

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Xagrid 0,5 mg harde capsules.

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke harde capsule bevat 0,5 mg anagrelide (als anagrelidehydrochloride).

Hulpstof(fen) met bekend effect

Elke harde capsule bevat lactosemonohydraat (53,7 mg) en watervrije lactose (65,8 mg).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Harde capsule.

Een opake, witte, harde capsule met de opdruk S 063.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Xagrid is geïndiceerd voor de verlaging van het aantal trombocyten bij essentiële trombocytose (ET) patiënten met een verhoogd risico die hun bestaande therapie niet goed verdragen of bij wie het verhoogde aantal trombocyten door de bestaande therapie niet tot een aanvaardbaar niveau wordt teruggebracht.

Een patiënt met een verhoogd risico

Een essentiële trombocytose patiënt met een verhoogd risico wordt gedefinieerd door één of meer van de volgende kenmerken:

- > 60 jaar of
- een trombocytentelling $> 1000 \times 10^9/l$ of
- een voorgeschiedenis van trombohemorragische incidenten.

4.2 Dosering en wijze van toediening

De behandeling met Xagrid moet worden ingesteld door een arts met ervaring in de beheersing van essentiële trombocytose.

Dosering

De aanbevolen startdosering van anagrelide is 1 mg/dag en moet worden ingenomen in twee opgesplitste doses (0,5 mg/dosis).

De startdosis moet gedurende ten minste een week worden aangehouden. Na een week kan de dosis op individuele basis worden getitreerd om de laagste werkzame dosis te bereiken die de trombocytentelling onder $600 \times 10^9/l$, en in het ideale geval tussen $150 \times 10^9/l$ en $400 \times 10^9/l$, brengt en/of houdt. De stappen waarin de dosis wordt verhoogd, mogen in een gegeven wekelijks interval niet meer bedragen dan 0,5 mg/dag en de aanbevolen maximale enkelvoudige dosis mag niet meer bedragen dan 2,5 mg (zie rubriek 4.9). Gedurende klinisch onderzoek zijn doses van 10 mg/dag toegepast.

Het effect van de behandeling met anagrelide moet regelmatig worden gecontroleerd (zie rubriek 4.4). Als de startdosis > 1 mg/dag bedraagt, moet gedurende de eerste week van de behandeling om de twee

dagen een trombocytentelling worden uitgevoerd en daarna ten minste wekelijks totdat een stabiele onderhoudsdosis wordt verkregen. Doorgaans wordt binnen 14 tot 21 dagen na instelling van de behandeling een daling in de trombocytentelling waargenomen en bij de meeste patiënten wordt een voldoende grote therapeutische respons waargenomen en gehandhaafd bij een dosis van 1 tot 3 mg/dag (voor aanvullende informatie over de klinische effecten, zie rubriek 5.1).

Ouderen

De opgemerkte farmacokinetische verschillen tussen ouderen en jonge patiënten met ET (zie rubriek 5.2) rechtvaardigen niet het gebruik van een ander startregime of andere dosistitratiestap voor het bereiken van een individueel patiënt-geoptimaliseerd anagrelideregime.

Gedurende klinisch onderzoek was ongeveer 50% van de patiënten behandeld met anagrelide ouder dan 60 jaar, en bij deze patiënten waren geen leeftijdsspecifieke dosisaanpassingen vereist. Zoals verwacht kwamen echter in deze leeftijdsgroep twee maal zoveel ernstige bijwerkingen voor (vooral cardiaal).

Nierinsufficiëntie

Er zijn beperkte farmacokinetische gegevens voor deze patiëntenpopulatie beschikbaar. De potentiële risico's en voordelen van een behandeling met anagrelide bij een patiënt met nierinsufficiëntie moeten tegen elkaar worden afgewogen alvorens een behandeling in te stellen (zie rubriek 4.3).

Leverinsufficiëntie

Er zijn beperkte farmacokinetische gegevens voor deze patiëntenpopulatie beschikbaar. De leverstofwisseling vormt echter de belangrijkste route voor klaring van anagrelide. De leverfunctie zal dus waarschijnlijk dit proces beïnvloeden. Derhalve wordt afgeraden patiënten met matige of ernstige leverinsufficiëntie met anagrelide te behandelen. De potentiële risico's en voordelen van een behandeling met anagrelide bij een patiënt met lichte leverinsufficiëntie moeten tegen elkaar worden afgewogen alvorens een behandeling in te stellen (zie rubrieken 4.3 en 4.4).

