

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

ALEGRITEN 0,5 mg tvrdé tobolky

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

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

Pomocné látky se známým účinkem:

Jedna tvrdá tobolka obsahuje monohydrát laktózy (50,0 mg) a bezvodou laktózu (37,14 mg).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Tvrdá tobolka.

Bílá tvrdá tobolka (velikost 4) obsahující bílý až téměř bílý jemný prášek.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

ALEGRITEN 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 přípravkem ALEGRITEN má zahájit klinický pracovník, který má zkušenosti s léčbou esenciální trombocytemie.

Dávkování

Doporučená počáteční dávka anagrelidu je 1 mg/den; měla by 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 činí počáteční dávka více 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 najdete v bodě 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 bod 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.

Cíle 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.

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 třeba 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 transamináz (nad pětinašobek horní hranice normální hodnoty) (viz bod 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 bod 4.2 a 4.3).

Monitoring

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).

Trombocyty

Počet trombocytů se bude 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.

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, přerušování 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

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

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Uskutečnily se 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 zvýšením hladiny jeho hlavního aktivního metabolitu. 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 inhibitor 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 trombocytemii 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, 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 v průběhu 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 přípravku ALEGRITEN nedoporučuje v průběhu těhotenství.

Pokud bude anagrelid užíván v těhotenství, nebo pokud pacientka během léčby tímto léčivým přípravkem otěhotní, měla by 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 novorozence/kojence nelze vyloučit. Kojení má být během léčby anagrelidem přerušeno.

Fertilita

Nejsou dostupné žádné údaje týkající se účinku anagrelidu na fertilitu u lidí. U samců potkana nebyl prokázán žádný vliv anagrelidu na fertilitu ani reprodukční schopnost. U samic potkana narušoval anagrelid proces uhníždění 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 čtyřech otevřených klinických studiích. Ve třech studiích byla zkoumána bezpečnost na 942 pacientech, kterým byl podáván anagrelid v průměrné dávce 2 mg/den. V rámci těchto studií byl anagrelid podáván 22 pacientům po dobu až čtyř let.

V pozdější studii byla zkoumána bezpečnost na 3660 pacientech, kterým byl podáván anagrelid v průměrné dávce 2 mg/den. V rámci této studie byl anagrelid podáván 34 pacientům 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 průjem s 5% výskytem. Tyto nežádoucí účinky léku byly na základě farmakologie anagrelidu předpokládány (inhibice PDE III). Postupná titrace dávek může tyto účinky zmírnit (viz bod 4.2).

Seznam nežádoucích účinků ve formě tabulky

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 pod následujícími nadpisy: velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); méně časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$); vzácné ($\geq 1/10000$ až $< 1/1000$); velmi vzácné ($< 1/10000$), není známo (z dostupných údajů nelze určit). V každé skupině četností jsou nežádoucí účinky uvedeny v pořadí podle klesající závažnosti.

Třída orgánových systémů	Frekvence nežádoucích účinků				
	<i>Velmi časté</i>	<i>Časté</i>	<i>Méně časté</i>	<i>Vzácné</i>	<i>Není známo</i>
<i>Poruchy krve a lymfatického systému</i>		anémie	pancytopenie, trombocytopenie, hemoragie, ekchymóza		
<i>Poruchy metabolismu a výživy</i>		retence tekutin	edémy, pokles tělesné hmotnosti	zvýšení tělesné hmotnosti	
<i>Poruchy nervového systému</i>	bolest hlavy	závrať	deprese, amnézie, zmatenost, nespavost, parestézie, hypestézie, nervozita, sucho v ústech	migréna, dysartrie, somnolence, abnormální koordinace	
<i>Poruchy oka</i>				diplopie, abnormality vidění	
<i>Poruchy ucha a labyrintu</i>				tinnitus	
<i>Srdeční poruchy</i>		tachykardie, palpitace	ventrikulární tachykardie, městnavé srdeční	infarkt myokardu, kardiomyopatie,	torsades de pointes

