

## Sažetak opisa svojstava lijeka

### 1. NAZIV LIJEKA

Thromboreductin 0,5 mg kapsule

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna kapsula sadrži 0,5 mg anagrelida u obliku anagrelidklorida.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom: jedna kapsula sadrži 94 mg laktoza hidrata.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Kapsule, tvrde.

Tvrde kapsule plave boje ispunjene bijelim praškom.

### 4. KLINIČKI PODACI

#### 4.1 Terapijske indikacije

Thromboreductin je indiciran za smanjenje povećanog broja trombocita i popratnih kliničkih simptoma esencijalne trombocitemije u visokorizičnih bolesnika.

Visokorizični bolesnici s esencijalnom trombocitemijom imaju najmanje jedan od sljedećih simptoma:

- odrasli u dobi od 60 godina starosti ili više
- broj trombocita 1.000.000/mikrolitru ili više
- povećanje broja trombocita 300.000/mikrolitru u roku od 3 mjeseca ili više
- simptome teške trombohemoragije ili ishemije u anamnezi
- čimbenike rizika za krvožilne poremećaje.

#### 4.2 Doziranje i način primjene

##### Doziranje

Liječenje Thromboreductinom uvodi liječnik s iskustvom u liječenju bolesnika s esencijalnom trombocitemijom. Doza Thromboreductina određuje se posebno u svakog pojedinog bolesnika i mora biti pod liječničkom kontrolom.

Preporučena početna doza anagrelida kojom započinje liječenje iznosi 0,5 do 1,0 mg na dan. Početna doza mora se primjenjivati tijekom najmanje tjedan dana. Nakon toga, doza se može prilagoditi pojedinom bolesniku kako bi uzimao najnižu dozu kojom se broj trombocita može održavati ispod 600.000/mikrolitru. Idealno bi bilo da se broj trombocita održava između 150.000/mikrolitru i 400.000/mikrolitru. Dnevna doza ne smije se povećati za više od 0,5 mg na tjedan, a maksimalna jednostruka dnevna doza ne smije biti veća od 2,5 mg. Ne smije se dozirati više od 5 mg na dan. Ako je ukupna dnevna doza veća od 0,5 mg, Thromboreductin se mora primjenjivati dva puta na dan (svakih 12 sati) ili tri puta na dan (svakih 8 sati).

Terapijski odgovor bolesnika mora se redovito provjeravati.

Učinak liječenja Thromboreductinom mora se redovito kontrolirati (vidjeti također dio 4.4).

Nakon što se započne s liječenjem, broj trombocita mora se određivati svakog tjedna sve dok se ne postigne optimalni terapijski odgovor (normalizacija ili smanjenje broja trombocita na < 600.000/mikrolitru). Nakon toga se broj trombocita mora kontrolirati u redovitim intervalima u skladu s procjenom liječnika.

Smanjenje broja trombocita obično nastupa u roku od 14 do 21 dan nakon početka liječenja. U većine se bolesnika odgovarajuća terapijska doza može postići i održati unutar raspona od 1 do 3 mg na dan.

Thromboreductin je indiciran za trajno korištenje. Nakon prekida liječenja Thromboreductinom, broj trombocita povećat će se u roku od 4 do 8 dana te vratiti na vrijednosti prije liječenja u roku od 10 do 14 dana.

Zamjena drugim lijekom mora se provesti postupno.

#### *Stariji bolesnici*

U starijih bolesnika nije potrebno prilagođivati dozu Thromboreductina, zbog dobi.

#### *Djeca i adolescenti (u dobi do 18 godina)*

Iskustvo s primjenom u djece je ograničeno. Mali broj djece bio je liječen anagrelidom. Doze u djece nisu se značajno razlikovale od doza u odraslih.

#### *Bolesnici s oštećenom funkcijom bubrega*

Trenutno nema dostupnih farmakokinetičkih podataka posebno za ovu skupinu bolesnika. Stoga prije početka liječenja u bolesnika s oštećenom funkcijom bubrega treba razmotriti omjer mogućih rizika i koristi od terapije anagrelidom (vidjeti dijelove 4.3, 4.4 i 5.1).

#### *Bolesnici s oštećenom funkcijom jetre*

Trenutno nema dostupnih farmakokinetičkih podataka posebno za ovu skupinu bolesnika. Međutim, kako je metabolizam u jetri glavni put klirensa lijeka, može se očekivati da će funkcija jetre utjecati na taj proces. Prije početka liječenja bolesnika s blagim oštećenjem funkcije jetre treba razmotriti moguće rizike i koristi primjene anagrelida (vidjeti dijelove 4.3 i 4.4). Liječenje anagrelidom se ne preporučuje u bolesnika s umjerenim do teškim oštećenjem funkcije jetre (vidjeti dio 4.3).