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van anagrelide bij kinderen zijn niet vastgesteld. De ervaring bij kinderen en adolescenten is zeer beperkt; in deze patiëntengroep dient men voorzichtig te zijn met het gebruik van anagrelide. Bij gebrek aan specifieke pediatrie richtlijnen worden de diagnostische criteria van de WGO voor de diagnose van ET bij volwassenen relevant geacht voor pediatrie patiënten. De diagnostische richtlijnen voor essentiële trombocytemie moeten zorgvuldig worden opgevolgd en de diagnose moet regelmatig herbeoordeeld worden in geval van onzekerheid. Bovendien moet getracht worden om een onderscheid te maken met erfelijke of secundaire trombocytose, mogelijk door middel van genetische analyse en een beenmergbiopsie.

Bij pediatrie patiënten met een hoog risico wordt doorgaans cytoreductieve therapie overwogen.

De behandeling met anagrelide mag enkel worden opgestart wanneer de patiënt tekenen van ziekteprogressie vertoont of een trombose heeft. Als de behandeling wordt opgestart, moeten de voordelen en risico's van de behandeling met anagrelide regelmatig worden gecontroleerd en moet de noodzaak van een verdere behandeling periodiek worden herzien.

De streefwaarden met betrekking tot de trombocytentelling worden per patiënt op individuele basis bepaald door de behandelend arts.

Bij pediatrie patiënten die geen bevredigende respons vertonen na ongeveer 3 maanden behandeling moet overwogen worden om de behandeling stop te zetten (zie rubriek 4.4).

De momenteel beschikbare gegevens worden beschreven in rubriek 4.4, 4.8, 5.1 en 5.2, maar er kan geen doseringsadvies worden gegeven.

Wijze van toediening

Voor oraal gebruik. De capsules moeten in hun geheel worden doorgeslikt. De inhoud mag niet verpulverd of in een vloeistof verdund worden.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor anagrelide of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

Patiënten met matige of ernstige leverinsufficiëntie.

Patiënten met matige of ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring < 50 ml/min).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Leverinsufficiëntie

De potentiële risico's en voordelen van een behandeling met anagrelide bij een patiënt met lichte leverinsufficiëntie moeten tegen elkaar worden afgewogen alvorens een behandeling in te stellen.

Gebruik bij patiënten met verhoogde transaminasewaarden (> 5 maal de bovenlimiet van de normaalwaarde) wordt afgeraden (zie rubrieken 4.2 en 4.3).

Nierinsufficiëntie

De potentiële risico's en voordelen van een behandeling met anagrelide bij een patiënt met nierinsufficiëntie moeten tegen elkaar worden afgewogen alvorens een behandeling in te stellen (zie rubrieken 4.2 en 4.3).

Trombotisch risico

Abrupte stopzetting van de behandeling moet worden vermeden vanwege het risico op het plotseling toenemen van het aantal trombocyten, wat kan leiden tot mogelijk fatale trombotische complicaties, zoals cerebraal infarct. Patiënten moeten worden geïnformeerd hoe zij vroege tekenen en symptomen die wijzen op trombotische complicaties, zoals cerebraal infarct, kunnen herkennen en worden verteld dat zij medische hulp zoeken indien symptomen optreden.

Stopzetten van de behandeling

In geval van een onderbreking van de dosis of stopzetting van de behandeling, is de opleving van het aantal trombocyten variabel, maar de trombocytentelling zal binnen 4 dagen na het staken van de behandeling met anagrelide beginnen toe te nemen en zal daarna binnen 10 tot 14 dagen terugkeren naar de waarden van vóór de behandeling, met mogelijke rebound boven de baselinewaarden. Daarom moeten trombocyten frequent worden gecontroleerd (zie rubriek 4.2).

Monitoring

De therapie vereist zorgvuldig klinisch toezicht op de patiënt, waaronder volledige tellingen van bloedcellen (hemoglobine en witte bloedcellen en trombocyten), beoordeling van de leverfunctie (ALAT en ASAT), de nierfunctie (serumcreatinine en ureum) en elektrolyten (kalium, magnesium en calcium).

Cardiovasculair

Er zijn ernstige cardiovasculaire bijwerkingen gemeld inclusief gevallen van torsade de pointes, ventriculaire tachycardie, cardiomyopathie, cardiomegalie en congestief hartfalen (zie rubriek 4.8).

Men dient voorzichtig te zijn bij het gebruik van anagrelide bij patiënten met bekende risicofactoren voor verlenging van het QT-interval, zoals congenitaal lang QT-syndroom, een bekende voorgeschiedenis van verkregen QTc-verlenging, geneesmiddelen die het QTc-interval kunnen verlengen en hypokaliëmie.

Voorzichtigheid is ook geboden bij patiënten die mogelijk een hogere maximale plasmaconcentratie ($C_{\max}$) van anagrelide of de actieve metaboliet ervan, 3-hydroxyanagrelide, hebben, bijv. leverfunctiestoornis of gebruik met CYP1A2-remmers (zie rubriek 4.5).