Třída orgánových systémů	Frekvence nežádoucích účinků				
	<i>Velmi časté</i>	<i>Časté</i>	<i>Méně časté</i>	<i>Vzácné</i>	<i>Není známo</i>
			selhání, fibrilace síní, supraventrikulární tachykardie, arytmie, hypertenze, synkopa	kardiomegalie, perikardiální výpotek, angina pectoris, posturální hypotenze, vasodilatace	
<i>Respirační, hrudní a mediastinální poruchy</i>			plicní hypertenze, pneumonie, pleurální výpotek, dušnost, epistaxe	plicní infiltráty	intersticiální plicní onemocnění včetně pneumonitidy a alergické alveolity
<i>Gastrointestinální poruchy</i>		průjem, zvracení, bolest břicha, nauzea, flatulence	gastrointestinální krvácení, pankreatitida, anorexie, dyspepsie, zácpa, poruchy gastrointestinálního traktu	kolitida, gastritida, krvácení z dásní	
<i>Poruchy jater a žlučových cest</i>			zvýšení koncentrace jaterních enzymů		hepatitida
<i>Poruchy kůže a podkožní tkáň</i>		vyrážka	alopecie, svědění, odlišné zbarvení kůže	suchá kůže	
<i>Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň</i>			artralgie, myalgie, bolest zad		
<i>Poruchy ledvin a močových cest</i>			impotence	selhání ledvin, nokturie	tubulointersticiální nefritida
<i>Celkové poruchy a reakce v místě aplikace</i>		únavy	bolest na hrudi, horečka, zimnice, malátnost, slabost	onemocnění podobné chřipce, bolest astenie	
<i>Vyšetření</i>				zvýšená hladina kreatininu v krvi	

Pediatrická populace

48 pacientům ve věku 6-17 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 prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#).**

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.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Jiná cytostatika, ATC kód: L01XX35.

Mechanismus účinku

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 plovidie. 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 snížen 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.

Referenční léčivý přípravek obsahující anagrelid byl registrován za „výjimečných okolností“. Znamená to, že vzhledem ke vzácné povaze onemocnění, pro které je indikován, nebylo možné získat úplné informace o přínosech a rizicích referenčního léčivého přípravku.

Evropská agentura pro léčivé přípravky každoročně vyhodnotí jakékoli nově dostupné informace a tento souhrn údajů o přípravku bude podle potřeby aktualizován dle referenčního léčivého přípravku.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Po perorálním podání anagrelidu se u člověka absorbuje minimálně 70 % z gastrointestinálního traktu. U subjektů, kterým byl přípravek podáván na lačno, se nejvyšší hladina v plasmě 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 také 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.

Eliminace

Plasmatický poločas anagrelidu je krátký, přibližně 1,3 hodiny a jak se předpokládalo na základě poločasu, neexistují důkazy o kumulaci anagrelidu v plasmě. 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.

Dále 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 7-16 let) s esenciální trombocytemií ukazují, že normalizovaná expozice z hlediska dávky, C_{max} a AUC anagrelidu byly v porovnání s dospělými u dětí/dospívajících spíš 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 - 75 let) s esenciální trombocytemií v porovnání s dospělými pacienty (věkové rozmezí 22 – 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 potkana nemá anagrelid při perorálních dávkách až do dávky 240 mg/kg/den (> 100násobek 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 potkana 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 indukci 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
Mikrokrytalická celulóza (E 460)
Povidon K30 (E 1201)
Krosopovidon Typ A (E 1202)
Laktosa
Magnesium-stearát

Tobolka

Želatina (E 441)
Oxid titaničitý (E 171)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

4 roky.

Po prvním otevření spotřebujte do 100 dní.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě do 30 °C. Uchovávejte v dobře uzavřené lahvičce, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

Podmínky uchovávání tohoto léčivého přípravku po jeho prvním otevření jsou uvedeny v bodě 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Vysokodenzitní polyetylenová (HDPE) lahvička s dětským bezpečnostním polypropylenovým uzávěrem obsahujícím 0,5 g silikagelu (vysoušedlo).

Jedna lahvička obsahuje 100 tobolek.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

CANDE CZ s.r.o.
Skořepka 1058/8

110 00 Praha 1
Česká republika

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

16/256/17-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

15. 8. 2018

10. DATUM REVIZE TEXTU

15. 8. 2018