

 6. februar 2023

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Anagrelid "Bluefish", hårde kapsler**

**0. D.SP.NR.**

30752

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Anagrelid "Bluefish"

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

Hver hård kapsel indeholder 0,5 mg anagrelid (som anagrelidhydrochlorid).

Hjælpestoffer, som behandleren skal være opmærksom på

Hver hård kapsel indeholder lactosemonohydrat (53,7 mg) og lactose (45,8 mg).

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Hårde kapsler

Gelatinekapsel med en hvid, uigennemsigtig hoveddel og en hvid, uigennemsigtig hætte, der indeholder hvidt til råhvidt granulat. Kapslen har en længde på 14,3 mm og en bredde på 5,2 mm.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Anagrelid "Bluefish" er indiceret til reduktion af forhøjet blodpladetal hos risikopatienter med essentiel trombocytæmi (ET), der ikke tåler deres nuværende behandling, eller hvis forhøjede blodpladetal ikke reduceres til et acceptabelt niveau med den aktuelle behandling.

Patienter i risikogruppe

En patient i risikogruppe for essentiel trombocytæmi defineres ved hjælp af en eller flere af følgende egenskaber:

* > 60 år gammel eller
* et blodpladetal på > 1000×109/l eller
* tidligere forekomst af trombo-hæmoragiske hændelser.

**4.2 Dosering og administration**

Behandling med Anagrelid "Bluefish" skal startes af en læge med erfaring i behandling af essentiel trombocytæmi.

Dosering

Den anbefalede startdosis af anagrelid er 1 mg/dag, der skal indgives oralt fordelt på to doser (0,5 mg/dosis).

Startdosis skal opretholdes i mindst en uge. Efter en uge kan dosis titreres på individuel basis, så man opnår den laveste, effektive dosis, der er nødvendig for at reducere og/eller opretholde et blodpladetal på under 600×109/l og ideelt på et niveau mellem 150×109/l og 400×109/l. Dosisforhøjelsen må ikke overstige 0,5 mg/dag i en given uge, og den anbefalede, maksimale enkeltdosis bør ikke overstige 2,5 mg (se pkt. 4.9). Under den kliniske udvikling kan der være anvendt doser på 10 mg/dag.

Virkningen af behandling med anagrelid skal overvåges regelmæssigt (se pkt. 4.4). Hvis startdosis er > 1 mg/dag, skal der udføres blodpladetælling hver anden dag i den første uges behandling og mindst ugentlig derefter, til en stabil vedligeholdelsesdosis er nået. Typisk ses et fald i blodpladetallet inden for 14 til 21 dage efter behandlingsstart, og for de fleste patienter observeres og opretholdes en tilstrækkelig terapeutisk respons ved en dosis på 1 til 3 mg/dag (for yderligere oplysninger om de kliniske virkninger henvises til pkt. 5.1).

*Ældre*

De observerede farmakokinetiske forskelle mellem ældre og yngre patienter med ET (se pkt. 5.2) giver ikke grund til at anvende et forskelligt start-regimen eller forskellige dosistitreringstrin for at opnå et behandlingsregimen med anagrelid, der er optimalt for den enkelte patient.

Under den kliniske udvikling var ca. 50 % af de patienter, der blev behandlet med anagrelid, over 60 år, og der var ikke behov for nogen aldersspecifikke ændringer i dosis hos disse patienter. Patienter i denne aldersgruppe havde imidlertid som forventet dobbelt så mange tilfælde af alvorlige bivirkninger (hovedsagelig hjerte-relateret).

*Nedsat nyrefunktion*

Der er begrænsede farmakokinetiske data for denne patientpopulation. De potentielle risici og fordele ved behandling med anagrelid hos patienter med nedsat nyrefunktion skal vurderes, før behandlingen igangsættes (se pkt. 4.3).

*Nedsat leverfunktion*

Der er begrænsede farmakokinetiske data for denne patientpopulation. Hepatisk metabolisme udgør imidlertid den vigtigste vej til *clearance* af anagrelid, og leverfunktionen kan derfor forventes at have indflydelse på denne proces. Det anbefales derfor, at patienter med moderat eller svært nedsat leverfunktion ikke behandles med anagrelid.De potentielle risici og fordele ved behandling med anagrelid skal vurderes før behandling af patienter med let nedsat leverfunktion (se pkt. 4.3 og 4.4).