Nauwlettend monitoren op een effect op het QTc-interval is raadzaam.

Een cardiovasculair onderzoek, inclusief een baseline ECG en echocardiografie, wordt voor alle patiënten aanbevolen vóór aanvang van de behandeling met anagrelide. Alle patiënten dienen tijdens de behandeling regelmatig te worden gemonitord (bijv. ECG of echocardiografie) op aanwijzingen van cardiovasculaire effecten waarvoor mogelijk aanvullend cardiovasculair onderzoek nodig is. Hypokaliëmie of hypomagnesiëmie moet vóór toediening van anagrelide worden gecorrigeerd en dienen tijdens de behandeling periodiek te worden gemonitord.

Anagrelide is een remmer van cyclisch AMP-fosfodiësterase III en in verband met de positieve inotrope en chronotrope effecten dient men bij patiënten van ongeacht welke leeftijd met bekende of vermoedelijke hartziekte voorzichtig te zijn met het gebruik van anagrelide. Bovendien hebben zich ook ernstige cardiovasculaire bijwerkingen voorgedaan bij patiënten zonder vermoedelijke hartziekte en met een normaal cardiovasculair onderzoek vóór de behandeling.

Anagrelide dient uitsluitend te worden gebruikt als de potentiële voordelen van therapie groter zijn dan de potentiële risico's.

Pulmonale hypertensie

Er zijn gevallen van pulmonale hypertensie gemeld bij patiënten die werden behandeld met anagrelide. Patiënten moeten worden gecontroleerd op symptomen van een onderliggende cardiopulmonale aandoening voordat een behandeling met anagrelide wordt ingesteld en tijdens behandeling met anagrelide.

Pediatrische patiënten

Er zijn slechts zeer beperkte gegevens beschikbaar omtrent het gebruik van anagrelide bij kinderen, en anagrelide mag daarom bij deze patiëntengroep slechts met zorg worden gebruikt (zie rubrieken 4.2, 4.8, 5.1 en 5.2). Net zoals bij volwassen patiënten moet vóór de behandeling en op regelmatige basis tijdens de behandeling een volledige bloedtelling en een beoordeling van de hart-, lever- en nierfunctie worden uitgevoerd. De ziekte kan tot myelofibrose of AML evolueren. Hoewel niet bekend is hoe snel een dergelijke progressie optreedt, hebben kinderen een langer ziektebeloop en kunnen daardoor een verhoogd risico lopen op maligne transformatie in vergelijking met volwassenen. Kinderen moeten regelmatig gecontroleerd worden op ziekteprogressie volgens de standaard klinische praktijk, bijvoorbeeld met lichamelijk onderzoek, beoordeling van relevante ziektemarkers en beenmergbiopsie.

Afwijkingen moeten onmiddellijk beoordeeld worden en gepaste maatregelen moeten genomen worden, waaronder mogelijk ook een dosisverlaging, onderbreking of stopzetting van de behandeling.

Klinisch relevante interacties

Anagrelide is een remmer van cyclisch-AMP-fosfodiësterase III (C-AMP-PDE III). Gelijktijdig gebruik van anagrelide met andere PDE-III-remmers, bijvoorbeeld milrinon, amrinon, enoximon, olprinon en cilostazol wordt afgeraden.

Gelijktijdig gebruik van anagrelide en acetylsalicylzuur is in verband gebracht met ernstige hemorragische incidenten (zie rubriek 4.5).

Hulpstoffen

Xagrid bevat lactose. Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, Lapp lactasedeficiëntie of glucose-galactose malabsorptie, dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er zijn slechts beperkte farmacokinetische en/of farmacodynamische onderzoeken uitgevoerd naar mogelijke interacties tussen anagrelide en andere geneesmiddelen.

Effecten van andere werkzame stoffen op anagrelide

- Uit *in-vivo* interactieonderzoeken bij de mens blijkt dat digoxine en warfarine geen effect hebben op de farmacokinetische eigenschappen van anagrelide.

CYP1A2-remmers

- Anagrelide wordt voornamelijk gemetaboliseerd door CYP1A2. Het is bekend dat CYP1A2 wordt geremd door verscheidene geneesmiddelen, onder meer fluvoxamine en enoxacine, en dergelijke geneesmiddelen kunnen theoretisch een negatieve invloed hebben op de klaring van anagrelide.

CYP1A2-inductoren

- CYP1A2-inductoren (zoals omeprazol) kunnen de blootstelling aan anagrelide verminderen (zie rubriek 5.2). De gevolgen voor het veiligheids- en werkzaamheidsprofiel van anagrelide zijn niet vastgesteld. Daarom wordt klinische en biologische controle aanbevolen bij patiënten die gelijktijdig CYP1A2-inductoren nemen. Zo nodig kan de dosis anagrelide worden aangepast.

