvisar en viss begränsad hämmande verkan gentemot CYP1A2 vilket kan innebära en teoretisk risk för interaktion med andra samadministrerade läkemedel med samma clearance-mekanism, t.ex. teofyllin.
- Anagrelid hämmar PDE III. Effekterna av läkemedel med likartade egenskaper, såsom inotroperna milrinon, enoximon, amrinon, olprinon och cilostazol kan förstärkas av anagrelid.
- Interaktionsstudier *in vivo* på människa har visat att anagrelid inte påverkar de farmakokinetiska egenskaperna hos digoxin eller warfarin.
- Vid de doser som rekommenderas för användning i behandlingen av essentiell trombocytemi, kan anagrelid förstärka effekterna av andra läkemedel som hämmar eller modifierar trombocytfunktionen, t.ex. acetylsalicylsyra.
- En klinisk interaktionsstudie på friska försökspersoner visade att samadministrering av upprepad dos anagrelid 1 mg en gång dagligen och acetylsalicylsyra 75 mg en gång dagligen kan förstärka de trombocyttaggregationshämmande effekterna för varje aktiv substans jämfört med om enbart acetylsalicylsyra administrerades. Hos vissa patienter med ET som samtidigt behandlades med acetylsalicylsyra och anagrelid inträffade större hemorragi. De potentiella riskerna med samtidig användning av anagrelid och acetylsalicylsyra ska därför bedömas, särskilt för patienter med hög riskprofil för blödning, innan behandling inleds.
- Anagrelid kan orsaka tarmstörningar hos vissa patienter och försämra absorptionen av hormonella orala preventivmedel.

Födointeraktioner

- Födointag fördröjer absorptionen av anagrelid men förändrar inte signifikant den systemiska exponeringen.
- Effekterna av föda på biotillgängligheten anses inte vara kliniskt relevanta för användningen av anagrelid.

Pediatrisk population

Interaktionsstudier har endast utförts på vuxna.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Fertila kvinnor

Fertila kvinnor ska använda effektiv preventivmetod under behandling med anagrelid.

Graviditet

Adekvata data från behandling av gravida kvinnor med anagrelid saknas. Djurstudier har visat reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3). Risken för människa är okänd. Därför rekommenderas inte användning av Anagrelide Bluefish under graviditet.

Om anagrelid används under graviditet, eller om en patient blir gravid medan hon använder läkemedlet, måste hon informeras om de potentiella riskerna för fostret.

Amning

Det är okänt om anagrelidhydroklorid/metaboliter utsöndras i bröstmjolk. Tillgängliga djurdata har visat att anagrelid/metaboliter utsöndras i bröstmjolk. En risk för det nyfödda barnet/spädbarnet kan inte uteslutas. Amning ska avbrytas under behandling med anagrelid.

Fertilitet

Inga humandata om effekten av anagrelid på fertilitet finns tillgängliga. Hos hanrättor sågs ingen effekt på fertilitet eller reproduktionsförmåga med anagrelid. Hos honrättor störde anagrelid implantationen vid användning av doser som översteg det terapeutiska intervallet (se avsnitt 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Vid klinisk utveckling var rapporter om yrsel vanliga. Patienter som får yrsel bör inte framföra fordon eller använda maskiner medan de tar anagrelid.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Säkerheten för anagrelid har undersökts i 4 öppna kliniska studier. I 3 av studierna bedömdes 942 patienter som fick anagrelid i en medeldos på cirka 2 mg/dag beträffande säkerhet. I dessa studier fick 22 patienter anagrelid i upp till 4 år.

I den senare studien bedömdes 3 660 patienter som fick anagrelid i en medeldos på cirka 2 mg/dag beträffande säkerhet. I denna studie fick 34 patienter anagrelid i upp till 5 år.