*Pædiatrisk population*

Anagrelids sikkerhed og virkning hos børn er ikke klarlagt. Erfaring med behandling af børn og unge er meget begrænset: Anagrelid bør anvendes med forsigtighed i denne patientgruppe. Da der ikke foreligger specifikke pædiatriske retningslinjer, anses de diagnostiske kriterier fra WHO for diagnosticering af ET hos voksne at have relevans for den pædiatriske population. Diagnostiske retningslinjer for essentiel trombocytæmi bør følges nøje, og ved usikkerhed bør diagnosen revurderes regelmæssigt med bestræbelser på at differentiere mellem hereditær og sekundær trombocytose, hvilket kan omfatte genetisk analyse og knoglemarvsbiopsi.

Typisk cytoreduktiv behandling skal overvejes hos pædiatriske patienter med høj risiko.

Behandling med anagrelid bør kun påbegyndes, når patienten viser tegn på sygdomsprogression eller lider af trombose. Hvis behandlingen påbegyndes, skal fordele og risici ved behandlingen med anagrelid overvåges regelmæssigt og behovet for videre behandling evalueres regelmæssigt.

Mål for trombocyttal fastsættes individuelt for den enkelte patient af den behandlende læge.

Seponering af behandlingen bør overvejes hos pædiatriske patienter, der ikke har opnået et tilfredsstillende behandlingsrespons efter ca. 3 måneder (se pkt. 4.4).

De foreliggende data er beskrevet i pkt. 4.4, 4.8, 5.1 og 5.2, men der kan ikke gives nogen anbefalinger vedrørende dosering.

Administration

Til oral anvendelse.

Kapslerne skal sluges hele. Indholdet må ikke knuses eller fortyndes i væske.

**4.3 Kontraindikationer**

Overfølsomhed over for de aktive stoffer eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

Patienter med moderat eller alvorlig leverinsufficiens.

Patienter med moderat eller alvorlig nyreinsufficiens (kreatinin-*clearance* < 50 ml/min).

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Nedsat leverfunktion

De potentielle risici og fordele ved behandling med anagrelid skal vurderes, før behandling af patienter med let nedsat leverfunktion påbegyndes. Behandlingen anbefales ikke til patienter med forhøjede aminotransferaser (> 5 gange den øverste grænse for normalområdet) (se pkt. 4.2 og 4.3).

Nedsat nyrefunktion

De potentielle risici og fordele ved behandling med anagrelid skal vurderes, før behandling af patienter med nedsat nyrefunktion påbegyndes (se pkt. 4.2 og 4.3).

Trombotisk risiko

Pludselig afbrydelse af behandlingen bør undgås på grund af risikoen for pludselig stigning i trombocyttallet, hvilket kan føre til potentielt letale trombotiske komplikationer, såsom hjerneinfarkt. Patienter bør informeres om, hvordan de genkender tidlige tegn og symptomer, som tyder på trombotiske komplikationer så som hjerneinfarkt, og hvordan der søges lægehjælp, hvis symptomerne opstår.

Behandlingsophør

I tilfælde af afbrydelse af dosering eller seponering af behandlingen er stigningen i trombocyttallet variabel, men antallet af trombocytter begynder at stige inden for 4 dage efter, at behandling med anagrelid er afbrudt, og vil vende tilbage til niveauet før behandling inden for 10 til 14 dage. Antallet vil muligvis stige til værdier over baseline, hvorfor trombocyttallet bør overvåges hyppigt (se pkt. 4.2).

Monitorering

Behandling kræver nøje klinisk overvågning af patienten, hvilket vil omfatte komplet blodtælling (hæmoglobin og hvide blodceller og blodpladetal), vurdering af leverfunktion (ALAT og ASAT), test af nyrefunktion (serum-kreatinin og urea) samt elektrolytter (kalium, magnesium og calcium).

Hjerte

Der er indberettet alvorlige kardiovaskulære bivirkninger, herunder tilfælde af torsade de pointes, ventrikulær takykardi, kardiomyopati, kardiomegali og kongestiv hjertesvigt (se pkt. 4.8).

Der skal udvises forsigtighed, når anagrelid bruges hos patienter med kendte risikofaktorer for forlængelse af QT-intervallet, såsom medfødt langt QT-syndrom, anamnese med erhvervet QTc-forlængelse, lægemidler, der kan forlænge QTc-intervallet, samt hypokaliæmi.