Effecten van anagrelide op andere werkzame stoffen

- Anagrelide heeft een beperkte remmende werking op CYP1A2, wat theoretisch kan betekenen dat er mogelijke interactie optreedt met andere gelijktijdig toegediende geneesmiddelen die hetzelfde klaringsmechanisme gebruiken, bijvoorbeeld theofylline.
- Anagrelide is een remmer van PDE III. De effecten van geneesmiddelen met vergelijkbare eigenschappen, bijvoorbeeld de inotrope middelen milrinon, enoximon, amrinon, olprinon en cilostazol, kunnen door anagrelide worden versterkt.
- *In vivo* bij de mens blijkt dat anagrelide geen effect heeft op de farmacokinetische eigenschappen van digoxine en warfarine.
- In de doses aanbevolen voor gebruik bij de behandeling van essentiële trombocytose kan anagrelide de effecten versterken van andere geneesmiddelen die trombocytenaggregatie remmen of modifieren, bijvoorbeeld acetylsalicylzuur.
- In een klinisch interactieonderzoek bij gezonde proefpersonen, werd aangetoond dat gelijktijdige toediening van een herhalingsdosis anagrelide 1 mg eenmaal daags en acetylsalicylzuur 75 mg eenmaal daags de antibloedplaatjesaggregatie-effecten van elke werkzame stof kan verhogen in vergelijking met toediening van acetylsalicylzuur alleen. Bij een aantal gelijktijdig met acetylsalicylzuur en anagrelide behandelde patiënten met ET zijn ernstige hemorragieën opgetreden. Daarom moeten de potentiële risico's van gelijktijdig gebruik van anagrelide met acetylsalicylzuur tegen elkaar worden afgewogen alvorens een behandeling in te stellen, met name bij patiënten met een hoog risicoprofiel voor hemorragie.
- Anagrelide kan bij bepaalde patiënten ingewandsstoornissen en de resorptie van hormonale anticonceptiemiddelen voor oraal gebruik negatief beïnvloeden.

Interacties met voedsel

- Voedsel vertraagt de absorptie van anagrelide maar veroorzaakt geen significante wijziging in de systemische blootstelling.
- De effecten van voedsel op de biologische beschikbaarheid worden niet als klinisch relevant voor het gebruik van anagrelide beschouwd.

Pediatrische patiënten

Onderzoek naar interacties is alleen bij volwassenen uitgevoerd.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vrouwen die zwanger kunnen worden

Vrouwen die zwanger kunnen worden, moeten effectieve anticonceptie gebruiken tijdens de behandeling met anagrelide.

Zwangerschap

Er zijn geen toereikende gegevens over het gebruik van anagrelide bij zwangere vrouwen. Uit dieronderzoek is reproductietoxiciteit gebleken (zie rubriek 5.3). Het potentiële risico voor de mens is onbekend. Daarom wordt Xagrid niet aanbevolen voor gebruik tijdens de zwangerschap.

Als anagrelide gedurende de zwangerschap wordt toegepast of als de patiënte zwanger raakt terwijl zij het geneesmiddel gebruikt, dan moet zij worden ingelicht over het potentiële risico voor de foetus.

Borstvoeding

Het is niet bekend of anagrelide/metabolieten in de moedermelk wordt/worden uitgescheiden. Uit beschikbare gegevens bij dieren blijkt dat anagrelide/metabolieten in melk wordt/worden uitgescheiden. Risico voor pasgeborenen/zuigelingen kan niet worden uitgesloten. Borstvoeding moet worden gestaakt tijdens behandeling met anagrelide.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens over het effect van anagrelide op de vruchtbaarheid bij de mens beschikbaar. Bij mannelijke ratten was er geen effect op de vruchtbaarheid of reproductieve prestatie met anagrelide. Bij gebruik van doses hoger dan het therapeutische bereik bij vrouwelijke ratten, verstoorte anagrelide de implantatie (zie rubriek 5.3).

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Bij klinische ontwikkeling werd vaak duizeligheid gerapporteerd. Patiënten moeten erop worden gewezen dat zij niet mogen autorijden of machines mogen bedienen als zij tijdens het gebruik van anagrelide duizeligheid ondervinden.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De veiligheid van anagrelide is onderzocht in 4 open-label klinische onderzoeken. In 3 van de onderzoeken ontvingen 942 patiënten anagrelide in een gemiddelde dosis van ongeveer 2 mg/dag en werden beoordeeld op veiligheid. In deze onderzoeken ontvingen 22 patiënten anagrelide gedurende een periode tot 4 jaar.