De vanligaste rapporterade biverkningarna förknippade med anagrelid var huvudvärk som förekom hos cirka 14 %, palpitationer som förekom hos cirka 9 %, vätskeretention och illamående som båda förekom hos cirka 6 %, och diarré som förekom hos cirka 5 %. Dessa läkemedelsbiverkningar är förväntade baserat på farmakologin för anagrelid (hämning av PDE III). Gradvis dositering kan minska dessa effekter (se avsnitt 4.2).

Lista i tabellform över biverkningar

Biverkningar som härrör från kliniska studier, säkerhetsstudier efter godkännandet för försäljning och spontana rapporter presenteras i nedanstående tabell. Inom organsystemklasserna anges de under följande rubriker: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), mycket sällsynta ($< 10\,000$), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data). Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad.

Organsystem enligt MedDRA	Biverkningsfrekvens				
	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Ingen känd frekvens
Blodet och lymfsystemet		Anemi	Pancytopeni Trombocytopeni Hemorragi Ekkymos		
Metabolism och nutrition		Vätskeretention	Ödem Viktförlust	Viktökning	
Centrala och perifera nervsystemet	Huvudvärk	Yrsel	Depression Amnesi Konfusion Insomnia Parestesi Hypoestesi Nervositet Muntorrhet	Migrän Dysartri Somnolens Koordinationsrubbing	Cerebral infarkt*
Ögon				Diplopi Onormal syn	
Öron och balansorgan				Tinnitus	

Organsystem enligt MedDRA	Biverkningsfrekvens				
	<i>Mycket vanliga</i>	<i>Vanliga</i>	<i>Mindre vanliga</i>	<i>Sällsynta</i>	<i>Ingen känd frekvens</i>
<i>Hjärtat</i>		Takykardi Palpitationer	Kammartakykardi Kronisk hjärtinsufficiens Förmaksflimmer Supraventrikulär takykardi Arytmi Hypertoni Synkope	Hjärtinfarkt Kardiomyopati Hjärtförstoring Hjärtsäcks- utgjutning Angina pectoris Postural hypotoni Vasodilatation Prinzmetals angina	Torsade de pointes
<i>Andningsvägar, bröstorg och mediastinum</i>			Pulmonell hypertension Pneumoni Pleuraugjutning Dyspné Näsblod	Lunginfiltrat	Interstitiell lungsjukdom inklusive pneumonit och allergisk alveolit
<i>Magtarmkanalen</i>		Diarré Kräkning Buksmärta Illamående Flatulens	Gastrointestinal blödning Pankreatit Anorexia Dyspepsi Förstoppning Gastrointestinal sjukdom	Kolit Gastrit Blödande tandkött	
<i>Lever och gallvägar</i>			Ökning av enzymer i levern		Hepatit
<i>Hud och subkutan vävnad</i>		Utslag	Alopeci Pruritus Hudmissfärgning	Torr hud	
<i>Muskulo-skeletala systemet och bindväv</i>			Artralgi Myalgi Ryggsmärta		
<i>Njurar och urinvägar</i>			Impotens	Njursvikt Nokturi	Tubulo-interstitiell nefrit
<i>Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället</i>		Trötthet	Bröstmärta Fever Frossa Sjukdomskänsla Svaghet	Influensa-liknande syndrom Smärta Asteni	
<i>Undersökningar</i>				Höjt blodkreatinin	

* Cerebral infarkt (se avsnitt 4.4 Trombosrisk)

Pediatrisk population

48 patienter i åldern 6–17 år (19 barn och 29 ungdomar) har fått anagrelid i upp till 6,5 år, antingen i kliniska studier eller som en del av sjukdomsregistrering (se avsnitt 5.1). Majoriteten av biverkningarna som observerades var bland de som anges i produktresumén. Säkerhetsdata är dock begränsade och möjliggör inte en meningsfull jämförelse mellan vuxna patienter och barn (se avsnitt 4.4).