#### Način primjene

Thromboreductin se uzima s malom količinom tekućine.

### **4.3 Kontraindikacije**

- Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.
- Kardiovaskularna bolest trećeg stupnja s negativnom procjenom omjera koristi i rizika ili kardiovaskularna bolest četvrtog stupnja (*South West Oncology Group*).
- Teška insuficijencija bubrega (klirens kreatinina < 30 ml/min).
- Umjerena do teška insuficijencija jetre.

### **4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi**

#### *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).

#### *Prekid liječenja i rizik od tromboze*

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 razine prije liječenja unutar 10 do 14 dana, s tim da može narasti na razine iznad početne vrijednosti. Stoga treba često pratiti trombocite (vidjeti dio 4.2).

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 ili infarkt miokarda, i da u slučaju pojave simptoma potraže liječničku pomoć.

*Kardiovaskularni učinci:*

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

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

Potreban je oprez i u populacija koje mogu imati više maksimalne koncentracije (C<sub>max</sub>) anagrelida ili njegovog djelatnog 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.

Preporučuje se kardiovaskularni pregled, uključujući početni EKG i ehokardiografija, prije započinjanja terapije anagrelidom. Bolesnike treba pratiti za vrijeme liječenja zbog dokaza o kardiovaskularnim učincima koji mogu zahtijevati daljnje kardiovaskularne preglede i pretrage. Hipokalijemija ili hipomagnezijemija moraju biti korigirane prije primjene anagrelida i mora ih se povremeno nadzirati tijekom terapije.

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

*Plućna hipertenzija:*

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

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

Na početku liječenja često se javljaju palpitacije i glavobolja (vidjeti dio 4.8).

Te se nuspojave mogu ublažiti tako da se početna doza polako povećava od 0,5 do 1,0 mg na dan, a obično nestaju u roku od par tjedana.

*Oštećenje funkcije jetre (vidjeti dio 4.2 i 4.3):*

U bolesnika s oštećenom funkcijom jetre treba često raditi jetrene testove, osobito na početku liječenja.

*Oštećenje funkcije bubrega (vidjeti dio 4.2 i 4.3):*

U bolesnika s oštećenom funkcijom bubrega treba često provjeravati funkciju bubrega, osobito na početku liječenja.

*Upozorenje o laktozi:*

Thromboreductin sadrži laktozu. Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, nedostatka Lapp laktaze ili malapsorpcijom glukoza-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.

Sljedeći lijekovi koristili su se istodobno s Thromboreductinom: acetilsalicilna kiselina, paracetamol,  $\beta$ -bloktor, ACE inhibitori, klopidogrel, kumarin, folna kiselina, amlodipin, karbamazepin, hidroklorotiazid, indapamid, furosemid, željezo, izosorbidmononitrat, levotiroksinnatrij, simvastatin, tiklopidin, ranitidin, hidroksikarbamid, alopurinol i digoksin.

Osim s acetilsalicilnom kiselinom (povećan rizik od krvarenja), nisu bile primijećene nikakve značajne interakcije.

#### *Učinci drugih tvari na anagrelid*

- Anagrelid se primarno metabolizira putem enzima CYP1A2. Zna se da nekoliko lijekova, uključujući fluvoksamin i enoksacin, inhibira enzim CYP1A2, pa bi takvi lijekovi teoretski mogli štetno utjecati na klirens anagrelida. Induktori CYP1A2 (kao što je omeprazol) mogu smanjiti izloženost anagrelidu (vidjeti dio 5.2).

- *In vivo* ispitivanja interakcija u ljudi pokazala su da digoksin i varfarin ne utječu na farmakokinetička svojstva anagrelida.

#### *Učinci anagrelida na druge tvari*

- Anagrelid ima donekle ograničeno inhibitorno djelovanje na enzim CYP1A2, što teoretski otvara mogućnost interakcije s drugim istodobno 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.

- U *in vitro* ispitivanju pune krvi pokazalo se da su antiagregacijski učinci acetilsalicilne kiseline bili aditivno, ali ne i sinergistički pojačani u prisutnosti anagrelida.

- 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.

