

 19. december 2022

**PRODUKTRESUMÉ**

 **for**

**Anagrelide "Stada", hårde kapsler**

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

30559

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Anagrelide "Stada"

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

Hver kapsel indeholder 0,5 mg anagrelid (som anagrelidhydrochloridmonohydrat)

Hjælpestoffer, som behandleren skal være opmærksom på:

Hver kapsel indeholder lactosemonohydrat (28,0 mg) og lactose (32,9 mg).

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Hårde kapsler

En hård kapsel (størrelse 4, 14,3 x 5,3 mm) med en uigennemsigtig hvid, over- og underdel. Kapslen indeholder hvidt til råhvidt pulver.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Anagrelide 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.

*En patient i risikogruppen*

En patient i risikogruppen for essentiel trombocytæmi defineres ved hjælp af én eller flere af følgende egenskaber:

* >60 år gammel eller
* Et blodpladetal på >1000 x 109/l eller
* Tidligere forekomst af trombo-hæmoragiske hændelser.

**4.2 Dosering og administration**

Behandling med anagrelid skal startes af en kliniker med erfaringer i styring af essentiel trombocytæmi.

Dosering

Den anbefalede startdosis for 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 doseringen 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 x 109/l og ideelt på et niveau mellem 150 x 109/l og 400 x 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 er der 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 patienter*

De observerede farmakokinetiske forskelle mellem ældre og unge patienter med ET (se pkt. 5.2) giver ikke anledning til at anvende et andet startregime eller forskellige dosetitreringstrin for at opnå en individuel patientoptimeret anagrelidbehandling.

Under klinisk udvikling var ca. 50% af patienterne, der blev behandlet med anagrelid, over 60 år, og der var ikke behov for aldersspecifikke ændringer i dosis hos disse patienter. Som forventet havde patienter i denne aldersgruppe dog dobbelt så mange tilfælde af alvorlige bivirkninger (primært vedrørende hjertet).

*Nedsat nyrefunktion*

Der er begrænsede farmakokinetiske data for denne patientpopulation. De potentielle risici og fordele ved anagrelidbehandling hos en patient med nedsat nyrefunktion skal vurderes, inden behandlingen påbegyndes (se pkt. 4.3).

*Nedsat leverfunktion*

Der er begrænsede farmakokinetiske data for denne patientpopulation. Hepatisk metabolisme udgør imidlertid den vigtigste metode til clearance af lægemidlet, og leverfunktionen kan derfor forventes at påvirke denne proces. Det anbefales derfor, at patienter med moderat eller svær leversvækkelse ikke behandles med anagrelid. De potentielle risici og fordele ved behandling med anagrelid til en patient med mildt svækket leverfunktion skal vurderes, før behandling påbegyndes (se pkt. 4.3 og 4.4).

*Pædiatrisk population*

Sikkerhed og virkning af anagrelide hos børn er ikke undersøgt. Erfaringen hos børn og unge er meget begrænset; anagrelid bør anvendes med forsigtighed i denne patientgruppe. I mangel af specifikke pædiatriske retningslinier anses WHO-diagnostiske kriterier for voksendiagnose af ET for at være relevant for den pædiatriske population. Diagnostiske retningslinjer for væsentlig trombocytæmi skal følges omhyggeligt, og diagnosen revurderes periodisk i tilfælde af usikkerhed med henblik på at skelne fra arvelig eller sekundær trombocytose, hvilket kan omfatte genetisk analyse og knoglemarvsbiopsi.

Typisk behandles cytoreductiv terapi hos højrisiko pædiatriske patienter.

Anagrelidbehandling bør kun påbegyndes, når patienten viser tegn på sygdomsprogression eller lider af trombose. Hvis behandlingen påbegyndes, skal fordelene og risiciene ved behandling med anagrelid overvåges regelmæssigt, og behovet for løbende behandling vurderes regelmæssigt.

Blodplademål tildeles på individuel basis af behandlingslægen.

Afbrydelse af behandlingen bør overvejes hos pædiatriske patienter, som ikke har 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 laves nogen anbefaling om en dosering.

Administration

Til oral anvendelse. Kapslerne skal synkes hele. Kapslen må ikke knuses og indholdet må ikke fortyndes i væske.