Der skal også udvises forsigtighed hos populationer, der kan have en højere maksimal plasmakoncentration (Cmax) af anagrelid eller den aktive metabolit, 3-hydroxy-anagrelid, f.eks. nedsat leverfunktion eller anvendelse sammen med CYP1A2-hæmmere (se pkt. 4.5).

Omhyggelig monitorering for en virkning på QTc-intervallet er tilrådeligt.

Det anbefales at udføre en kardiovaskulær undersøgelse, herunder EKG og ekkokardiografi ved *baseline*, hos alle patienter, før behandlingen med anagrelid påbegyndes. Alle patienterne bør monitoreres regelmæssigt under behandlingen (f.eks. EKG eller ekkokardiografi) for tegn på kardiovaskulær effekt, der kan kræve yderligere kardiovaskulær undersøgelse. Hypokaliæmi eller hypomagnesiæmi skal korrigeres før administration af anagrelid og bør monitoreres periodisk under behandlingen.

Anagrelid hæmmer cyklisk AMP-fosfodiesterase III, og på grund af dets positive inotrope og kronotrope virkning skal anagrelid anvendes med forsigtighed hos patienter med kendt eller mistænkt hjertesygdom uanset alder. Alvorlige kardiovaskulære bivirkninger er også forekommet hos patienter uden mistænkt hjertesygdom, og hvor de kardiovaskulære undersøgelser før behandlingen var normale.

Anagrelid bør kun anvendes, hvis de mulige fordele ved behandlingen opvejer de mulige risici.

Pulmonal hypertension

Der er blevet rapporteret tilfælde af pulmonal hypertension hos patienter behandlet med anagrelid. Patienter bør evalueres for tegn og symptomer på underliggende kardiopulmonal sygdom, før behandlingen med anagrelid påbegyndes og under behandlingen.

Pædiatrisk population

Der er meget begrænsede data til rådighed vedrørende brug af anagrelid til den pædiatriske population, og anagrelid skal anvendes med forsigtighed til denne patientgruppe (se pkt. 4.2, 4.8, 5.1 og 5.2).

Som hos den voksne population bør der udføres en komplet blodtælling, og hjerte-, lever- og nyrefunktionen bør vurderes før behandlingen og regelmæssigt under behandlingen. Sygdommen kan progrediere til myelofibrose eller AML. Selvom hyppigheden for en sådan progression ikke er kendt, har børn et længere sygdomsforløb og kan derfor have en øget risiko for malign transformation i forhold til voksne. Børn bør overvåges regelmæssigt for sygdomsprogression i henhold til klinisk standardpraksis såsom lægeundersøgelse, vurdering af relevante sygdomsmarkører og knoglemarvsbiopsi.

Alle anomalier bør evalueres prompte og der skal tages passende foranstaltninger, hvilket også kan omfatte dosisreduktion, -afbrydelse eller -seponering.

Klinisk relevante interaktioner

Anagrelid hæmmer cyklisk AMP-fosfodiesterase III (PDE III). Samtidig brug af anagrelid og andre PDE III-hæmmere som milrinon, amrinon, enoximon, olprinon og cilostazol anbefales ikke.

Brug af anagrelid sammen med acetylsalicylsyre er blevet forbundet med alvorlige blødningshændelser (se pkt. 4.5).

Hjælpestoffer

Anagrelid "Bluefish" indeholder lactose. Bør ikke anvendes til patienter med hereditær galactoseintolerans, total lactasemangel eller glucose/galactosemalabsorption.

**4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

Der er kun gennemført begrænsede farmakokinetiske og/eller farmakodynamiske undersøgelser af eventuelle interaktioner mellem anagrelid og andre lægemidler.

Andre aktive stoffers virkning på anagrelid

* *In vivo* interaktionsstudier hos mennesker har påvist, at digoxin og warfarin ikke påvirker anagrelids farmakokinetiske egenskaber.

*CYP1A2-hæmmere*

* Anagrelid metaboliseres primært af CYP1A2. Det vides, at CYP1A2 hæmmes af flere lægemidler, herunder fluvoxamin og enoxacin, og sådanne lægemidler kunne teoretisk påvirke anagrelids *clearance* negativt.

