

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

▼ Ovaj lijek je predmet dodatnog praćenja/nadzora. Ovo će omogućiti da se nove bezbjedonosne informacije o lijeku pribave u što kraćem vremenu. Od zdravstvenih stručnjaka se traži da prijave svaku sumnju na neželjeno dejstvo predmetnog lijeka. Pogledajte dio 4.8 u kome je naznačen način prijavljivanja neželjenih dejstava.”

1. NAZIV LIJEKA

Atremia

0,5 mg

kapsula, tvrda

anagrelid

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna kapsula, tvrda sadrži 0,5 mg anagrelida (u obliku anagrelid hidrohlorida).

Pomoćne supstance s poznatim učinkom:

Jedna kapsula, tvrda sadrži laktoza monohidrat (28,0 mg) i laktozu (32,9 mg).

Za potpun popis pomoćnih supstanci vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Kapsula, tvrda.

Kapsula neprozirnog bijelog tijela i kapice.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Lijek Atremia je indikovano za smanjenje povećanog broja trombocita kod rizičnih bolesnika sa esencijalnom trombocitemijom (ET) koji ne podnose dobro trenutno primjenjivanu terapiju ili kojima se povećan broj trombocita nije primjenjivanom terapijom smanjio na prihvatljivi nivo .

Rizični bolesnik

Rizičnog bolesnika sa esencijalnom trombocitemijom određuje jedno ili više obilježja:

- dob iznad 60 godina ili
- broj trombocita $>1000 \times 10^9/l$ ili
- trombohemoragijski događaji u anamnezi.

4.2 Doziranje i način primjene

Terapiju anagrelidom treba da započne kliničar sa iskustvom u liječenju bolesnika sa esencijalnom trombocitemijom.

Doziranje

Preporučena početna doza anagrelida je 1 mg/dan, a treba je primjenjivati oralno podijeljena u u dvije pojedinačne doze (0,5 mg/doza).

Početnu dozu treba primijenjivati najmanje tokom jedne nedjelje. Nakon toga, doziranje može biti individualno prilagođeno kako bi se postigla najniža doza potrebna za snižavanje i/ili održavanje broja trombocita ispod $600 \times 10^9/l$ i idealno broja trombocita između $150 \times 10^9/l$ i $400 \times 10^9/l$.

Povećanje dnevne doze ne treba da prelazi 0,5 mg nedjeljno, u bilo kojoj nedjelji, a preporučena maksimalna jednokratna doza ne smije da prelazi 2,5 mg (vidjeti dio 4.9). Tokom kliničkog razvoja korištene su doze od 10 mg/dan.

Terapijski efekat anagrelida mora se redovno provjeravati (vidjeti dio 4.4). Ukoliko je početna doza veća od 1 mg/kg, broj trombocita se treba određivati svaka dva dana tokom prve nedjelje liječenja, te nakon toga, najmanje jednom nedjeljno do postizanja stabilne doze održavanja. Smanjenje broja trombocita obično nastupa unutar 14 do 21 dan nakon početka liječenja i kod većine se bolesnika odgovarajuća terapijska doza može postići i održati unutar raspona od 1 do 3 mg na dan (za više informacija o kliničkom efektu vidjeti dio 5.1).

Stariji pacijenti

Uočene farmakokinetičke razlike između starijih i mlađih bolesnika sa esencijalnom trombocitemijom (vidjeti dio 5.2) ne nalažu primjenu drugačijeg početnog režima doziranja ili različitog postupka pri titraciji doze za postizanje optimalnog režima doziranja za pojedinog bolesnika.

Tokom kliničkog razvoja, približno 50% bolesnika liječenih sa anagrelidom je bilo starije od 60 godina i za te bolesnike nije bilo potrebno prilagođivati dozu zbog dobi. Međutim, kako se i očekivalo, bolesnici u ovoj dobnoj skupini su imali dvostruko veću učestalost ozbiljnih neželjenih reakcija (uglavnom srčanih).

Oštećenje funkcije bubrega

Postoje ograničeni farmakokinetički podaci za ovu skupinu bolesnika. Zbog toga, prije početka liječenja kod bolesnika s oštećenom funkcijom bubrega preporučuje se razmotriti omjer mogućih rizika i koristi od terapije anagrelidom (vidjeti dio 4.3).

Oštećenje funkcije jetre

Postoje ograničeni farmakokinetički podaci za ovu skupinu bolesnika. Međutim, kako je metabolizam u jetri glavni put klirensa lijeka, može se očekivati da će funkcija jetre uticati na taj proces. Zbog toga, liječenje anagrelidom se ne preporučuje kod bolesnika s umjerenim do teškim oštećenjem funkcije jetre. Prije početka liječenja bolesnika s blagim oštećenjem funkcije jetre preporučuje se razmotriti moguće rizike i koristi primjene anagrelida (vidjeti dijelove 4.3 i 4.4).