Istodobna primjena ponovljene doze anagrelida i acetilsalicilne kiseline može pojačati antitrombotičke učinke oba lijeka u usporedbi s primjenom samo acetilsalicilne kiseline.

Stoga, zbog nedostatka podataka za bolesnike s esencijalnom trombocitemijom, potrebno je prije nego što se započne s liječenjem procijeniti moguće rizike istodobne primjene anagrelida s acetilsalicilnom kiselinom, osobito u bolesnika s visokim rizikom od krvarenja.

#### *Učinci anagrelida na lijekove*

- Anagrelid može izazvati crijevne tegobe u nekih bolesnika i tako smanjiti apsorpciju oralnih hormonalnih kontraceptiva.

#### *Interakcije s hranom*

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

Pokazalo se da sok grejpfruta inhibira enzim CYP1A2 i tako smanjuje klirens anagrelida.

## **4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje**

### Trudnoća

Ne postoji dovoljno podataka o primjeni anagrelida tijekom trudnoće u ljudi. Ispitivanja u životinja pokazala su da anagrelid ima toksične učinke na reprodukciju kad se primjenjivao u vrlo visokim dozama (vidjeti dio 5.3).

Stoga se ne preporučuje primjena anagrelida tijekom trudnoće. Ako se anagrelid koristi tijekom trudnoće ili trudnoća nastupi za vrijeme trajanja liječenja, bolesnicu treba obavijestiti o mogućim rizicima za plod.

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

## Dojenje

Nije poznato izlučuje li se anagrelid u majčino mlijeko. Zbog činjenice da se mnogi lijekovi izlučuju u majčino mlijeko u ljudi i zbog mogućnosti nuspojave u dojenčadi, majke moraju prekinuti dojenje tijekom liječenja anagrelidom.

## **4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima**

Nisu provedena ispitivanja utjecaja na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. U kliničkim je ispitivanjima često bila zabilježena omaglica.

Bolesnicima se savjetuje da ne voze i ne rade na strojevima za vrijeme liječenja Thromboreductinom u slučaju da im se javlja omaglica.

## **4.8 Nuspojave**

Najčešće nuspojave anagrelida, koje su uglavnom bile blage i smanjivale se tijekom trajanja liječenja, uključivale su glavobolju, palpitacije, edeme, mučninu i proljev.

Te su nuspojave bile očekivane zbog farmakološkog djelovanja anagrelida (inhibicija fosfodiesteraze III; vidjeti dio 5.1). Nuspojave se mogu smanjiti polaganim povećavanjem doze uz početnu dozu od 0,5 do 1,0 mg na dan.

Sljedeće nuspojave prikazane su u skladu s klasifikacijom organskih sustava i njihovom učestalošću.

Vrlo često ( $\geq 1/10$ )

Često ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ )

Manje često ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ )

Rijetko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1000$ )

Vrlo rijetko ( $< 1/10\ 000$ )

### *Poremećaji krvi i limfnog sustava*

Često: anemija, ekhimoze

Manje često: trombocitopenija, krvarenje, hematomi

### *Poremećaji metabolizma i prehrane*

Često: edemi

Manje često: povećanje tjelesne težine

### *Poremećaji živčanog sustava*

Vrlo često: glavobolja

Često: vrtoglavica, parestezije, nesаница

Manje često: depresija, nervoza, kserostomija, migrena

Nepoznato: hipoestezija, moždani udar\*

### *Poremećaji oka*

Manje često: anomalije vida, konjunktivitis

### *Poremećaji uha i labirinta*

Manje često: tinitus

### *Srčani poremećaji*

Često: palpitacije, tahikardija, hipertenzija

Manje često: srčana insuficijencija, aritmija, supraventrikularna tahikardija, ventrikularna tahikardija, sinkopa

Rijetko: fibrilacija atriya, angina pectoris, infarkt miokarda, ortostatska hipotenzija, Prinzmetalova angina

Nepoznato: *Torsade de pointes*

### *Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsta*

Često: epistaksa

Manje često: plućna hipertenzija, dispneja, respiratorne infekcije  
Rijetko: pleuralni izljev, pneumonija, astma

#### *Poremećaji probavnog sustava*

Često: mučnina, proljev, dispepsija  
Manje često: povraćanje, flatulencija, opstipacija, bol u abdomenu  
Rijetko: gastritis, gubitak apetita

#### *Poremećaji kože i potkožnog tkiva*

Često: ekcem  
Manje često: alopecija, pruritus  
Rijetko: kožni osip

#### *Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva*

Često: bol u leđima  
Manje često: mialgija, artralgiya

#### *Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava*

Manje često: bubrežna insuficijencija, infekcije mokraćnog sustava  
Rijetko: nikturija  
Nepoznato: tubulointersticijski nefritis

#### *Poremećaji jetre i žuči*

Rijetko: povišene vrijednosti jetrenih enzima

#### *Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene*

Često: umor  
Manje često: bol, slabost  
Rijetko: simptomi slični gripi, zimice, malaksalost

\*Moždani udar, infarkt miokarda - vidjeti dio 4.4 Prekid liječenja i rizik od tromboze.