*CYP1A2-induktorer*

* CYP1A2 induktorer (såsom omeprazol) kan reducere eksponeringen for anagrelid (se pkt. 5.2). Konsekvenserne for anagrelids sikkerheds- og virkningsprofil er ikke klarlagt. Derfor anbefales klinisk og biologisk overvågning hos patienter, der samtidig tager CYP1A2-induktorer. Hvis det er nødvendigt, kan der foretages dosisjustering af anagrelid.

Anagrelids virkning på andre aktive stoffer

* Anagrelid udviser begrænset hæmmende aktivitet over for CYP1A2, hvilket kan udgøre en teoretisk mulighed for interaktion med andre samtidigt indgivne lægemidler, der har samme *clearance* mekanisme, f.eks. theophyllin.
* Anagrelid hæmmer PDE III. Virkningen af lægemidler med tilsvarende egenskaber, f.eks. inotroperne milrinon, enoximon, amrinon, olprinon og cilostazol, kan blive forstærket af anagrelid.
* *In vivo* interaktionsstudier hos mennesker har påvist, at anagrelid ikke påvirker digoxin og warfarins farmakokinetiske egenskaber.
* Ved de anbefalede doser til brug ved behandling af essentiel trombocytæmi, kan anagrelid forstærke virkningen af andre lægemidler, der hæmmer eller modificerer trombocytfunktionen, f.eks. acetylsalicylsyre.
* Et klinisk interaktionsstudie med raske studiedeltagere viste, at samtidig indgift af en gentagen dosis anagrelid 1 mg én gang dagligt og acetylsalicylsyre 75 mg én gang dagligt kan øge den trombocytfunktionshæmmende virkning af hver af de to aktive stoffer sammenlignet med indgift af acetylsalicylsyre alene. Hos nogle patienter med ET der samtidigt blev behandlet med acetylsalicylsyre og anagrelid, forekom der større blødninger. De potentielle risici ved samtidig brug af anagrelid og acetylsalicylsyre skal derfor vurderes, før behandlingen påbegyndes, særligt hos patienter med høj risiko for blødning.
* Anagrelid kan medføre intestinal forstyrrelse hos nogle patienter og skade absorberingen af hormonel, oral antikonception.

Interaktion med fødevarer

* Føde forsinker absorberingen af anagrelid men ændrer ikke i signifikant grad den systemiske eksponering.
* Virkningen af fødeindtagelse på biotilgængeligheden anses ikke for klinisk relevant for brugen af anagrelid.

Pædiatrisk population

Interaktionsstudier er kun udført hos voksne.

**4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

Kvinder i den fertile alder

Kvinder i den fertile alder bør anvende passende prævention under behandling med anagrelid.

Graviditet

Der er utilstrækkelige data fra anvendelsen af anagrelid til gravide kvinder. Dyrestudier har påvist reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3). Den potentielle risiko for mennesker er ukendt. Derfor bør Anagrelid "Bluefish" ikke anvendes under graviditet.

Hvis anagrelid anvendes under graviditet, eller hvis patienten bliver gravid under brug af lægemidlet, skal hun underrettes om den potentielle risiko for fosteret.

Amning

Det vides ikke om anagrelid/metabolitter udskilles i human mælk. De tilgængelige data fra dyrestudier viser, at anagrelid/metabolitter udskilles i mælk. En risiko for den nyfødte/spædbarnet kan ikke udelukkes. Amning bør ophøre under behandling med anagrelid.

Fertilitet

Der foreligger ingen data om virkningen af anagrelid på fertiliteten hos mennesker. Hos hanrotter havde anagrelid ingen indvirkning på fertilitet eller reproduktionsevne. Hos hunrotter forstyrrede anagrelid implantation ved doser over det terapeutiske interval (se pkt. 5.3).

**4.7 Virkninger på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

Ikke mærkning.

Under den kliniske udvikling blev svimmelhed ofte indberettet. Patienterne rådes til ikke at føre motorkøretøj eller betjene maskiner, mens de tager anagrelid, hvis de oplever svimmelhed.

**4.8 Bivirkninger**

Sammenfatning af sikkerhedsprofilen

Anagrelids sikkerhed er undersøgt i 4 kliniske åbne studier. I 3 af undersøgelserne blev 942 patienter, der fik anagrelid med en gennemsnitlig dosis på ca. 2 mg/dag, vurderet for sikkerhed. I disse undersøgelser fik 22 patienter anagrelid i op til 4 år.