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost primjene anagrelida kod djece nije utvrđena. Iskustvo kod djece i adolescenata je vrlo ograničeno; anagrelid bi trebao biti primjenjen sa oprezom u ovoj skupini bolesnika. U nedostatku specifičnih pedijatrijskih smjernica, WHO dijagnostički kriteriji za esencijalnu trombocitemiju kod odraslih smatraju se primjenjivim za pedijatrijsku populaciju. Dijagnostičke smjernice za esencijalnu trombocitemiju treba pažljivo pratiti i dijagnozu preispitivati povremeno u slučajevima nesigurnosti, uz nastojanje da se esencijalna trombocitopenija razlikuje od hereditarne ili sekundarne trombocitoze, što može uključivati genetičku analizu i biopsiju koštane srži.

Kod visokorizičnih pedijatrijskih bolesnika se obično razmatra provođenje citoreduktivne terapije.

Liječenje anagrelidom treba započeti tek kada bolesnik pokazuje znakove progresije bolesti ili boluje od tromboze. Ukoliko se započne liječenje, rizik i korist primjene anagrelida se mora redovno nadzirati i povremeno procijenjivati potreba za nastavkom liječenja.

Ciljni broj trombocita kod svakog bolesnika određuje nadležni ljekar za svakog bolesnika pojedinačno.

Prekid liječenja treba uzeti u obzir kod pedijatrijskih bolesnika koji ne postignu zadovoljavajući terapijski odgovor nakon otprilike 3 mjeseca (vidjeti dio 4.2).

Trenutno dostupni podaci su opisani u dijelovima 4.4, 4.8, 5.1 i 5.2, ali nije moguće dati preporuku o doziranju.

Način primjene

Za oralnu primjenu. Kapsule se moraju progutati cijele. Nemojte drobiti ili otapati njihov sadržaj u tekućini.

4.3. Kontraindikacije

Preosjetljivost na anagrelid ili neku od pomoćnih supstanci navedenih u dijelu 6.1.

Umjerena do teška insuficijencija jetre.

Umjerena do teška insuficijencija bubrega (klirens kreatinina < 50 ml/min).

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri upotrebi

Oštećenje funkcije jetre

Potencijalni rizik i korist liječenja anagrelidom treba procijeniti kod bolesnika sa blagim oštećenjem funkcije jetre prije početka liječenja. Ne preporučuje se primjena kod bolesnika sa povišenim transaminazama (> 5 puta od gornje granice referentnog intervala) (vidjeti dijelove 4.2 i 4.3).

Oštećenje funkcije bubrega

Potencijalni rizik i korist liječenja anagrelidom treba procijeniti kod bolesnika sa insuficijencijom bubrega prije početka liječenja (vidjeti dijelove 4.2 i 4.3).

Rizik od tromboze

Potrebno je izbjeći nagli prekid liječenja zbog rizika od naglog povećanja broja trombocita, što može dovesti do potencijalno smrtonosnih trombotičkih komplikacija, kao što je moždani udar. Bolesnicima treba savjetovati kako prepoznati rane znakove i simptome koji upućuju na trombotičke komplikacije, kao što je moždani udar, i da u slučaju pojave simptoma potraže ljekarsku pomoć.

Prekid liječenja

U slučaju privremenog ili trajnog prekida liječenja vraćanje broja trombocita na prethodne vrijednosti varira, ali broj trombocita će se početi povećavati unutar 4 dana nakon prestanka liječenja anagrelidom i vratit će se na nivo prije liječenja unutar 10 do 14 dana, s tim da može narasti na nivo iznad početne vrijednosti. Stoga treba često pratiti trombocite (vidjeti dio 4.2).

Nadzor

Terapija zahtijeva strogi klinički nadzor bolesnika, što uključuje kompletnu krvnu sliku (vrijednosti hemoglobina i broja leukocita te trombocita), procjenu funkcije jetre (ALT i AST), funkcije bubrega (kreatinin u serumu i urea) i elektrolite (kalij, magnezij i kalcij).

Kardiovaskularni učinci

Prijavljene su ozbiljne kardiovaskularne neželjene reakcije uključujući slučajeve *torsade de pointes*, ventrikularne tahikardije, kardiomiopatije, kardiomegalije i kongestivnog zatajenja srca (vidjeti dio 4.8).

Potreban je oprez kad se anagrelid primjenjuje kod bolesnika s poznatim faktorima rizika za produženje QT intervala, kao što je kongenitalni sindrom dugog QT intervala, stečeno produženje QTc intervala u anamnezi, lijekovi koji mogu produžiti QTc interval i hipokalijemija.

Potreban je oprez i kod populacija koje mogu imati više maksimalne koncentracije (C_{max}) anagrelida ili njegovog aktivnog metabolita u plazmi, 3-hidroksianagrelida, npr. oštećenje funkcije jetre ili primjena s inhibitorima CYP1A2 (vidjeti dio 4.5).

