

## 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Xagrid 0,5 mg tvrdé tobolky.

## 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

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

### Pomocná látka/Pomocné látky se známým účinkem

Jedna tvrdá tobolka obsahuje monohydrát laktózy (53,7 mg) a laktózu (65,8 mg).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

## 3. LÉKOVÁ FORMA

Tvrdá tobolka.

Neprůhledné bílé tvrdé tobolky s potiskem S 063.

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikace

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

### Dávkování

Doporučovaná 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).

#### Pediatriká 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 pediatriké pacienty se zvažuje, že by pro pediatrikou 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 pediatrikých pacientů se obvykle zvažuje cytoredukční terapie.

Léčba anagrelidem má být zahájena pouze v případě, že se u pacienta objeví známky progresse 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 pediatrikých pacientů, kteří přibližně po 3 měsících nereagují uspokojivě na léčbu (viz bod 4.4).

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

#### Způsob podání

Perorální podání. Tobolky je 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).

##### Riziko trombózy

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

##### Ukončení léčby

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

##### Monitoring

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

##### Kardiovaskulární systém

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

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

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

Doporučuje se pečlivé sledování účinku na interval QTc.

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

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

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

#### Plicní hypertenze

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

#### Pediatrická populace

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

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

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

Xagrid obsahuje laktózu. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktózy, s vrozeným nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukózy a galaktózy by tento přípravek neměli 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 (viz bod 5.2). Dopad na profily bezpečnosti a účinnosti anagrelidu nebyl zjišťován. Z toho důvodu se u pacientů užívajících souběžně induktory CYP1A2 doporučuje klinické a biologické sledování. Pokud je to potřebné, lze upravit dávku anagrelidu.

#### Účinky anagrelidu na jiné léčivé látky

- Anagrelid vykazuje omezenou inhibiční aktivitu vůči CYP1A2, což může představovat teoretický potenciál pro interakci s ostatními souběžně podávanými léčivými přípravky, které sdílí tentýž mechanismus clearance, např. theofylin.

- Anagrelid je 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 během léčby anagrelidem používat vhodnou antikoncepci.

#### Těhotenství

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

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 kojeného novorozence/dítě nelze vyloučit. Kojení má být během léčby anagrelidem přerušeno.

#### Fertilita

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

### **4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje**

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

## 4.8 Nežádoucí účinky

### Shrnutí bezpečnostního profilu

Bezpečnost anagrelidu byla zkoumána ve 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 - MedDRA	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	Mozkový infarkt*
<i>Poruchy oka</i>				Diplopie Abnormality vidění	
<i>Poruchy ucha a labyrintu</i>				Tinnitus	
<i>Srdeční poruchy</i>		Tachykardie Palpitace	Ventrikulární tachykardie Městnavé srdeční selhání Fibrilace síní Supraventrikulární tachykardie Arytmie Hypertenze	Infarkt myokardu Kardiomyopatie Kardiomegalie Perikardiální výpotek Angina pectoris Posturální hypotenze Vasodilatace	Torsade de pointes

Třída orgánových systémů - MedDRA	Frekvence nežádoucích účinků				
	<i>Velmi časté</i>	<i>Časté</i>	<i>Méně časté</i>	<i>Vzácné</i>	<i>Není známo</i>
			Synkopa	Prinzmetalova angina	
<i>Respirační, hrudní a mediastinální poruchy</i>			Plicní hypertenze Pneumonie Pleurální výpotek Dušnost Epistaxe	Plicní infiltráty	Intersticiální plicní onemocnění včetně pneumonitidy a alergické alveolitidy
<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		Hepatitis
<i>Poruchy kůže a podkožní tkáně</i>		Vyrážka	Alopecie Svědění Odlíšné zbarvení kůže	Suchá kůže	
<i>Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně</i>			Artralgie Myalgie Bolest zad		
<i>Poruchy ledvin a močových cest</i>			Impotence	Selhání ledvin Nokturie	Tubulo-intersticiální nefritida
<i>Celkové poruchy a reakce v místě aplikace</i>		Únava	Bolest na hrudi Horečka Zimnice Malátnost Slabost	Onemocnění podobné chřipce Bolest Astenie	
<i>Vyšetření</i>				Zvýšená hladina kreatininu v krvi	

\* Mozkový infarkt (viz bod 4.4 Riziko trombózy)

#### Pediatriká populace

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

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

#### Hlášení podezření na nežádoucí účinky

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

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

#### 4.9 Předávkování

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

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

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

### 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

#### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Jiná cytostatika, ATC kód: L01XX35.

##### 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 ploidie. Na vzorcích biopsie kostní dřenež 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 dvojitě 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 snížený 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 dětí, 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. trombocytům

## **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 taktéž snížila  $C_{max}$  účinného metabolitu, 3-hydroxyanagrelidu, o 29 %, přestože na AUC neměla žádný vliv.

#### Biotransformace

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

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

#### Eliminace

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 až 16 let) s esenciální trombocytemií ukazují, že normalizovaná expozice z hlediska dávky,  $C_{max}$  a AUC anagrelidu byly v porovnání s dospělými u dětí/dospívajících spíše vyšší. Rovněž existoval trend k vyšší expozici aktivnímu metabolitu při normalizované dávce.

### Starší pacienti

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

## **5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti**

### Toxicita opakovaných dávek

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

### Reprodukční toxicita

#### Fertilita

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

#### Studie embryofetálního vývoje

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

Ve studii prenatalního a postnatalního vývoje u samic potkana byl při perorálních dávkách anagrelidu  $\geq 10$  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  $\geq 60$  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 ( $\geq 3$  mg/kg/den) a u samic, kterým bylo podáváno 10 mg/kg/den a více. Nejnížší 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**

#### Tobolka obsahuje

Povidon (E 1201)

Laktózu

Monohydrát laktózy

Mikrokrystalickou celulózu (E 460)

Krospovidon

Magnesium-stearát

#### Potah tobolky

Želatina

Oxid titaničitý (E171)

#### Inkoust potisku

Šelak

Koncentrovaný roztok amoniaku

Hydroxid draselný (E 525)

Černý oxid železitý (E 172)

### **6.2 Inkompatibility**

Neuplatňuje se.

### **6.3 Doba použitelnosti**

4 roky

### **6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání**

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

### **6.5 Druh obalu a obsah balení**

Vysokodenzitní polyetylenové (HDPE) lahvičky s dětským bezpečnostním uzávěrem a vysoušedlem; jedna lahvička obsahuje 100 tobolek.

### **6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku**

Žádné zvláštní požadavky.

## **7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Takeda Pharmaceuticals International AG Ireland Branch

Block 2 Miesian Plaza

50 – 58 Baggot Street Lower

Dublin 2

D02 HW68

Irsko

**8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)**

EU/1/04/295/001

**9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

Datum první registrace: 16. listopadu 2004

Datum posledního prodloužení registrace: 18. července 2014

**10. DATUM REVIZE TEXTU**

02/2023

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.