**4.3 Kontraindikationer**

Overfølsomhed over for anagrelid eller over for hjælpestofferne angivet i pkt. 6.1.

Patienter med moderat til svær leversvækkelse

Patienter med moderat til svær 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 for en patient med mildt svækket leverfunktion skal vurderes, før behandling påbegyndes. Behandlingen anbefales ikke til patienter med forhøjet transaminase (>5 gange den øverste grænse for det normale) (se pkt. 4.2 og 4.3).

*Nedsat nyrefunktion*

De potentielle risici og fordele ved behandling med anagrelid til en patient med svækket nyrefunktion skal vurderes, før behandling påbegyndes (se pkt. 4.2 og 4.3).

*Trombose risiko*

Pludselig afbrydelse af behandlingen bør undgås på grund af risikoen for pludselig stigning i trombocyttallet, hvilket kan føre til potentielt fatale trombotiske komplikationer, såsom cerebralt infarkt. Patienter bør rådgives om, hvordan de genkender tidlige tegn og symptomer, der tyder på trombotiske komplikationer såsom cerebralt infarkt, og at hvis der opstår symptomer, skal de søge lægehjælp.

*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 fuld blodtælling (hæmoglobin og hvide blodceller og blodpladetal), vurdering af leverfunktion (ALT og AST), nyrefunktion (serumkreatinin og urea) og elektrolytter (kalium, magnesium og calcium).

*Kardiovaskulær*

Alvorlige kardiovaskulære bivirkninger, herunder tilfælde af torsade de pointes, ventrikulær takykardi, kardiomyopati, kardiomegali og kongestiv hjertesvigt er blevet rapporteret (se pkt. 4.8).

Anagrelid skal anvendes med forsigtighed hos patienter med kendte risikofaktorer for forlængelse af QT-intervallet, såsom medfødt langt QT-syndrom, en kendt historie af erhvervet QTc-forlængelse, lægemidler, der kan forlænge QTc-intervallet og hypokaliæmi.

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

Nøje overvågning for en effekt på QTc-intervallet er tilrådeligt.

En forudgående kardiovaskulær undersøgelse, herunder en baseline EKG og ekkokardiografi, anbefales til alle patienter, før behandling med anagrelid påbegyndes. Alle patienter bør overvåges regelmæssigt under behandling (f.eks. EKG eller ekkokardiografi) for tegn på kardiovaskulære effekter, som kan kræve yderligere kardiovaskulær udredelse og undersøgelse. Hypokalæmi eller hypomagnesæmi skal korrigeres forud for administration af anagrelid og bør overvåges periodisk under behandlingen.

Anagrelid er en hæmmer af cyklisk AMP-phosphodiesterase III, og på grund af dets positive inotrope og kronotrope virkninger bør anagrelid anvendes med forsigtighed til patienter i enhver alder med kendt eller mistænkt hjertesygdom. Derudover er der også forekommet alvorlige kardiovaskulære bivirkninger hos patienter uden mistanke om hjertesygdom og med normal kardiovaskulær undersøgelse før behandling.

Anagrelid bør kun anvendes, hvis de potentielle fordele ved terapi opvejer de potentielle risici.

*Pulmonal hypertension*

Der er rapporteret tilfælde af pulmonal hypertension hos patienter behandlet med anagrelid. Patienterne skal vurderes for tegn og symptomer på underliggende kardiopulmonær sygdom inden start og under anagrelidbehandling.

Pædiatrisk population

Der er meget begrænsede data til rådighed vedrørende brug af anagrelid til pædiatriske patienter, 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 skal der foretages en fuld blodtælling og vurdering af hjerte-, lever- og nyrefunktionen før behandling og regelmæssigt under behandlingen. Sygdommen kan udvikle sig til myelofibrose eller AML. Selvom graden af en sådan progression ikke er kendt, har børn et længere sygdomsforløb og kan derfor være i øget risiko for malign transformation i forhold til voksne.

Børn skal overvåges regelmæssigt for sygdomsprogression i overensstemmelse med standard kliniske metoder, såsom fysisk undersøgelse, vurdering af relevante sygdomsmarkører og knoglemarvsbiopsi.