Savjetuje se pažljivo pratiti učinak na QTc interval.

Za sve bolesnike preporučuje se kardiovaskularni pregled, uključujući početni EKG i ehokardiografija, prije započinjanja terapije anagrelidom. Bolesnike treba pratiti za vrijeme liječenja (npr. EKG ili ehokardiografija), zbog dokaza o kardiovaskularnim učincima koji mogu zahtijevati daljnje kardiovaskularne preglede i pretrage. Hipokalijemija ili hipomagnezijemija moraju biti korigovane prije primjene anagrelida i mora ih se povremeno pratiti tokom terapije.

Anagrelid je inhibitor cikličke AMP fosfodiesteraze III pa ga zbog njegovih pozitivnih inotropnih i hronotropnih učinaka treba primjenjivati sa oprezom kod bolesnika bilo koje dobi s potvrdom ili sumnjom na srčanu bolest. Šta više, ozbiljne kardiovaskularne neželjene reakcije nastale su i kod bolesnika bez sumnje na srčanu bolest te s normalnim nalazom na kardiovaskularnom pregledu prije liječenja.

Anagrelid se smije primjenjivati samo ako su moguće koristi terapije veće od mogućih rizika.

Plućna hipertenzija

Kod bolesnika liječenih anagrelidom zabilježeni su slučajevi plućne hipertenzije. Prije početka te tokom terapije anagrelidom, potrebno je procijeniti imaju li bolesnici znakove i simptome osnovne kardiopulmonalne bolesti.

Pedijatrijska populacija

Dostupni su vrlo ograničeni podaci u upotrebi anagrelida kod pedijatrijske populacije i anagrelid treba koristiti sa oprezom u ovoj skupini bolesnika (vidjeti dijelove 4.2, 4.8, 5.1 i 5.2).

Kao i kod odrasle populacije, kompletnu krvnu sliku i procjenu srčane, hepatične i renalne funkcije treba ispitati prije početka liječenja i redovno pratiti tokom liječenja. Bolest može napredovati u

mijelofibrozu ili akunu mijeloičnu leukemiju (AML). Iako je stopa takve progresije nepoznata, djeca imaju duži tok bolesti i mogu zbog toga biti pod povećanim rizikom za maligne transformacije, u odnosu na odrasle.

Kod djece treba redovno pratiti napredovanje bolesti u skladu sa standardnim kliničkim praksama, kao što su ljekarski pregled, procjena relevantnih pokazatelja bolesti i biopsija koštane srži.

Bilo koje abnormalnosti treba odmah procijeniti i preduzeti odgovarajuće mjere, koje takođe mogu uključivati smanjenje doze, obustavu ili prekid terapije.

Klinički važne interakcije

Anagrelid je inhibitor fosfodiesteraze cikličkog AMP fosfodiesteraze III (PDE III). Istovremena primjena anagrelida sa drugim inhibitorima PDE III, kao što su milrinon, amrinon, enoksimon, olprinon i cilostazol se ne preporučuje.

Istovremeno korištenje anagrelida i acetilsalicilne kiseline je povezano sa velikim hemoragijskim događajima (vidjeti dio 4.5).

Pomoćne supstance

Lijek Atremia sadrži laktozu. Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajima intolerancije galaktoze, nedostatkom laktaze ili malapsorpcijom glukoze-galaktoze ne smiju uzimati ovaj lijek.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Do sada su provedena samo ograničena farmakokinetička i/ili farmakodinamička ispitivanja mogućih interakcija između anagrelida i drugih lijekova.

Učinci drugih aktivnih supstanci na anagrelid

- In vivo ispitivanja interakcija kod ljudi pokazala su da digoksin i varfarin ne utiču na farmakokinetička svojstva anagrelida.

Inhibitori CYP1A2

- Anagrelid se prvenstveno metabolizira putem CYP1A2. Poznato je da CYP1A2 inhibira nekoliko lijekova, uključujući fluvoksamin i enoksacin, i takvi bi lijekovi u teoriji mogli štetno uticati na klirens anagrelida.

Induktori CYP1A2

- Induktori CYP1A2 (kao što je omeprazol) mogu smanjiti izloženost anagrelidu (vidjeti dio 5.2). Posljedice za profil sigurnosti i djelotvornosti anagrelida nisu ustanovljene. Stoga se preporučuje kliničko i biološko praćenje bolesnika koji istovremeno uzimaju induktore CYP1A2. Moguća je prilagodba doze anagrelida, ako je potrebno.