I den senere undersøgelse blev 3660 patienter, der fik anagrelid med en gennemsnitlig dosis på ca. 2 mg/dag, vurderet for sikkerhed. I dette studie fik 34 patienter anagrelid i op til 5 år.

De hyppigst indberettede bivirkninger forbundet med anagrelid var hovedpine, der optrådte hos ca. 14 %, palpitationer hos ca. 9 %, væskeophobning og kvalme forekom begge hos ca. 6 %, og diarré forekom hos 5 %. Disse bivirkninger er forventelige ud fra anagrelids farmakologiske virkning (hæmning af PDE III). Gradvis dosistitrering kan måske være med til at mindske disse bivirkninger (se pkt. 4.2).

Tabel over bivirkninger

Bivirkninger fra kliniske studier, sikkerhedsstudier efter markedsføringstilladelse og spontane rapporter fremlægges i nedenstående tabel. Inden for de enkelte systemorganklasser: Meget almindelig (≥1/10); Almindelig (≥1/100 til <1/10); Ikke almindelig (≥1/1.000 til <1/100); Sjælden (≥1/10.000 til <1/1.000); Meget sjælden (<1/10.000); Ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data). Inden for hver hyppighedsgruppering er bivirkningerne anført efter alvorlighedsgrad. De alvorligste bivirkninger er anført først.

|  |  |
| --- | --- |
| MedDRA Systemorgan-klasse | Bivirkningshyppighed |
| *Meget almindelig* | *Almindelig* | *Ikke almindelig* | *Sjælden* | *Ikke kendt* |
| *Blod og lymfesystem* |  | Anæmi | PancytopeniTrombocyto-peniBlødningEkkymose  |  |  |
| *Metabolisme og ernæring* |  | Væske-retention | ØdemerVægttab | Vægtstigning |  |
| *Nervesystemet* | Hovedpine | Svimmel­hed | DepressionAmnesiForvirringSøvnløshedParæstesiHypæstesiNervøsitetTør mund | MigræneDysartriDøsighedUnormal koordination | Hjerneinfarkt\* |
| *Øjne* |  |  |  | DiplopiSynsforstyrrelser |  |
| *Øre og labyrint* |  |  |  | Tinnitus |  |
| *Hjerte* |  | TakykardiPalpita­tioner  | Ventrikulær takykardiKongestiv hjertesvigt AtrieflimmerSupraventri-kulær takykardiArytmi Hypertension Synkope | Myokardial in­farkt KardiomyopatiKardiomegaliPerikardieeffusionAngina pectorisPostural hypo­tension VasodilatationPrinzmetals angina | Torsade de pointes |
| *Luftveje, thorax og mediastinum* |  |  | Pulmonal hypertensionPneumoni PleuraeffusionDyspnø Epistaxis | Lungeinfiltrat | Interstitiel lungesygdom, herunder pneumonitis og allergisk alveolitis |
| *Mave-tarm-kanalen* |  | Diare OpkastningMave­smerter KvalmeFlatulens  | Gastro-intestinal blødning PankreatitisAnoreksiDyspepsiObstipationGastro-intestinale gener | ColitisGastritisGingival blødning |  |
| *Lever og galdeveje* |  |  | Forhøjede leverenzymer  |  | Hepatitis |
| *Hud og subkutane væv* |  | Udslæt | AlopeciPruritusMisfarvning af huden | Tør hud |  |
| *Knogler, led, muskler og bindevæv* |  |  | ArtralgiMyalgiRygsmerter |  |  |
| *Nyrer og urinveje* |  |  | Impotens | NyresvigtNykturi  | Tubulointerstitiel nefritis |
| *Almene symptomer og reaktioner på administrations-stedet* |  | Træthed | BrystsmerterFeberKulderystelserUtilpashedSvagheds-følelse | Influenzalignende symptomerSmerteAsteni |  |
| *Undersøgelser*  |  |  |  | Forhøjet blodkrea­tinin |  |

\* Hjerneinfarkt (se pkt. 4.4 Trombotisk risiko)

Pædiatrisk population

48 patienter i alderen 6-17 år (19 børn og 29 unge) har fået anagrelid i op til 6,5 år, enten i kliniske studier eller som led i et registerstudie (se pkt. 5.1).