In het latere onderzoek ontvingen 3660 patiënten anagrelide in een gemiddelde dosis van ongeveer 2 mg/dag en werden beoordeeld op veiligheid. In dit onderzoek ontvingen 34 patiënten anagrelide gedurende een periode tot 5 jaar.

De vaakst gerapporteerde bijwerkingen die gepaard gingen met anagrelide waren hoofdpijn, bij ongeveer 14% van de patiënten, palpitations, bij ongeveer 9% van de patiënten, vochtretentie en misselijkheid, beide bij ongeveer 6% van de patiënten, en diarree bij 5% van de patiënten. Deze bijwerkingen zijn voorspelbaar op grond van de farmacologie van anagrelide (remming van PDE III). Geleidelijke dosistitratie kan deze effecten helpen verminderen (zie rubriek 4.2).

Getabelleerde lijst van bijwerkingen

Bijwerkingen voortkomend uit klinische onderzoeken, veiligheidsonderzoeken na vergunningverlening en spontane meldingen worden in de onderstaande tabel gepresenteerd. Binnen de systeem/orgaanklassen worden ze onder de volgende rubrieken vermeld: Zeer vaak ($\geq 1/10$); Vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$); Soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); Zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); Zeer zelden ($< 1/10.000$), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

MedDRA Systeem/ orgaanklasse	Frequentie van bijwerkingen				
	<i>Zeer vaak</i>	<i>Vaak</i>	<i>Soms</i>	<i>Zelden</i>	<i>Niet bekend</i>
<i>Bloed- en lymfestelsel- aandoeningen</i>		Anemie	Pancytopenie Trombocytopenie Bloedingen Ecchymose		
<i>Voedings- en stofwisselings- stoornissen</i>		Vochtretentie	Oedeem Gewichtsverlies	Gewichts- toename	

MedDRA Systeem/ orgaanklasse	Frequentie van bijwerkingen				
	<i>Zeer vaak</i>	<i>Vaak</i>	<i>Soms</i>	<i>Zelden</i>	<i>Niet bekend</i>
<i>Zenuwstelsel- aandoeningen</i>	Hoofdpijn	Duizeligheid	Depressie Amnesie Verwardheid Slapeloosheid Paresthesie Hypo-esthesie Zenuwachtigheid Droge mond	Migraine Dysartrie Somnolentie Afwijkende coördinatie	
<i>Oogaandoeningen</i>				Diplopie Afwijkende visus	Cerebraal infarct*
<i>Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen</i>				Tinnitus	
<i>Hartaandoeningen</i>		Tachycardie Palpitaties	Ventriculaire tachycardie Congestief hartfalen Atriale fibrillatie Supraventriculaire tachycardie Aritmie Hypertensie Syncope	Myocardinfarct Cardio- myopathie Cardiomegalie Pericardiale effusie Angina pectoris Posturale hypotensie Vasodilatatie Prinzmetal- angina	Torsade de pointes
<i>Ademhalingsstelsel -, borstkas- en mediastinum- aandoeningen</i>			Pulmonale hypertensie Longontsteking Pleura-effusie Dyspneu Epistaxis	Pulmonale infiltraten	Interstitiële longziekte inclusief pneumonitis en allergische alveolitis
<i>Maagdarmsstelsel- aandoeningen</i>		Diarree Braken Buikpijn Misselijkheid Flatulentie	Gastro-intestinale bloedingen Pancreatitis Anorexia Dyspepsie Constipatie Gastro-intestinale stoornissen	Colitis Gastritis Bloedend tandvlees	
<i>Lever- en galaandoeningen</i>			Verhoogde leverenzymen		Hepatitis
<i>Huid- en onderhuid- aandoeningen</i>		Huiduitslag	Alopecia Pruritus Huidverkleuring	Droge huid	
<i>Skeletspierstelsel- en bindweefsel- aandoeningen</i>			Artralgie Myalgie Rugpijn		
<i>Nier- en urineweg- aandoeningen</i>			Impotentie	Nierfalen Nycturie	Tubulo- interstitiële nefritis

MedDRA Systeem/ orgaanklasse	Frequentie van bijwerkingen				
	<i>Zeer vaak</i>	<i>Vaak</i>	<i>Soms</i>	<i>Zelden</i>	<i>Niet bekend</i>
<i>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen</i>		Vermoeidheid	Pijn op de borst Koorts Koude rillingen Malaise Gevoel van zwakte	Griepachtig syndroom Pijn Asthenie	
<i>Onderzoeken</i>				Bloedcreatinine verhoogd	

* Cerebraal infarct (zie rubriek 4.4 Trombotisch risico)

Pediatrische patiënten

48 patiënten van 6 tot en met 17 jaar (19 kinderen en 29 adolescenten) hebben gedurende maximaal 6,5 jaar anagrelide toegediend gekregen, ofwel in klinische studies ofwel als onderdeel van een ziekteregister (zie rubriek 5.1).