Učinci anagrelida na druge aktivne supstance

- Anagrelid ima donekle ograničeno inhibitorno djelovanje na enzim CYP1A2, što teoretski otvara mogućnost interakcije s drugim istovremeno primijenjenim lijekovima, npr. teofilinom, čiji se klirens odvija istim mehanizmom.
- Anagrelid je inhibitor PDE III. Anagrelid može pojačati učinke lijekova sa sličnim svojstvima kao što su inotropni milrinon, enoksimon, amrinon, olprinon i cilostazol.
- In vivo ispitivanja interakcija na ljudima su pokazala da anagrelid ne utiče na farmakokinetička svojstva digoksina ili varfarina.
- Pri dozama koje se preporučuju za primjenu u liječenju esencijalne trombocitemije, anagrelid može teoretski pojačati učinke drugih lijekova koji inhibiraju ili mijenjaju funkciju trombocita, npr. acetilsalicilna kiselina.
- Klinička studija interakcija provedena kod zdravih ispitanika pokazala je da istovremena primjena ponavljanih doza anagrelida od 1 mg jednom dnevno i acetilsalicilne kiseline od 75 mg jednom dnevno može pojačati agregacijske učinke svake aktivne supstance u poređenju sa primjenom samo acetilsalicilne kiseline. Pri istovremenom liječenju sa anagrelidom i acetilsalicilnom kiselinom kod nekih bolesnika sa esencijalnom trombocitemijom došlo je do velikih krvarenja. Dakle, prije početka terapije potencijalne rizike istovremene primjene anagrelida s acetilsalicilnom kiselinom treba procijeniti, naročito kod bolesnika s profilom visokim rizika za razvoj krvarenja.
- Anagrelid može uzrokovati crijevne poremećaje kod nekih bolesnika i ugroziti apsorpciju hormonskih oralnih kontraceptiva.

Interakcije s hranom

- Hrana usporava apsorpciju anagrelida, ali ne mijenja značajno sistemsku izloženost anagrelidu.
- Smatra se da učinci hrane nemaju klinički značajan uticaj na bioraspoloživost anagrelida.

Pedijatrijska populacija

Ispitivanja interakcija provedena su samo kod odraslih.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene generativne dobi

Žene generativne dobi morale bi koristiti adekvatnu kontracepciju tokom liječenja anagrelidom.

Trudnoća

Ne postoji dovoljno podataka o primjeni anagrelida tokom trudnoće kod ljudi. Ispitivanja na životinjama pokazala su da anagrelid ima reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3). Potencijalni rizik za ljude je nepoznat. Zbog toga se ne preporučuje primjena anagrelida tokom trudnoće.

Ako se anagrelid koristi tokom trudnoće ili trudnoća nastupi za vrijeme trajanja liječenja, bolesnicu treba obavijestiti o mogućim rizicima za plod.

Dojenje

Nije poznato izlučuje li se anagrelid ili njegovi metaboliti u majčino mlijeko. Dostupni podaci iz ispitivanja na životinjama pokazala su da se anagrelid ili njegovi metaboliti izlučuju u mlijeko. Rizik za novorođenče/dojenče se ne može isključiti. Dojenje treba prekinuti tokom liječenja anagrelidom.

Plodnost

Nisu dostupni podaci o učincima anagrelida na plodnost kod ljudi. Kod muških štakora, nije bilo utjecaja na plodnost ili reproduktivnu uspješnost pri liječenju sa anagrelidom. Kod ženskih štakora, korištenjem većih doza od terapijskih anagrelid je narušio implantaciju (vidjeti dio 5.3).

4.7 Uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa mašinama

U kliničkim je ispitivanjima često bila zabilježena omaglica. Bolesnicima se savjetuje da ne voze i ne rade na mašinama za vrijeme liječenja anagrelidom u slučaju da osjete omaglicu.

4.8 Neželjene reakcije

Sažetak sigurnosnog profila

Sigurnost anagrelida je ispitivana u četiri otvorene kliničke studije. Sigurnost je ispitivana u tri studije, gdje su 942 bolesnika primala anagrelid srednje doze od približno 2 mg/dan. U tim ispitivanjima 22 bolesnika su primala anagrelid do 4 godine.

U kasnijoj studiji, gdje je 3660 bolesnika primalo anagrelid u srednjoj dozi od približno 2 mg/dan, ispitivana je sigurnost. U ovoj studiji 34 bolesnika su primala anagrelid do 5 godina.

Najčešće prijavljene neželjene reakcije povezane sa anagrelidom su bile glavobolja, koja se javila kod približno 14% bolesnika, palpitacije kod 9% bolesnika, zadržavanje tekućine i mučnina, kod 6% bolesnika i dijareja kod 5% bolesnika. Ove neželjene reakcije su očekivane na temelju farmakologije anagrelida (inhibitor PDE III). Postepena titracija doza može pomoći pri smanjenju ovih efekata (vidjeti dio 4.2).