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdoser

Det finns rapporter om avsiktlig överdosering av anagrelid som har inkommit efter att produkten godkänts för försäljning. Rapporterade symptom omfattar sinustakykardi och kräkning. Symptomen skingrades med konservativ behandling.

I högre doser än rekommenderat har anagrelid visat sig framkalla sänkt blodtryck med tillfälliga förekomster av hypotoni. En enda 5 mg-dos av anagrelid kan leda till blodtrycksfall som vanligtvis åtföljs av yrsel.

Någon specifik antidot mot anagrelid har inte identifierats. I fall av överdosering krävs noggrann klinisk övervakning av patienten. I detta ingår kontroll av trombocyttallet beträffande trombocytopeni. Dosen ska sänkas eller stoppas, efter behov, tills trombocyttallet återgår till det normala (se avsnitt 4.4).

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Övriga antineoplastiska medel, ATC-kod: L01XX35.

Verkningsmekanism

Den exakta mekanismen med vilken anagrelid reducerar trombocyttallet i blodet är inte känd. I studier av cellodlingar hämmade anagrelid faktorerna för transkriptionsuttryck inklusive GATA-1 och FOG-1 som krävs för megakaryocytopoes, vilket slutligen leder till reducerad trombocytproduktion.

In vitro-studier av human megakaryocytopoes fastställde att anagrelids hämmande verkan på trombocytbildningen hos människa förmedlas via hämning av mognaden av megakaryocyter, och genom att reducera deras storlek och ploidi. Tecken på likvärdiga *in vivo*-verkningar observerades i benmärgsbiopsiprover från behandlade patienter.

Anagrelid hämmar cykliskt AMP-fosfodiesteras III.

Klinisk effekt och säkerhet

Säkerheten och effektiviteten för anagrelid som ett trombocyt-sänkande medel har utvärderats i fyra öppna, icke-kontrollerade kliniska prövningar (studier med nummer 700-012, 700-014, 700-999 och 13970-301) som innefattade mer än 4 000 patienter med myeloproliferativa neoplasier (myeloproliferative neoplasms, MPN). Hos patienter med essentiell trombocytemi definierades fullständig respons som ett sänkt trombocytantal till $\leq 600 \times 10^9/l$ eller en ≥ 50 % reduktion från baslinjen och bevarad reduktion i minst 4 veckor. I studie 700-012, 700-014, 700-999 och studie 13970-301 varierade tiderna fram till fullständig respons mellan 4 och 12 veckor. Övertygande klinisk fördel med avseende på trombohemorragiska händelser har inte påvisats.

Effekter på hjärtrytm och QTc-intervall

Effekten av två dosnivåer av anagrelid (engångsdoser om 0,5 mg och 2,5 mg) på hjärtrytmen och QTc-intervall utvärderades i en dubbelblind, randomiserad crossover-studie med placebo- och aktiv kontroll av friska, vuxna män och kvinnor.

En dosrelaterad ökning av hjärtfrekvensen sågs under de första 12 timmarna, där den maximala ökningen skedde runt tiden för maximala koncentrationer. Den maximala ändringen av genomsnittlig hjärtfrekvens uppkom 2 timmar efter administrering och var +7,8 slag per minut (beats per minute, bpm) för 0,5 mg och +29,1 bpm för 2,5 mg.

En övergående ökning av medel-QTc sågs för båda doserna under perioder med ökande hjärtfrekvens och den maximala ändringen i medel-QTcF (Fridericia-korrigerad) var +5,0 msek som uppkom efter 2 timmar för 0,5 mg och +10,0 msek som uppkom efter 1 timme för 2,5 mg.

Pediatrik population

I en öppen klinisk studie med 8 barn och 10 ungdomar (inklusive patienter som tidigare inte hade behandlats med anagrelid eller hade behandlats med anagrelid i upp till 5 år innan studien) minskade medianantalet trombocyter till kontrollerade nivåer efter 12 veckors behandling. Den genomsnittliga dagliga dosen tenderade att vara högre hos ungdomar.