De meeste bijwerkingen die werden waargenomen, waren bijwerkingen die beschreven staan in de Samenvatting van de productkenmerken. De veiligheidsgegevens zijn echter beperkt en maken het niet mogelijk om een zinvolle vergelijking te maken tussen volwassen en pediatrie patiënten (zie rubriek 4.4).

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb. Website: www.lareb.nl.

4.9 Overdosering

Er zijn casusbeschrijvingen van opzettelijke overdosering met anagrelide ontvangen na het in de handel brengen van het geneesmiddel. De gemelde symptomen zijn onder meer sinustachycardie en braken. De symptomen verdwenen met conservatief beleid.

Van anagrelide is bij hogere dan aanbevolen doses aangetoond dat het verlagen van de bloeddruk produceert met incidentele gevallen van hypotensie. Een enkele dosis van 5 mg anagrelide kan leiden tot een daling in de bloeddruk, gewoonlijk vergezeld van duizeligheid.

Er is geen specifiek antidotum voor anagrelide vastgesteld. In geval van overdosering is zorgvuldig klinisch toezicht op de patiënt vereist; dit omvat regelmatige trombocytentellingen met het oog op trombocytopenie. De dosis dient eventueel te worden verlaagd of stopgezet, totdat de trombocytentelling tot normale waarden terugkeert (zie rubriek 4.4).

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Overige antineoplastica. ATC-code: L01XX35.

Werkingsmechanisme

Het precieze mechanisme waardoor anagrelide het aantal trombocyten in het bloed doet dalen, is niet bekend. In onderzoeken met celkweken onderdrukte anagrelide de expressie van transcriptiefactoren, waaronder GATA-1 en FOG-1 die noodzakelijk zijn voor megakaryocytopoëse, hetgeen uiteindelijk leidt tot verminderde trombocytenproductie.

In *in vitro* onderzoeken van humane megakaryocytopoëse is vastgesteld dat de remmende werking van anagrelide op de vorming van trombocyten bij de mens gemedieerd wordt door vertraging van de rijping van megakaryocyten en door vermindering van hun grootte en ploïdie. Aanwijzingen voor een vergelijkbare werking *in vivo* werden verkregen uit beenmergbiopsies afkomstig van behandelde patiënten.

Anagrelide is een remmer van cyclisch AMP fosfodiësterase III.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

De veiligheid en werkzaamheid van anagrelide als een middel dat het aantal trombocyten doet verminderen zijn beoordeeld in vier open-label, niet-gecontroleerde klinische onderzoeken (onderzoeknummers 700-012, 700-014, 700-999 en 13970-301) waaraan meer dan 4000 patiënten met myeloproliferatieve neoplasma's (MPN's) deelnamen. Bij patiënten met essentiële trombocytose werd een volledige respons gedefinieerd als een afname in het aantal trombocyten tot $\leq 600 \times 10^9/l$ of een daling van $\geq 50\%$ ten opzichte van de uitgangswaarde en behoud van deze daling gedurende ten minste 4 weken. In onderzoek 700-012, 700-014, 700-999 en 13970-301 varieerde de tijd tot een volledige respons van 4 tot 12 weken. Het klinisch profiel in termen van hemorragische symptomen is niet overtuigend aangetoond.

Effecten op hartslag en QTc-interval

Het effect van twee dosisniveaus van anagrelide (enkele doses van 0,5 mg en 2,5 mg) op de hartslag en het QTc-interval werd geëvalueerd in een dubbelblind, gerandomiseerd, placebo- en actief-gecontroleerd, cross-over onderzoek bij gezonde volwassen mannen en vrouwen.

Gedurende de eerste 12 uur werd een dosis-gerelateerde verhoging van de hartslag waargenomen, waarbij de maximale verhoging optrad omstreeks het moment van maximale concentraties. De maximale verandering in gemiddelde hartslag trad 2 uur na toediening op en was +7,8 slagen per minuut (bpm) voor 0,5 mg en +29,1 bpm voor 2,5 mg.

Een tijdelijke verhoging van de gemiddelde QTc werd waargenomen voor beide doses tijdens perioden van toenemende hartslag en de maximale verandering in gemiddelde QTcF (Fridericia-correctie) was +5,0 msec optredend na 2 uur voor 0,5 mg en +10,0 msec optredend na 1 uur voor 2,5 mg.