Tabelarni prikaz neželjenih reakcija

Neželjene reakcije koje proizlaze iz kliničkih studija, studija o sigurnosti nakon odobravanje lijeka i spontaniz izvještaja prikazane su u donjoj tablici. Unutar klasifikacije organskih sistema neželjene reakcije su navedene prema sljedećim naslovima: vrlo često ($\geq 1/10$); često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$); manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$); rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$); vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$), nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka). Unutar svake grupe učestalosti, neželjene reakcije su prikazane u padajućem nizu prema ozbiljnosti.

MedDRA klasifikacija organskih sistema	Učestalost neželjenih reakcija				
	Vrlo često	Često	Manje često	Rijetko	Nepoznato

<i>Poremećaji krvi i limfnog sistema</i>		Anemija	Pancitopenija Trombocitopenija Krvarenje Ekhimoza		
<i>Poremećaji metabolizma i prehrane</i>		Zadržavanje tekućine	Edemi Gubitak težine	Povećanje težine	
<i>Poremećaji nervnog sistema</i>	Glavobolja	Vrtoglavica	Depresija Amnezija Konfuzija Nesanica Parestezija Hipoestezija Nervoza Suhoća usta	Migrena Disartrija Pospanost Abnormalna koordinacija	Moždani udar*
<i>Poremećaji oka</i>				Diplopija Smetnje vida	
<i>Poremećaji uha i labirinta</i>				Tinitus	
<i>Srčani poremećaji</i>		Tahikardija Palpitacije	Ventrikularna tahikardija Kongestivno zatajenje srca Fibrilacija atrija Supraventrikularna tahikardija Aritmija Hipertenzija Sinkopa	Infarkt miokarda Kardiomiopatija Kardiomegalije Perikardni izljev Angina pektoris Posturalna hipotenzija Vazodilatacija Prinzmetalova angina	<i>Torsade de pointes</i>
<i>Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji</i>			Plućna hipertenzija Upala pluća Pleuralni izljev Dispneja Epistaksa	Plućni infiltrati	Intersticijska bolest pluća, uključujući pneumonitis i alergijski alveolitis
<i>Poremećaji probavnog sistema</i>		Proljevanje Povraćanje Bolovi u trbuhu Mučnina Nadutost	Gastrointestinalno krvarenje Pankreatitis Anoreksija Dispepsija Zatvor Gastrointestinalni poremećaji	Kolitis Gastritis Krvarenje desni	
<i>Poremećaji jetre i žuči</i>			Povišene vrijednosti jetrenih enzima		Hepatitis
<i>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</i>		Osip	Alopecija Svrbež Promjena boje kože	Suha koža	
<i>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</i>			Artralgijska Mialgijska Bolovi u leđima		
<i>Poremećaji bubrega i mokraćnog sistema</i>			Impotencija	Zatajenje bubrega Noćno mokrenje	Tubulointesticijski nefritis
<i>Opšti</i>		Umor	Bol u prsima	Simptomi slični	

<i>poremećaji i reakcije na mjestu primjene</i>			Groznica Zimica Malaksalost Slabost	gripi Bol Astenija	
<i>Pretrage</i>				Povećan kreatinin u krvi	

*Moždani udar(vidjeti dio 4.4 Rizik od tromboze)

Pedijatrijska populacija

48 bolesnika u dobi od 6-17 godina (19 djece i 29 adolescenta) primali su anagrelid u trajanju do 6,5 godina u kliničkim ispitivanjima ili kao dio registra bolesti (vidjeti dio 5.1).

Većina primjećених neželjenih reakcija su među onima navedenim u SmPC. Međutim, kako su podaci o neškodljivosti ograničeni, nije moguće pouzdano poređenje između odraslih i pedijatrijskih bolesnika (vidjeti dio 4.4).

Prijavljivanje sumnje na neželjene reakcije lijeka

Prijavljivanje sumnje na neželjene reakcije lijekova, a nakon stavljanja lijeka u promet, je od velike važnosti za formiranje kompletnije slike o bezbjedonosnom profilu lijeka, odnosno za formiranje što bolje ocjene odnosa korist/rizik pri terapijskoj primjeni lijeka. Proces prijave sumnji na neželjene reakcije lijeka doprinosi kontinuiranom praćenju odnosa koristi/rizik i adekvatnoj ocjeni bezbjedonosnog profila lijeka. Od zdravstvenih stručnjaka se traži da prijave svaku sumnju na neželjenu reakciju lijeka direktno ALMBIH. Prijava se može dostaviti:

- putem softverske aplikacije za prijavu neželjenih dejstava lijekova za humanu upotrebu (IS Farmakovigilansa) o kojoj više informacija možete dobiti u nasoj Glavnoj kancelariji za farmakovigilansu, ili
- putem odgovarajućeg obrasca za prijavljivanje sumnji na neželjenu reakciju lijeka, koji se mogu naći na internet adresi Agencije za lijekove: www.almbih.gov.ba. Popunjen obrazac se može dostaviti ALMBIH putem pošte, na adresu Agencija za lijekove i medicinska sredstva Bosne i Hercegovine, Veljka Mladenovića bb, Banja Luka, ili elektronske pošte (na e-mail adresu: ndl@almbih.gov.ba).