De fleste observerede bivirkninger var som anført i produktresumeet. Der er imidlertid begrænsede sikkerhedsdata, og de tillader ikke, at der udføres en meningsfyldt sammenligning mellem voksne og pædiatriske patienter (se pkt. 4.4).

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via:

Lægemiddelstyrelsen

Axel Heides Gade 1

DK-2300 København S

Websted: www.meldenbivirkning.dk

**4.9 Overdosering**

Efter markedsføring er der modtaget rapporter om tilsigtet overdosering af anagrelid. De rapporterede symptomer omfatter sinustakykardi og opkastning. Symptomerne forsvandt med konservativ behandling.

Anagrelid givet ved højere doser end de anbefalede har fremkaldt blodtryksfald med lejlighedsvise tilfælde af hypotension. En enkelt 5 mg dosis anagrelid kan medføre blodtryksfald, normalt ledsaget af svimmelhed.

Der er ikke identificeret en specifik modgift mod anagrelid. I tilfælde af overdosering er nøje klinisk overvågning af patienten påkrævet; dette omfatter også overvågning af blodpladetallet for trombocytopeni. Dosis bør nedsættes eller afbrydes efter behov, indtil blodpladetallet er tilbage i det normale interval (se pkt. 4.4).

**4.10 Udlevering**

BEGR (kun til sygehuse)

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: Andre antineoplastiske stoffer, ATC-kode: L 01 XX 35.

Virkningsmekanisme

Den præcise mekanisme, hvorved anagrelid reducerer antallet af blodplader, er ukendt. I cellekulturundersøgelser undertrykte anagrelid ekspressionen af transkriptionsfaktorer, herunder GATA-1 og FOG-1, der er nødvendige for megakaryocytopoiese, hvilket i sidste instans fører til reduceret blodpladeproduktion.

*In vitro* studier vedr. human megakaryocytopoiese har fastslået, at anagrelids hæmmende virkning på dannelsen af blodplader hos mennesker fremkaldes via forsinkelse af modningen af megakaryocytter, og ved at reducere deres størrelse og ploidi. Tegn på tilsvarende *in vivo* virkning er observeret i knoglemarvsbiopsier fra behandlede patienter.

Anagrelid hæmmer cyklisk AMP-fosfodiesterase III.

Klinisk virkning og sikkerhed

Anagrelids sikkerhed og virkning som et middel til reduktion af blodpladerne er vurderet i fire åbne, ikke-kontrollerede kliniske undersøgelser (undersøgelsesnummer 700-012, 700-014, 700-999 og 13970-301), der omfattede mere end 4000 patienter med myeloproliferative neoplasmer (MPN). Hos patienter med essentiel trombocytæmi blev komplet respons defineret som et fald i blodpladetallet til ≤ 600 x109/l eller en ≥ 50 % reduktion i forhold til *baseline* og opretholdelse af reduktionen i mindst 4 uger. I undersøgelserne 700-012, 700-014, 700-999 og undersøgelse 13970-301 varierede tiden til komplet respons fra 4 til 12 uger. Kliniske fordele mht. trombohæmoragiske hændelser er ikke påvist overbevisende.

Virkninger på hjerterytmen og QTc-intervallet

Virkningen af to dosisniveauer af anagrelid (0,5 mg og 2,5 mg enkeltdoser) på hjerterytmen og QTc-intervallet blev evalueret i et dobbeltblindet, randomiseret, placebo- og aktivt kontrolleret overkrydsningsstudie hos raske, voksne mænd og kvinder.

Der blev observeret en dosisrelateret forøget hjerterytme i løbet af de første 12 timer med den maksimale forøgelse omkring tidspunktet for maksimale koncentrationer. Den maksimale ændring i gennemsnitlig hjerterytme opstod 2 timer efter administration og var +7,8 slag pr. minut (*beats per minute*, bpm) for 0,5 mg og +29,1 bpm for 2,5 mg.

Der blev observeret en forbigående forøget gennemsnitlig QTc for begge doser i løbet af perioderne med øget hjerterytme, og den maksimale ændring i gennemsnitlig QTcF (Fridericia-korrektion) var +5,0 msek., der opstod efter 2 timer for 0,5 mg, +10,0 msek., der opstod efter 1 time for 2,5 mg.