Pediatrische patiënten

In een open-label klinisch onderzoek bij 8 kinderen en 10 adolescenten (waaronder patiënten die nog nooit met anagrelide waren behandeld of patiënten die voordien gedurende maximaal 5 jaar met anagrelide waren behandeld) was de mediane trombocytentelling tot een gecontroleerd niveau gedaald na 12 weken behandeling. De gemiddelde dagdosis was doorgaans hoger bij adolescenten. In een pediatrisch registeronderzoek was de mediane trombocytentelling sinds de diagnose gedaald en deze bleef gedurende maximaal 18 maanden behouden bij 14 pediatrische patiënten met ET (4 kinderen, 10 adolescenten) die met anagrelide behandeld werden. In eerdere open-label onderzoeken werden mediane dalingen in de trombocytentelling waargenomen bij 7 kinderen en 9 adolescenten die gedurende 3 maanden tot 6,5 jaar met anagrelide behandeld werden.

Bij alle onderzoeken met pediatrische patiënten met ET was de gemiddelde totale dagdosis anagrelide zeer uiteenlopend, maar over het algemeen suggereren de gegevens dat adolescenten dezelfde start- en onderhoudsdoses kunnen gebruiken als volwassenen en dat een lagere startdosis van 0,5 mg/dag geschikt is voor kinderen ouder dan 6 jaar (zie rubriek 4.2, 4.4, 4.8, 5.2). Bij alle pediatrische patiënten is voorzichtige titratie naar een patiëntspecifieke dagdosis noodzakelijk.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Na orale toediening van anagrelide bij de mens wordt ten minste 70% geresorbeerd vanuit het maagdarmkanaal. Bij nuchtere proefpersonen wordt de piekplasmaconcentratie ongeveer 1 uur na toediening bereikt. Farmacokinetische gegevens van gezonde proefpersonen hebben aangetoond dat

voedsel de $C_{\max}$ -waarde van anagrelide met 14% doet dalen, maar de AUC-waarde met 20% doet stijgen. Voedsel deed ook de $C_{\max}$ van de actieve metaboliet, 3-hydroxyanagrelide, dalen met 29%, hoewel het geen invloed had op de AUC-waarde.

Biotransformatie

Anagrelide wordt voornamelijk gemetaboliseerd via CYP1A2 waarbij 3-hydroxyanagrelide wordt gevormd. Dit wordt verder gemetaboliseerd via CYP1A2 tot de inactieve metaboliet, 2-amino-5,6-dichloor-3,4-dihydroquinazoline.

Het effect van omeprazol, een CYP1A2-inductor, op de farmacokinetiek van anagrelide is onderzocht bij 20 gezonde, volwassen proefpersonen na meerdere dagelijkse doses van 40 mg. De resultaten toonden aan dat bij de aanwezigheid van omeprazol, de $AUC_{(0-\infty)}$, $AUC_{(0-t)}$, en $C_{\max}$ van anagrelide met respectievelijk 27%, 26%, en 36% werden gereduceerd; en dat de overeenkomende waarden van 3-hydroxy-anagrelide, een metaboliet van anagrelide, werden gereduceerd met respectievelijk 13%, 14% en 18%.

Eliminatie

De plasmahalfwaardetijd van anagrelide is kort, ongeveer 1,3 uur, en zoals aan de hand van de halfwaardetijd te verwachten was, zijn er geen aanwijzingen voor ophoping van anagrelide in plasma. Minder dan 1% wordt als anagrelide teruggevonden in de urine. De gemiddelde terugwinning van 2-amino-5,6-dichloor-3,4-dihydroquinazoline uit urine bedraagt ongeveer 18-35% van de toegediende dosis.

Daarnaast geven deze resultaten geen aanwijzingen voor auto-inductie van de anagrelideklaring.

Lineariteit

Dosisproportionaliteit is vastgesteld in het dosisbereik van 0,5 mg tot 2 mg.

Pediatrische patiënten

Uit de farmacokinetische gegevens van bloedgestelde, nuchtere kinderen en adolescenten (in de leeftijd van 7 tot en met 16 jaar) met essentiële trombocytemie blijkt dat de waarden voor $C_{\max}$ en AUC in voor dosis genormaliseerde blootstelling aan anagrelide hoger neigden te zijn bij kinderen/adolescenten in vergelijking met volwassenen. Er was eveneens een neiging tot een hogere dosis-genormaliseerde blootstelling aan de actieve metaboliet.