4.9 Predoziranje

Nakon stavljanja lijeka u promet zabilježeni su slučajevi namjernog predoziranja anagrelidom.

Prijavljeni simptomi uključuju sinusnu tahikardiju i povraćanje. Simptomi su se povukli uz konzervativno liječenje.

Pri dozama većim od preporučenih, anagrelid izaziva sniženje krvnog pritiska, što može izazvati hipotenziju. Jednostruka doza od 5 mg anagrelida može sniziti krvni pritisak, što je obično popraćeno vrtoglavicom.

Specifičan antidot za anagrelid nije poznat. U slučaju predoziranja potrebna je pozorna klinička kontrola bolesnika, uključujući nadziranje broja trombocita zbog mogućnosti razvoja trombocitopenije. Dozu treba smanjiti ili obustaviti, kako je odgovarajuće, sve dok se broj trombocita ne vrati u raspon normalnih vrijednosti (vidjeti dio 4.4).

5 FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Ostali antineoplastici, ATK oznaka: L01XX35

Mehanizam djelovanja

Tačan mehanizam kojim anagrelid smanjuje broj trombocita u krvi nije poznat. U ispitivanjima provedenim na staničnim kulturama, anagrelid je potisnuo ekspresiju faktora transkripcije, uključujući GATA-1 i FOG-1 koji su potrebni za megakariocitopoezu, što konačno dovodi do smanjene proizvodnje trombocita.

Ispitivanjem ljudske megakariocitopoeze *in vitro* ustanovljeno je da su inhibicijska djelovanja anagrelida na stvaranje trombocita kod čovjeka posredovana usporavanjem sazrijevanja megakariocita i smanjenjem njihove veličine i ploidnosti. Dokazi sličnih djelovanja *in vivo* opaženi su u biopstatima koštane srži liječenih bolesnika.

Anagrelid je inhibitor ciklične AMP fosfodiesteraze III.

Klinička efikasnost i sigurnost

Sigurnost i efikasnost anagrelida kao sredstva za snižavanje trombocita je procijenjena u četiri otvorene, nekontrolisane kliničke studije (brojevi studija 700-012, 700-014, 700-999 i 13970-301), koje uključuju više od 4000 bolesnika sa mijeloproliferativnim neoplazmama. Kod bolesnika sa esencijalnom trombocitenijom kompletan odgovor je definisan kao smanjenje broja trombocita $\leq 600 \times 10^9/l$ ili $\geq 50\%$ smanjenje u odnosu na početnu vrijednost i održavanje smanjenja broja najmanje 4 nedjelje. U studijama 700-012, 700-014, 700-999 i 13970-301 vrijeme za završetak odgovora je bio u rasponu od 4 do 12 nedjelja. Klinička korist u smislu trombohemoragijskih događaja nije uvjerljivo dokazana.

Učinci na brzinu otkucaja srca i QTc interval

Učinak dvije različite doze anagrelida (jednostruke doze od 0,5 mg i 2,5 mg) na brzinu otkucaja srca i QTc interval bio je procijenjen u dvostruko slijepom, randomiziranom, placebom i aktivnom supstancom kontrolisanom ukrštenom ispitivanju kod zdravih odraslih muškaraca i žena.

Povećanje brzine otkucaja srca povezano s dozom bilo je primijećeno tokom prvih 12 sati, s time da je najveće povećanje nastalo oko vremena najviše koncentracije. Najveća promjena srednje vrijednosti brzine otkucaja srca nastala je 2 sata nakon primjene i iznosila je + 7,8 otkucaja u minuti kod doze od 0,5 mg, a + 29,1 otkucaj u minuti kod doze od 2,5 mg.

Prolazno povećanje srednje vrijednosti QTc bilo je primijećeno kod obje doze tokom razdoblja povećavanja brzine otkucaja srca, a najveća promjena u srednjoj vrijednosti QTcF (Fridericijina korekcija) bila je + 5,0 ms i nastala je 2 sata nakon doze od 0,5 mg te +10,0 ms i nastala je 1 sat nakon doze od 2,5 mg.

Pedijatrijska populacija

U otvorenoj kliničkoj studiji kod 8 djece i 10 adolescenata (uključujući bolesnike koji su bili prethodno liječeni anagrelidom ili koji su primali anagrelid do 5 godina prije studije), prosječni broj trombocita je bio smanjen na kontrolisani nivo nakon 12 nedjelja liječenja. Prosječna dnevna doza obično je bila viša kod adolescenata.