Pædiatrisk population

I et åbent klinisk studie med 8 børn og 10 unge (herunder patienter, der var naive med hensyn til behandling med anagrelid, eller som havde fået anagrelid i op til 5 år inden studiet), faldt det mediane trombocyttal til kontrollerede niveauer efter 12 ugers behandling. Den gennemsnitlige daglige dosis havde en tendens til at være højere hos unge.

I et pædiatrisk registerstudie blev det mediane trombocyttal nedsat i forhold til diagnosticeringstidspunktet og opretholdt i op til 18 måneder hos 14 pædiatriske patienter med ET (4 børn, 10 unge) i behandling med anagrelid. I tidligere åbne studier blev fald i mediane trombocyttal observeret hos 7 børn og 9 unge, der blev behandlet i en periode fra 3 måneder til 6,5 år.

Den gennemsnitlige totale daglige anagrelid dosis i alle studierne med pædiatriske patienter med ET varierede meget, men samlet tyder data på, at unge kan følge start- og vedligeholdelsesdoser, der ligner dem for voksne, og at en lavere startdosis på 0,5 mg/dag vil være mest hensigtsmæssig for børn over 6 år (se pkt. 4.2, 4.4, 4.8, 5.2). Hos alle pædiatriske patienter er forsigtig titrering til en patientspecifik daglig dosis nødvendig.

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Absorption

Efter oral indgivelse af anagrelid til mennesker absorberes mindst 70 % fra mave-tarmkanalen. Hos fastende patienter opstod højeste plasmaniveauer ca. 1 time efter administration. Farmakokinetiske data fra raske personer klarlagde, at mad nedsætter Cmax for anagrelid med 14 % men øger AUC med 20 %. Mad reducerede også Cmax for den aktive metabolit, 3-hydroxyanagrelid, med 29 %, selvom det ikke havde nogen virkning på AUC.

Biotransformation

Anagrelid metaboliseres primært ved CYP1A2; så der dannes 3-hydroxyanagrelid, som metaboliseres videre via CYP1A2 til den inaktive metabolit, 2-amino-5, 6-dichloro-3, 4-dihydroquinazolin.

Virkningen af omeprazol, en CYP1A2-induktor, på anagrelids farmakokinetik blev undersøgt hos 20 raske voksne forsøgsdeltagere efter gentagne doser på 40 mg én gang dagligt. Resultaterne viste, at AUC(0-∞), AUC(0-t) og Cmax for anagrelid blev reduceret med henholdsvis 27 %, 26 % og 36 % ved tilstedeværelse af omeprazol, og de tilsvarende værdier for 3-hydroxyanagrelid, en anagrelidmetabolit, blev reduceret med henholdsvis 13 %, 14 % og 18 %.

Elimination

Halveringstiden i plasma af anagrelid er kort, ca. 1,3 timer, og som det forventes fra halveringstiden, er der ikke evidens for akkumulation af anagrelid i plasma. Under 1 % genfindes i urinen som anagrelid. Den gennemsnitlige genfinding af 2-amino-5, 6-dichloro-3, 4-dihydroquinazolin i urinen er ca. 18-35 % af den administrerede dosis.

Desuden viser disse resultater ikke evidens for autoinduktion af anagrelids *clearance*.

Linearitet

Der er fundet dosisproportionalitet i dosisintervallet fra 0,5 mg til 2 mg.

Pædiatrisk population

Farmakokinetiske data fra eksponerede fastende børn og unge (i alderen 7-16 år) med essentiel trombocytæmi viser, at dosis-normaliseret eksponering, Cmax og AUC for anagrelid har en tendens til at være højere hos børn/unge i sammenligning med voksne. Der var desuden en tendens imod højere dosis-normaliseret eksponering for den aktive metabolit.

Ældre

Farmakokinetiske data fra fastende ældre patienter med ET (i alderen 65-75 år) sammenlignet med fastende voksne patienter (i alderen 22-50 år) viser, at Cmax og AUC for anagrelid var henholdsvis 36 % og 61 % højere hos ældre patienter, hvorimod Cmax og AUC for den aktive metabolit 3- hydroxyanagrelid var henholdsvis 42 % og 37 % lavere hos ældre patienter. Disse forskelle skyldtes sandsynligvis en lavere præsystemisk metabolisme af anagrelid end af 3-hydroxyanagrelid hos ældre patienter.