I en pediatrik registerstudie minskade det genomsnittliga trombocytantalet från tidpunkten för diagnos och bibehölls i upp till 18 månader hos 14 pediatrika patienter med essentiell trombocytemi (4 barn och 10 ungdomar) med anagrelidbehandling. I tidigare öppna studier sågs genomsnittliga minskningar av trombocytantalet hos 7 barn och 9 ungdomar som behandlats under mellan 3 månader och 6,5 år.

Den genomsnittliga totala dagliga anagreliddosen i samtliga studier hos pediatrika patienter med essentiell trombocytemi varierade i hög grad, men överlag tyder uppgifterna på att ungdomar skulle kunna följa liknande start- och underhållsdoser som vuxna och att en lägre startdos på 0,5 mg/dag skulle vara mer lämpligt för barn över 6 år (se avsnitt 4.2, 4.4, 4.8 och 5.2). Hos alla pediatrika patienter krävs noggrann titrering till en patientspecifik daglig dos.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Efter oral administration av anagrelid till människa absorberas minst 70 % från mag-tarmkanalen. Hos fastande patienter inträffar toppnivåerna i plasma cirka 1 timme efter administrering.

Farmakokinetiska data från friska försökspersoner fastslog att födointag minskar C_{max} av anagrelid med 14 %, men ökar AUC med 20 %. Födointag minskade också C_{max} av den aktiva metaboliten 3-hydroxyanagrelid med 29 %, men hade inte någon effekt på AUC.

Metabolism

Anagrelid metaboliseras främst av CYP1A2 för att bilda 3-hydroxyanagrelid, som metaboliseras ytterligare via CYP1A2 till den inaktiva metaboliten 2-amino-5, 6-diklor-3, 4-dihydrokinazolin.

Effekten av omeprazol, en CYP1A2-inducerare, på farmakokinetiken för anagrelid undersöktes hos 20 friska vuxna försökspersoner efter flera doser på 40 mg en gång dagligen. Resultaten visade att vid förekomst av omeprazol minskade $AUC_{(0-\infty)}$, $AUC_{(0-t)}$ och C_{max} av anagrelid med 27 %, 26 % respektive 36 %, och motsvarande värden för 3-hydroxyanagrelid, en metabolit av anagrelid, minskade med 13 %, 14 % respektive 18 %.

Eliminering

Halveringstiden i plasma för anagrelid är kort, cirka 1,3 timmar, och som man kan förvänta sig med utgångspunkt från dess halveringstid finns inga tecken på anagrelidansamling i plasman. Mindre än 1 % återfinns i urinen som anagrelid. Medelförekomsten av 2-amino-5, 6-diklor-3, 4-dihydrokinazolin i urin är cirka 18–35 % av den administrerade dosen.

Dessutom visar dessa resultat inga tecken på autoinduktion av anagrelids clearance.

Linjäritet

Dosproportionalitet förekommer i dosområdet 0,5 mg till 2 mg.

Pediatrik population

Farmakokinetiska data från exponerade fastande barn och ungdomar (ålder 7–16 år) med essentiell trombocytemi indikerar att dosnormaliserad exponering, $C_{\max}$ och AUC av anagrelid tenderade att vara högre hos barn/ungdomar jämfört med hos vuxna. Det fanns även en trend till högre dosnormaliserad exponering för den aktiva metaboliten.