Eventuelle abnormiteter skal vurderes omgående og passende foranstaltninger træffes, 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 PDEIII hæmmere som milrinon, amrinon, enoximon, olprinon og cilostazol anbefales ikke.

Samtidig brug af anagrelid og acetylsalicylsyre er blevet forbundet med større hæmoragiske hændelser (se pkt. 4.5).

*Hjælpestoffer*

Anagrelide "Stada" indeholder lactose. Patienter med sjældne arvelige problemer med galactoseintolerans, total lactase mangel eller glucose-galactose malabsorption bør ikke tage dette lægemiddel.

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. hård kapsel, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

**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 lægemidlers virkning på anagrelid*

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

*CYP1A2 hæmmere*

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

*CYP1A2 induktorer*

* CYP1A2-induktorer (som omeprazol) kan nedsætte anagrelids eksponering (se pkt. 5.2). Konsekvenserne for sikkerhed og effektprofil for anagrelid er ikke etableret. Derfor anbefales klinisk og biologisk overvågning hos patienter, der tager samtidig CYP1A2-induktorer. Om nødvendigt kan dosisjustering af anagrelid foretages.

*Anagrelids virkning på andre lægemidler*

* Anagrelid udviser begrænset hæmmende aktivitet over for CYP1A2, hvilket kan udgøre en teoretisk mulighed for interaktion med andre samtidigt indgivne lægemidler, der har samme clearancemekanisme, 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* humane undersøgelser af interaktion har påvist, at anagrelid ikke påvirker digoxins eller warfarins farmakokinetiske egenskaber.
* Ved de doser, der anbefales til brug ved behandling af essentiel trombocytæmi, kan anagrelid forstærke virkningen af andre lægemidler, der hæmmer eller modificerer blodpladefunktionen, f.eks. acetylsalicylsyre.
* En klinisk interaktionsundersøgelse udført på raske forsøgspersoner viste, at samtidig gentagen administration af anagrelid 1 mg en gang dagligt, og acetylsalicylsyre 75 mg én gang dagligt kan øge trombocytfunktionshæmmende virkning af hvert aktivt stof sammenlignet med administration af acetylsalicylsyre alene. Hos nogle patienter med ET behandlet samtidig med acetylsalicylsyre og anagrelid forekom der store blødninger. Derfor bør de potentielle risici ved samtidig brug af anagrelid og acetylsalicylsyre vurderes, især hos patienter med høj risiko for blødning, inden behandlingen påbegyndes.
* 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 signifikant den systemiske eksponering.
* Virkningen af fødeindtagelse på biotilgængeligheden anses ikke for klinisk relevant for brugen af anagrelid.

Pædiatrisk population

Interaktionsstudier er kun blevet udført for voksne.

**4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

Kvinder, der kan få børn

Kvinder som kan få børn, skal anvende tilstrækkelig prævention under behandling med anagrelid

Graviditet

Der er ikke tilstrækkelige data om brug af anagrelid hos gravide kvinder. Dyreforsøg har vist reproduktiv toksicitet (se pkt. 5.3). Den potentielle risiko for mennesker er ukendt.

Brug af anagrelid under graviditet anbefales ikke. 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. Tilgængelige data hos dyr har vist udskillelse af anagrelid/metabolitter i mælk. En risiko for nyfødte/spædbørn kan ikke udelukkes. Amning skal seponeres under behandling med anagrelid.

Fertilitet

Der foreligger ingen humane data om effekten af anagrelid på fertilitet. Hos hanrotter var der ingen effekt på frugtbarhed eller reproduktionsevne med anagrelid. Hos hunrotter, der anvendte doser over det terapeutiske område, forstyrrede anagrelid implantation (se pkt. 5.3).

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

Ikke mærkning.

I klinisk udvikling blev svimmelhed ofte rapporteret. Patienterne rådes til ikke at køre bil eller betjene maskiner, mens der tages anagrelid, hvis der opleves svimmelhed.