**5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

Toksicitet ved gentagne doser

Efter gentagen oral indgivelse af anagrelid hos hunde blev der observeret subendokardial blødning og fokal myokardial nekrose ved 1 mg/kg/dag eller derover hos han- og hunhunde, hvor hanhundene var mest følsomme. AUC ved niveauet for ingen observeret virkning (*no observed effect level*, NOEL) hos hanhunde (0,3 mg/kg/dag) svarer til hhv. 0,1, 0,1 og 1,6 gange AUC for anagrelid 2 mg/dag og for metabolitterne BCH24426 og RL603 hos mennesker.

Reproduktionstoksicitet

*Fertilitet*

Der blev ikke set nogen indvirkning på fertilitet og reproduktionsevne hos hanrotter, der fik anagrelid i orale doser på op til 240 mg/kg/dag (> 1.000 gange større end en dosis på 2 mg/dag, baseret på legemsoverfladeareal). Hos hunrotter blev der observeret en stigning i præ- og postimplantationstab og en reduktion i det gennemsnitlige antal levende embryoer ved 30 mg/kg/dag. AUC (ved NOEL-dosis 10 mg/kg/dag) for denne indvirkning var hhv. 143, 12 og 11 gange højere end AUC for anagrelid 2 mg/dag og for metabolitterne BCH24426 og RL603 hos mennesker.

*Embryoføtale udviklingsstudier*

Toksiske doser af anagrelid til moderdyr hos rotter og kaniner blev sat i forbindelse med øget fosterresorption og fosterdødelighed.

I et præ- og postnatalt udviklingsstudie med hunrotter førte anagrelid ved orale doser på ≥ 10 mg/kg til en ikke negativ forlængelse af gestationsvarigheden. Ved NOEL-dosis (3 mg/kg/dag) var AUC for anagrelid og metabolitterne BCH24426 og RL603 hhv. 14, 2 og 2 gange større end AUC hos mennesker, der fik administreret en oral dosis anagrelid på 2 mg/dag.

Anagrelid ved ≥ 60 mg/kg forlængede fødselsperioden og forhøjede mortaliteten hos hhv. hunner og fostre. Ved NOEL-dosis (30 mg/kg/dag) var AUC for anagrelid og metabolitterne BCH24426 og RL603 hhv. 425, 31 og 13 gange højere end AUC hos mennesker, der fik administreret en oral dosis anagrelid på 2 mg/dag.

Mutagent potentiale og karcinogenicitet

Undersøgelser vedrørende anagrelids genotoksiske potentiale har ikke identificeret nogen mutagene eller klastogene virkninger.

I et to-årigt studie af karcinogenicitet hos rotter blev der gjort ikke-neoplastiske og neoplastiske observationer, som kunne føres tilbage til en udtalt farmakologisk virkning. Blandt disse var en forøget forekomst af fæokromocytomer i binyrerne hos hanrotter sammenlignet med kontrollen på alle dosisniveauer (≥ 3 mg/kg/dag) og hos hunrotter, som modtog 10 mg/kg/dag og derover. Den laveste dosis hos hanrotter (3 mg/kg/dag) svarer til 37 gange den humane AUC-eksponering efter en dosis på 1 mg to gange dagligt. Uterine adenokarcinomer med epigenetisk ophav var forbundet med en enzym-induktion af CYP1-familien. De blev observeret hos hunrotter, som modtog 30 mg/kg/dag svarende til 572 gange den humane AUC-eksponering efter en dosis på 1 mg to gange dagligt.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Kapslens indhold

Lactosemonohydrat

Cellulose, mikrokrystallinsk (E460)

Crospovidon (E1202)

Povidon (E1201)

Lactose

Magnesiumstearat

Kapselskal

Gelatine

Titandioxid (E171)

Natriumlaurilsulfat

Renset vand

**6.2 Uforligeligheder**

Ikke relevant.

**6.3 Opbevaringstid**

 5 år.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

**6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

HDPE-beholder med børnesikret PP-låg, der indeholder tørremiddel.

Pakningsstørrelser: 42 og 100 stk.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

Ingen særlige forholdsregler.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Bluefish Pharmaceuticals AB

P.O. Box 49013

10028 Stockholm

Sverige

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

59458

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

11. juni 2018

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

6. februar 2023