Äldre

Farmakokinetiska data från fastande äldre patienter (ålder 65–75 år) med essentiell trombocytopeni jämfört med data från fastande vuxna patienter (ålder 22–50 år) indikerar att $C_{\max}$ och AUC för anagrelid var 36 % respektive 61 % högre hos äldre patienter, men att $C_{\max}$ och AUC för den aktiva metaboliten, 3-hydroxyanagrelid, var 42 % respektive 37 % lägre hos äldre patienter. Dessa skillnader beror sannolikt på lägre presystemisk metabolism av anagrelid till 3-hydroxyanagrelid hos de äldre patienterna.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Allmäntoxicitet

Efter upprepade oral administrering av anagrelid hos hundar observerades subendokardial blödning och fokal myokardnekros vid 1 mg/kg/dag eller högre hos hanar och tikar, där hanar var känsligare. Nivån för ingen observerad effekt (NOEL) för hanhundar (0,3 mg/kg/dag) motsvarar 0,1, 0,1 och 1,6 gånger AUC hos människor för anagrelid vid 2 mg/dag och metaboliterna BCH24426 respektive RL603.

Reproduktiv toxicologi

Fertilitet

Hos hanrättor fann man att orala doser upp till 240 mg/kg/dag (>1 000 gånger en dos på 2 mg/dag, baserat på kroppsytan) inte har någon effekt på fertilitet och reproduktionsförmåga. Hos honrättor observerades öknings av pre- och postimplantationsförluster och en minskning av det genomsnittliga antalet levande embryon vid 30 mg/kg/dag. NOEL (10 mg/kg/dag) för denna effekt var 143, 12 och 11 gånger högre än AUC hos människor som administrerats en dos av anagrelid på 2 mg/dag och metaboliterna BCH24426 respektive RL603.

Studier av embryofetal utveckling

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

I en studie av pre- och postnatal utveckling hos honrättor gav anagrelid i orala doser på ≥ 10 mg/kg en okomplicerad ökning av dräktighetstiden. AUC för anagrelid och metaboliterna BCH24426 och RL603 vid NOEL-dosen (3 mg/kg/dag) var 14, 2 respektive 2 gånger högre än AUC hos människor som administrerats en oral dos av anagrelid på 2 mg/dag.

Anagrelid ≥ 60 mg/kg ökade förlossningstiden och mortaliteten hos moder respektive foster. AUC för anagrelid och metaboliterna BCH24426 och RL603 vid NOEL-dosen (30 mg/kg/dag) var 425, 31 respektive 13 gånger högre än AUC hos människor som administrerats en oral dos av anagrelid på 2 mg/dag.

Mutagen och karcinogen potential

Studier av den genotoxiska potentialen för anagrelid identifierade inte några mutagena eller klastogena effekter.

I en tvåårig undersökning av karcinogen effekt på råttor iaktogs icke-neoplastiska och neoplastiska förekomster som kunde relateras eller orsakas beläggas till en överdriven farmakologisk effekt. Bland

dess ökad förekomsten av adrenal feokromocytom relativt till kontrollgruppen hos hanar vid alla dosnivåer (≥ 3 mg/kg/dag) och hos honor som fått 10 mg/kg/dag och mer. Den lägsta dosen för hanar (3 mg/kg/dag) motsvarar 37 gånger den mänskliga AUC-exponeringen efter en dos på 1 mg två gånger dagligen. Adenokarcinom i livmodern, av epigenetiskt ursprung, kunde relateras till en enzyminduktion av CYP1-familjen. De observerades hos honor som fick 30 mg/kg/dag, motsvarande 572 gånger den mänskliga AUC-exponeringen efter en dos på 1 mg två gånger dagligen.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Kapselns innehåll

Laktosmonohydrat

Mikrokristallin cellulosa (E 460)

Krospovidon (E 1202)

Povidon (E 1201)

Laktos

Magnesiumstearat

Kapselns hölje

Gelatin

Titandioxid (E 171)

Natriumlaurilsulfat

Vatten

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

5 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Anagrelide Bluefish 0,5 mg hårda kapslar är förpackade i burkar av högdensitetspolyeten (HDPE) med barnskyddande förslutning av polypropen som innehåller torkmedel.

Förpackningsstorlekar: 42 eller 100 kapslar.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Bluefish Pharmaceuticals AB

Box 49013

100 28 Stockholm

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

56311

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 2018-05-25

Förnyat godkännande: 2023-05-03

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2023-04-14