Ouderen

Farmacokinetische gegevens over nuchtere oudere patiënten met ET (in de leeftijd van 65 tot en met 75 jaar) in vergelijking met nuchtere volwassen patiënten (in de leeftijd van 22 tot en met 50 jaar) geven aan dat de $C_{\max}$ en AUC van anagrelide respectievelijk 36% en 61% hoger waren bij oudere patiënten maar dat de $C_{\max}$ en AUC van de werkzame metaboliet, 3-hydroxyanagrelide, respectievelijk 42% en 37% lager waren bij de oudere patiënten. Deze verschillen waren waarschijnlijk het gevolg van lager presysteemisch metabolisme van anagrelide tot 3-hydroxyanagrelide bij de oudere patiënten.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Toxiciteit bij herhaalde dosering

Na herhaalde orale toediening van anagrelide bij honden, werden subendocardiale bloeding en focale myocardiale necrose waargenomen bij 1 mg/kg/dag of hoger bij reuen en teven waarbij reuen gevoeliger waren. De 'no observed effect level' (NOEL) (waarde waarbij geen effect wordt gezien) voor reuen (0,3 mg/kg/dag) komt overeen met 0,1, 0,1 en 1,6 keer de AUC bij mensen voor respectievelijk anagrelide bij 2 mg/dag en de metabolieten BCH24426 en RL603.

Reproductietoxiciteit

Vruchtbaarheid

Bij mannelijke ratten bleek anagrelide bij orale doses tot maximaal 240 mg/kg/dag (>1.000 keer een dosis van 2 mg/dag, op basis van lichaamsoppervlakte) geen effect te hebben op de vruchtbaarheid en

de reproductieve prestatie. Bij vrouwelijke ratten werden toenames van pre- en post-implantatieverlies en een daling in het gemiddelde aantal levende embryo's waargenomen bij 30 mg/kg/dag. De NOEL (10 mg/kg/dag) bij dit effect was 143, 12 en 11 keer hoger dan de AUC bij mensen respectievelijk bij toediening van een dosis anagrelide van 2 mg/dag en de metabolieten BCH24426 en RL603.

Onderzoeken naar embryofoetale ontwikkeling

Maternaal toxische doses van anagrelide bij de rat en het konijn zijn in verband gebracht met hogere resorptie van embryo's en met foetale mortaliteit.

In een onderzoek naar pre- en postnatale ontwikkeling bij vrouwelijke ratten, produceerde anagrelide in orale doses van ≥ 10 mg/kg een niet-nadelige verlenging van de drachtperiode. Bij de NOEL-dosis (3 mg/kg/dag) waren de AUC's voor anagrelide en de metabolieten BCH24426 en RL603 14, 2 en 2 keer hoger dan de AUC bij mensen bij toediening van een orale dosis anagrelide van 2 mg/dag.

Doses anagrelide van ≥ 60 mg/kg verlengden de partusduur bij het vrouwtje en verhoogden de mortaliteit bij de foetus. Bij de NOEL-dosis (30 mg/kg/dag) waren de AUC's voor anagrelide en de metabolieten BCH24426 en RL603 respectievelijk 425, 31 en 13 keer hoger dan de AUC bij mensen bij toediening van een orale dosis anagrelide van 2 mg/dag.

Potentiële mutageniteit en carcinogeniteit

In onderzoeken naar het genotoxisch potentieel van anagrelide zijn geen mutagene of clastogene effecten vastgesteld.

In een twee jaar durende carcinogeniteitsstudie bij ratten, zijn non-neoplastische en neoplastische vaststellingen gedaan. Deze zijn in verband gebracht met of toegeschreven aan een te sterk farmacologisch effect. Bij deze waarnemingen was de incidentie van adrenaal feochromocytoom verhoogd vergeleken met de controlegroep: bij mannelijke dieren in alle dosiseniveaus (≥ 3 mg/kg/dag) en bij vrouwelijke dieren die 10 mg/kg/dag en meer kregen. De laagste dosis bij mannelijke dieren (3 mg/kg/dag) stemt overeen met 37 maal de humane AUC- blootstelling na een dosis van 1 mg tweemaal daags. Adenocarcinomen, van de baarmoeder van epigenetische oorsprong kunnen gerelateerd zijn aan enzym-inductie van de CYP1-familie. Ze werden vastgesteld bij vrouwelijke dieren die 30 mg/kg/dag kregen, wat overeenstemt met 572 maal de humane AUC -blootstelling na een dosis van 1 mg tweemaal per daags.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Inhoud van de capsule

Povidon (E1201) Lactose, watervrij
Lactose (monohydraat) Cellulose, microkristallijn (E460)
Crospovidon
Magnesiumstearaat

Filmomhulsel capsule

Gelatine
Titaandioxide (E171)

Drukinkt

Schellak
Sterke ammoniumoplossing
Kaliumhydroxide (E525)
IJzeroxide zwart (E172)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

4 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Flessen van hogedichtheidpolyethyleen (HDPE) met kindveilige sluitingen en desiccans met 100 capsules.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Geen bijzondere vereisten.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Takeda Pharmaceuticals International AG Ireland Branch
Block 2 Miesian Plaza
50 – 58 Baggot Street Lower
Dublin 2
D02 HW68
Ierland

8. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/04/295/001

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 16 november 2004

Datum van laatste verlenging: 18 juli 2014

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

01/2023

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>.