U pedijatrijskoj studiji registra, smanjen je prosječan broj trombocita i održavan do 18 mjeseci kod 14 pedijatrijskih bolesnika sa esencijalnom trombocitenijom (4 djeteta, 10 adolescenata) pri liječenju sa anagrelidom. U ranijoj, otvorenoj studiji, smanjene prosječnog broja trombocita je primijećeno kod 7 djece i 9 adolescenata koja su liječena između 3 mjeseca i 6,5 godina.

Prosječna ukupna dnevna doza anagrelida u svim studijama kod pedijatrijskih bolesnika sa esencijalnom trombocitenijom je bila vrlo promijenjiva, ali općenito podaci ukazuju na to da adolescenti mogu pratiti slične početne doze i doze održavanja kao kod odraslih i da će niža početna doza od 0,5 mg/dan biti prikladnija za djecu stariju od 6 godina (vidjeti dijelove 4.2, 4.4, 4.8 i 5.2). Kod svih pedijatrijskih bolesnika, potrebno je pažljivo titriranje specifične dnevne doze.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Nakon oralne primjene anagrelida kod muškaraca, oko 70% se apsorbuje iz probavnog sistema. Kod zdravih dobrovoljaca vršna se koncentracija anagrelida u plazmi postigla nakon prosječno jedan sat nakon primjene. Farmakokinetički podaci kod zdravih ispitanika potvrđuju da hrana smanjuje C_{max} anagrelida za 14%, a povećava AUC za 20%. Hrana takođe smanjuje C_{max} aktivnog metabolita, 3-hidroksi-anagrelida, od 29%, iako nema učinka na AUC.

Biotransformacija

Anagrelid se primarno metabolizira pomoću CYP1A2 pri čemu nastaje 3-hidroksi anagrelid, koji se dalje metabolizira putem CYP1A2 u inaktivan metabolit, 2-amino-5, 6-dihloro-3, 4-dihidrokinazolin.

Djelovanje omeprazola, induktora CYP1A2, na farmakokinetiku anagrelida ispitano je na 20 zdravih odraslih ispitanika nakon više doza od 40 mg primijenjenih jednom dnevno. Rezultati su pokazali da su $AUC_{(0-\infty)}$, $AUC_{(0-t)}$, i C_{max} anagrelida u prisutnosti omeprazola smanjeni za 27%, 26% odnosno 36%, a odgovarajuće vrijednosti za 3-hidroksianagrelid, metabolit anagrelida, za 13%, 14% odnosno 18%.

Eliminacija

U plazmi je poluživot anagrelida kratak, oko 1,3 sata i kako se očekuje zbog kratkog poluživota nema dokaza o akumulaciji anagrelida u plazmi. Manje od 1% se izlučuje mokraćom kao anagrelid. Srednje izlučivanje 2-amino-5, 6-dihloro-3, 4-dihidrokinazolin u mokraći je približno 18-35% od primijenjene doze.

Dodatno, ovi rezultati pokazuju da nema dokaza o auto-indukciji klirensa anagrelida.

Linearnost

Proporcionalnost doze je utvrđena u rasponu doza od 0,5 mg do 2 mg.

Pedijatrijska populacija

Farmakokinetički podaci prikupljeni kod djece i adolescenata (u dobi od 7 do 16 godina starosti) s esencijalnom trombocitemijom, kad su bili natašte, pokazuju da su izloženost anagrelidu, C_{max} i AUC anagrelida normalizirani za dob i tjelesnu težinu obično bili viši kod djece i adolescenata nego kod odraslih bolesnika. Takođe je postojala tendencija prema većoj izloženosti aktivnom metabolitu normaliziranoj za dozu.

Stariji

Farmakokinetički podaci za anagrelid starijih bolesnika sa esencijalnom trombocitemijom, uziman natašte (raspon dobi 65-75 godina) u poređenju sa odraslim bolesnicima, natašte (raspon dobi 22-50 godina) ukazuju da je C_{max} i AUC anagrelida 36% i 61% viši kod starijih bolesnika, ali da je C_{max} i AUC aktivnog metabolita, 3-hidroksi anagrelida, 42% i 37% niži kod starijih bolesnika. Te razlike su vjerovatno uzrokovane nižim presistemskim metabolizmom anagrelida do 3-hidroksi anagrelida kod starijih bolesnika.

5.3 Predklinički podaci o sigurnosti primjene

Toksičnost ponovljene doze

Nakon ponovljene peroralne primjene anagrelida kod pasa, subendokardijalna hemoragija i fokalna nekroza miokarda opažene su kod mužjaka i ženki kod doza od 1 mg/kg na dan ili viših, s tim da su mužjaci bili osjetljiviji. Nivo izloženosti pri kojoj nisu opaženi učinci (engl. no-observed-effect level, NOEL) za mužjake (0,3 mg/kg na dan) odgovara izloženosti 0,1; 0,1 i 1,6 puta većoj od AUC-a kod ljudi za anagrelid u dozi od 2 mg na dan odnosno za metabolite BCH24426 i RL603.