**4.8 Bivirkninger**

Oversigt over sikkerhedsprofilen

Sikkerheden for anagrelid er undersøgt i 4 kliniske open-label forsøg. I 3 af undersøgelserne blev 942 patienter, der modtog anagrelid i en gennemsnitlig dosis på ca. 2 mg/dag, vurderet for sikkerhed. I disse undersøgelser modtog 22 patienter anagrelid i indtil 4 år.

I den senere undersøgelse blev 3660 patienter, der modtog anagrelid i en gennemsnitlig dosis på ca. 2 mg/dag, vurderet for sikkerhed. I denne undersøgelse modtog 34 patienter anagrelid i indtil 5 år.

De hyppigst indberettede, lægemiddelrelaterede bivirkninger for anagrelid var hovedpine, der optrådte med ca. 14%, hjertebanken med ca. 9%, væskeophobning og kvalme forekom begge med ca. 6%, og diare forekom med 5%. Disse bivirkninger forventes på basis af anagrelids farmakologi (som hæmmer af fosfodiesterase III). Gradvis dosistitrering kan måske være med til at formindske disse virkninger (se pkt. 4.2).

*Tabuleret liste over bivirkninger*

Bivirkninger som følge af kliniske undersøgelser, sikkerhedsundersøgelser efter godkendelse og spontane rapporter fremgår af nedenstående tabel. Følgende konvention blev brugt for hyppigheden af bivirkninger inden for systemorganklasserne: Meget almindelig (≥ 1/10); Almindelig (≥ 1/100 til <1/10); Ikke almindelig (≥ 1/1000 til <1/100); Sjælden (≥ 1 / 10.000 til <1 / 1.000); Meget sjælden (<1 / 10.000), ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra tilgængelige data). Inden for hver frekvensgruppe fremlægges bivirkninger efter faldende alvorlighed.

|  |  |
| --- | --- |
| MedDRA Systemorganklasse | Hyppighed af bivirkninger |
| *Meget almindelig* | *Almindelig* | *Ikke almindelig* | *Sjælden* | *Ikke kendt* |
| Blod og lymfesystem |  | Anæmi | Pancytopeni TrombocytopeniBlødningEcchymose |  |  |
| Metabolisme og ernæring  |  | Væskeophobning | ØdemerVægttab | Vægtforøgelse |  |
| Nervesystemet | Hovedpine | Svimmelhed | DepressionAmnesiForvirringSøvnløshedParæstesiHypoæstesiNervøsitetTør mund | MigræneDysartriSomnolens Unormal koordination | Cerebralt infarkt\*  |
| Øjne |  |  |  | DiplopiSynsforstyrrelser |  |
| Øre og labyrint  |  |  |  | Tinnitus |  |
| Hjerte |  | TakykardiHjertebanken | Ventrikulær takykardiKongestiv hjertesvigtArterieflimmerSupraventrikulær takykardiArytmiHypertensionSynkope | Myokardial infarctKardiomyopatiKardiomegaliPerikardial effusionAngina pectoris Postural hypotension VasodilatationPrinzmetal angina | Torsade de pointes |
| Luftveje, thorax og mediastinum |  |  | Pulmonal hypertensionLungebetændelsePleural effusionDyspnøEpitaksis | Pulmonal infiltration | Interstitiel lungesygdom, herunder pneumonitis og allergisk alveolitis |
| Mave-tarmkanalen |  | DiareOpkastningMavesmerterKvalmeFlatulens | Gastrointestinal blødningPancreatitisAnorexiDyspepsiKonstipationGastrointestinal lidelse | Colitis Gastritis Gingival blødning |  |
| Lever og galdeveje |  |  | Øgning af lever enzymer |  | Hepatitis |
| Hud og subkutane væv |  | Udslæt | AlopeciaPruritusMisfarvning af huden | Tør hud |  |
| Knogler, led, muskler og bindevæv |  |  | ArthralgiMyalgiRygsmerter |  |  |
| Nyrer og urinveje |  |  | Impotens | NyresvigtNocturia | Tubulointerstitial nefritis |
| Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet |  | Træthed | BrystsmerterFeberKuldegysningerUtilpashedSvaghed | Influenzalignende symptomerSmerteAstæni |  |
| Undersøgelser  |  |  |  | Forhøjet blod kreatinin |  |

\*Cerebralt infarkt (se pkt. 4.4 Trombose risiko)

Pædiatrisk population

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

De fleste observerede bivirkninger var blandt dem, der er anført i produktresuméet. Sikkerhedsdata er dog begrænsede og tillader ikke, at der foretages en meningsfuld 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](http://www.meldenbivirkning.dk)

**4.9 Overdosering**

Rapporter efter markedsføring af forsætlig overdosering med anagrelid er blevet modtaget. Rapporterede symptomer omfatter sinustakykardi og opkastning. Symptomer løst med konservativ forvaltning.