#### Sljedeće nuspojave anagrelida opisane su u literaturi:

pancitopenija, zadržavanje tekućine, smanjenje tjelesne težine, konfuzija, amnezija, somnolencija, gubitak koordinacije, disartrija, diplopija, kardiomegalija, kardiomiopatija, perikardijalni izljev, vazodilatacija, pleuralni izljev, plućni infiltrati, alergijski alveolitis, anoreksija, pankreatitis, gastrointestinalna krvarenja, gastrointestinalni poremećaj, kolitis, krvarenje iz desni, suha koža, povišen kreatinin u serumu, bol u prsištu, vrućica, astenija, impotencija.

#### Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava **navedenog u Dodatku V.**

## **4.9 Predoziranje**

### Simptomi

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

Prijavljen je mali broj slučajeva predoziranja anagrelidom. Zabilježeni simptomi uključivali su sinusnu tahikardiju i povraćanje. Simptomi su se povukli uz konzervativno liječenje.

### Liječenje

Specifičan antidot za anagrelid nije poznat.



U slučaju predoziranja potrebna je pozorna klinička kontrola bolesnika, uključujući nadziranje broja trombocita zbog mogućnosti razvoja trombocitopenije. Po potrebi, učestalost doziranja može se smanjiti ili se primjena može prekinuti sve dok se broj trombocita ne normalizira.

## 5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

### 5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Antineoplastici; ostali antineoplastici, ATK oznaka: L01XX35

#### Mehanizam djelovanja

Anagrelid u ljudi uzrokuje selektivno sniženje broja trombocita ovisno o dozi. Specifični mehanizam djelovanja nije poznat. Njegovo je djelovanje specifično za vrstu. Do sada se učinak smanjenja broja trombocita nije mogao eksperimentalno izazvati niti u jednog životinjskog modela. Anagrelid vjerojatno djeluje putem metabolita koji se stvara samo u ljudi.

#### Farmakodinamički učinci

*In vitro* ispitivanja na ljudskim megakariocitima pokazala su da je inhibicijsko djelovanje na proizvodnju trombocita posljedica odgođenog sazrijevanja i smanjenja broja i ploidijske megakariocita. Biopsijom koštane srži liječenih bolesnika dokazalo se da slični učinci postoje i *in vivo*.

Anagrelid u terapijskim dozama ne uzrokuje značajne promjene broja leukocita i parametara koagulacije, ali može izazvati manje promjene u eritrocitima.

U dozama višim od terapijskih, anagrelid inhibira c-AMP fosfodiesterazu i ADP-om i kolagenom induciranu agregaciju trombocita.

#### Klinička djelotvornost i sigurnost

##### *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, placebo i djelatnom tvari kontroliranom ukriženom ispitivanju u zdravih odraslih muškaraca i žena.

Povećanje brzine otkucaja srca povezano s dozom bilo je opaženo tijekom 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 opaženo kod obje doze tijekom 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.

### 5.2 Farmakokinetička svojstva

#### Apsorpcija

Oko 75% anagrelida apsorbira se u probavnom sustavu ljudi nakon peroralne primjene. U zdravih dragovoljaca vršna se koncentracija anagrelida u plazmi postigla nakon prosječno 1,38 sati ( $T_{max}$ ), dok je poluvrijeme eliminacije iznosilo otprilike 1,38 sati.

Točno ispitivanje farmakokinetike pokazalo je da Thromboreductin ima dulji  $T_{max}$  u usporedbi s drugim lijekom koji je sadržavao anagrelid. Ovako usporen ulazak djelatne tvari iz Thromboreductina u organizam, usprkos istom djelovanju, može biti uzrok različitog profila nuspojava.

ApSORpciju anagrelida iz probavnog sustava usporava istodobna ingestija. Vršne vrijednosti maksimalne koncentracije u plazmi mogu nastupiti i do 2 sata kasnije. Ta činjenica ne utječe značajno na bioraspoloživost i kliničko djelovanje.