Reproduktivna toksičnost

Plodnost

Kod mužjaka štakora, nađeno je da anagrelid u peroralnim dozama do 240 mg/kg na dan (> 1000 puta doza od 2 mg na dan, na temelju površine tijela) nema učinka na plodnost i reproduktivnu sposobnost. Kod ženki štakora, povećanje u gubicima prije i poslije implantacije te smanjenje prosječnog broja živih embrija opaženo je pri dozi od 30 mg/kg na dan. Kod tog učinka, vrijednost NOEL-a (10 mg/kg na dan) bila je 143, 12 i 11 puta veća od AUC-a u ljudi nakon primjene doze anagrelida od 2 mg na dan i metabolita BCH24426 i RL603.

Ispitivanja embriofetalnog razvoja

Maternalno toksične doze anagrelida bile su kod štakora i kunića povezane s povećanom resorpcijom embrija i fetalnom smrtnošću.

U ispitivanjima prenatalnog i postnatalnog razvoja kod ženki štakora, anagrelid u peroralnim dozama od ≥ 10 mg/kg prouzročivao je produženje trajanja gestacije koje nije bilo štetno. Pri NOEL dozi (3 mg/kg na dan), vrijednosti AUC-a za anagrelid i metabolite BCH24426 i RL603 bile su 14, 2 i 2 puta veće od AUC-a kod ljudi nakon primjene peroralne doze anagrelida od 2 mg na dan.

Anagrelid u dozi ≥ 60 mg/kg produžio je trajanje okota u ženki i povećao smrtnost fetusa. Pri NOEL dozi (30 mg/kg na dan), vrijednosti AUC-a za anagrelid i metabolite BCH24426 i RL603 bile su 425, odnosno 31 i 13 puta veće od AUC-a kod ljudi nakon primjene peroralne doze anagrelida od 2 mg na dan.

Mutageni i karcinogeni potencijal

Ispitivanja genotoksičnog potencijala anagrelida nisu pokazala mutagene ili klastogene učinke.

U dvogodišnjem ispitivanju kancerogenosti kod štakora, opaženi su i neoplastični nalazi i oni koji nisu bili neoplastični, a povezuju se ili pripisuju pretjeranom farmakološkom učinku. Među njima je incidencija adrenalnog feokromocitoma u odnosu na kontrolne životinje bila povećana kod mužjaka pri svim nivoima doze (≥ 3 mg/kg na dan), a kod ženki pri dozi od 10 mg/kg na dan ili višoj. Najniža doza kod mužjaka (3 mg/kg na dan) odgovara izloženosti 37 puta većoj od AUC-a kod ljudi nakon doze od 1

mg dvaput na dan. Adenokarcinomi uterusa epigenetskog porijekla mogu se povezati s indukcijom enzima iz CYP1 porodice. Opaženi su kod ženki koje su primale 30 mg/kg na dan, što odgovara izloženosti 572 puta većoj od vrijednosti AUC-a kod ljudi nakon doze od 1 mg dvaput na dan.

6 FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih supstanci

Intragranulozni sastav:

Laktoza monohidrat

Kroskarmeloza natrij

Povidon K 29/32

Ektraganulozni sastav:

Laktoza

Celuloza, mikrokristalna

Magnezij stearat

Sastav kapsule:

Želatina

Titan dioksid

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok trajanja

36 mjeseci

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek čuvati na temperaturi do 30°C, u originalnom pakovanju, zaštićeno od vlage i svjetlosti.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

HDPE bočica sa 100 kapsula, tvrdih.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Nema posebnih zahtjeva.

6.7 Režim izdavanja lijeka

Lijek se izdaje uz ljekarski recept.

7. Naziv i adresa proizvođača (administrativno sjedište):

PLIVA Hrvatska d.o.o.,

Prilaz baruna Filipovića 25,

10 000 Zagreb, Hrvatska

Proizvođač gotovog lijeka (mjesto puštanja lijeka u promet):

Pliva Hrvatska d.o.o.,

Prilaz baruna Filipovića 25,

10 000 Zagreb, Hrvatska

i

Synthon Hispania S.L.

Castelló 1

Polígono Las Salinas

08830 Sant Boi de Llobregat

Španija

i

Synthon BV

Microweg 22

6545 CM Nijmegen

Nizozemska

i

Teva Operations Poland Sp. z.o.o
ul. Mogilska 80
31-546 Kraków
Poljska

8. Naziv i adresa nosioca dozvole za stavljanje lijeka u promet
PLIVA d.o.o. Sarajevo
Trg heroja 10, Sarajevo,
Bosna i Hercegovina

9. Broj i datum odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

Atremia 100 x 0,5mg, kapsula tvrda: 04-07.3-2-8924/22 od 06.02.2024.

Datum revizije Sažetka opisa svojstava lijeka
06.02.2024.