Anagrelid givet ved højere doser end de anbefalede har fremkaldt fald i blodtryk med lejlighedsvise tilfælde af hypotension. En enkelt 5 mg dosis anagrelid kan føre til et fald i blodtrykket, 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 trombycytopeni, doseringen bør nedsættes eller afbrydes efter behov, til 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 midler, ATC-kode: L01XX35.

Virkningsmekanisme

Den specifikke måde, hvorpå anagrelid reducerer antallet af blodplader, er ikke fuldt forstået. I studier af cellekulturer undertrykte anagrelid ekspression af transkriptionsfaktorer, herunder GATA-1 og FOG-1, der kræves til megakaryocytopoiesis, hvilket i sidste ende fører til nedsat trombocytproduktion.

*In vitro* undersøgelser af 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 openlabel, ikke-kontrollerede kliniske undersøgelser (undersøgelsesnummer 700-012, 700-014, 700-999 og 13970-301), der omfattede mere end 4000 patienter med myeloproliferative sygdomme (MPD). 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.

*Virkning på hjertefrekvens og QTc interval*

Effekten af to dosisniveauer af anagrelid (0,5 mg og 2,5 mg enkeltdoser) på hjertefrekvens- og QTc-intervallet blev evalueret i en dobbeltblind, randomiseret, placebo- og aktiv-kontrolleret, crossover-undersøgelse hos raske voksne mænd og kvinder.

En dosisrelateret stigning i hjertefrekvens blev observeret i de første 12 timer, med en maksimal forøgelse, der fandt sted omkring tiden for maksimale koncentrationer. Den maksimale ændring i gennemsnitlig hjertefrekvens forekom 2 timer efter indgift og var +7,8 slag pr. minut (bpm) for 0,5 mg og +29,1 bpm for 2,5 mg.

En transient stigning i gennemsnitlig QTc blev observeret for begge doser i perioder med stigende hjertefrekvens, og den maksimale ændring i gennemsnitlig QTcF (Fridericia korrektion) var + 5,0 msek ved 2 timer for 0,5 mg og +10,0 msek forekom ved 1 time for 2,5 mg.

Pædiatrisk population

I et åbent klinisk studie med 8 børn og 10 unge (herunder patienter, der var anagrelidbehandlingsnaive eller som havde modtaget anagrelid i op til 5 års forundersøgelse), blev mediantrombocyttal nedsat til kontrollerede niveauer efter 12 ugers behandling. Den gennemsnitlige daglige dosis tendens til at være højere hos unge.

I en pædiatrisk registerundersøgelse blev mediantrombocyttal reduceret fra diagnosen 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 der observeret mediantrombocyttalreduktioner hos 7 børn og 9 unge behandlet i mellem 3 måneder og 6,5 år.

Den gennemsnitlige samlede daglige dosis anagrelid på tværs af alle undersøgelser hos pædiatriske patienter med ET var meget variabel, men generelt tyder data på, at unge kunne følge lignende start- og vedligeholdelsesdoser som voksne, og at en lavere startdosis på 0,5 mg / dag ville være mere passende for børn over 6 år (se pkt. 4.2, 4.4, 4.8, 5.2). Hos alle pædiatriske patienter er der behov for omhyggelig titrering til en patientspecifik daglig dosis.

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Absorption

Efter oral indgivelse af anagrelid til mennesker absorberes mindst 70% fra mavetarmkanalen. Hos fastende patienter opstod højeste plasmaniveauer ca. 1 time efter administration. Farmakokinetiske data fra raske forsøgspersoner fastslog, at fødevarer nedsætter Cmax af anagrelid med 14%, men øger AUC med 20%. Fødevarer nedsatte også Cmax for den aktive metabolit, 3-hydroxy-anagrelid, med 29%, selvom den ikke havde nogen effekt på AUC.

Biotransformation

Anagrelid metaboliseres primært af CYP1A2 til dannelse af 3-hydroxyanagrelid, som metaboliseres yderligere via CYP1A2 til den inaktive metabolit, 2-amino-5,6-dichlor-3,4-dihydroquinazolin.

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

Elimination

Plasmahalveringstiden for anagrelid er kort, ca. 1,3 timer, og som forventet fra dets halveringstid er der ingen tegn på anagrelidakkumulering i plasma. Mindre end 1% genfindes i urinen som anagrelid. Den gennemsnitlige udvinding af 2-amino-5,6-dichlor-3,4-dihydroquinazolin i urin er ca. 18-35% af den indgivne dosis.

Desuden viser disse resultater ingen tegn på auto-induktion af anagrelidclearance.

Linearitet

Dosisproportionalitet er fundet i dosisintervallet 0,5 mg til 2 mg.

Pædiatrisk population

Farmakokinetiske data fra udsatte fastende børn og unge (aldersgruppen 7 til og med 16 år) med essentiel trombocytæmi viser, at dosis-normaliseret eksponering, Cmax og AUC, af anagrelid har tendens til at være højere hos børn/unge sammenlignet med voksne. Der var også en tendens til højere dosis-normaliseret eksponering for den aktive metabolit.

Ældre

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

**5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

Toksicitet ved gentagne doser

Efter gentagen oral administration af anagrelid hos hunde blev der observeret subendokardial blødning og fokal myokardisk nekrose ved 1 mg/kg/dag eller højere hos mænd og kvinder, hvor mænd forekom mere følsomme. Intet observeret effektniveau (NOEL) for hanhunde (0,3 m /kg/dag) svarer til 0,1, 0,1 og 1,6 gange AUC hos mennesker for anagrelid ved 2 mg/dag og henholdsvis metabolitterne BCH24426 og RL603.

Reproduktiv toksikologi

*Fertilitet*

Hos mandlige rotter viste anagrelid ved orale doser op til 240 mg/kg/dag (> 1000 gange en dosis på 2 mg/dag baseret på kropsoverfladen) ikke at have nogen virkning på fertiliteten og reproduktionsevnen. Hos hunrotter øges præ- og postimplanteringstab, og der blev observeret et fald i det gennemsnitlige antal levende embryoner ved 30 mg/kg/dag. NOEL (10 mg/kg/dag) til denne effekt var 143, 12 og 11 gange højere end AUC hos mennesker administreret en dosis anagrelid på 2 mg/dag og henholdsvis metabolitterne BCH24426 og RL603.

*Embryofoetal udviklingsstudier*

Maternalt toksiske doser af anagrelid hos rotter og kaniner var forbundet med øget embryoresorption og føtal dødelighed.

I en præ- og post-natal udviklingsundersøgelse hos hunrotter producerede anagrelid ved orale doser på ≥10 mg/kg en uønsket stigning i svangerskabsperioden. Ved NOEL-dosis (3 mg/kg/dag) var AUC for anagrelid og metabolitterne BCH24426 og RL603 14, 2 og 2 gange højere end AUC hos mennesker administreret en oral dosis anagrelid 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 og carcinogent potentiale

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

I et to-årigt studie af karcinogenitet 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 enzyminduktion 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

Croscarmellosenatrium

Povidon (K29/32)

Lactose

Mikrokrystallinsk cellulose

Magnesiumstearat

*Kapselskal*

Gelatine

Titandioxid (E171)

**6.2 Uforligeligheder**

Ikke relevant

**6.3 Opbevaringstid**

 3 år

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30 °C.

Opbevares i den originale emballage for at beskytte mod lys og fugt.

**6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

HDPE-beholder med børnesikret lukning 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**

Stada Arzneimittel AG

Stadastrasse 2-18

61118 Bad Vilbel

Tyskland

**Repræsentant**

Stada Nordic ApS

Marielundvej 46A

2730 Herlev

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)**

58749

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

31. oktober 2017

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

19. december 2022