#### Distribucija

Anagrelid ima veliki volumen raspodjele (12 l/kg). Raspodjela u različite odjeljke, kao i stupanj vezanja za proteine plazme, nije poznat.

#### Biotransformacija

Anagrelid se opsežno metabolizira, pri čemu nastaje nekoliko metabolita. Kvantitativno važni su 3-hidroksianagrelid i 2-amino-5,6-dikloro-3,4,-dihidrokinazolin. Dok je 2-amino-5,6-dikloro-3,4,-dihidrokinazolin biološki nedjelatan, 3-hidroksianagrelid poput anagrelida utječe na sazrijevanje megakariocita i još jače inhibira fosfodiesterazu III.

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-∞), AUC(0-t), i C<sub>max</sub> anagrelida u prisutnosti omeprazola smanjeni za 27%, 26% odnosno 36%, a odgovarajuće vrijednosti za 3-hidroksianagrelid, metabolit anagrelida, za 13%, 14% odnosno 18%.

#### Eliminacija

Nakon primjene anagrelida označenog izotopom C<sup>14</sup>, 75% radioaktivnosti izluči se u roku od 6 dana mokraćom, a 10 % stolicom.

Ne bi smjelo doći do nakupljanja anagrelida nakon dugotrajne primjene, jer anagrelid ima kratak poluživot. Ova se pretpostavka temelji na kliničkom iskustvu: nakon prestanka liječenja, broj trombocita vraća se na vrijednosti prije početka liječenja u roku od 4 do 8 dana.

#### Linearnost/nelinearnost

Posebne populacije

##### *Starije osobe*

Analizirali su se farmakokinetički podaci bolesnika s mijeloproliferativnim bolestima koji su bili liječeni anagrelidom 4 tjedna. Koncentracije u plazmi u bolesnika u dobi ispod 65 godina starosti (n=16) bile su usporedive s onima u bolesnika u dobi iznad 65 godina starosti (n=18).

##### *Djeca i adolescenti*

Farmakokinetički podaci prikupljeni u djece i adolescenata (u dobi od 7 do 14 godina starosti) s esencijalnom trombocitemijom, kad su bili natašte, pokazuju da su izloženost anagrelidu, C<sub>max</sub> i AUC anagrelida normalizirani za dob i tjelesnu težinu bili niži u djece i adolescenata nego u odraslih bolesnika. Također je postojao trend prema nižoj izloženosti djelatnom metabolitu. Ovi nalazi mogu biti odraz učinkovitijeg metaboličkog klirensa u mlađih bolesnika.

### **5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene**

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja sigurnosne farmakologije, toksičnosti ponovljenih doza, genotoksičnosti, kancerogenosti, reproduktivne i razvojne toksičnosti.

#### *Toksičnost ponovnih doza*

Nakon ponovne primjene anagrelida u dozi od 1 mg/kg/dan ili većoj (12-16 puta većoj od maksimalne terapijske doze) u pasa nastupilo je subendokardialno krvarenje i fokalna nekroza miokarda.

#### *Reproduktivna toksičnost*

Anagrelid toksičan za majku (> 60 mg/kg/dan, što odgovara dozi > 720 puta većoj od terapijske) u štakora i kunića bio je povezan s povećanom resorpcijom embrija i povećanim fetalnim mortalitetom.

#### *Mutagenost i kancerogenost*



Ispitivanja genotoksičnog potencijala anagrelida nisu pokazala da ima mutagene ili klastogene učinke.

U dvogodišnjem ispitivanju kancerogenosti u štakora, bili su primijećeni ne-neoplastički učinci i pripisali su se ili doveli u vezu s pretjeranim farmakološkim učinkom. Među njima je bila primijećena povećana incidencija adrenalnih feokromocitoma u odnosu na kontrolne životinje kod mužjaka pri svim koncentracijama (> 3 mg/kg/dan) i u ženki pri dozama od 10 mg/kg/dan ili većima. Najniže doze u mužjaka (3 mg/kg/dan) odgovarale su onoj 37 puta većoj od AUC izloženosti ljudi nakon doze od 1 mg dva puta na dan. Adenokarcinomi maternice epigenetskog porijekla mogli su se povezati s indukcijom enzima iz CYP1 obitelji. Ti su adenokarcinomi primijećeni u ženki koje su primale 30 mg/kg/dan, što je odgovaralo 572 puta većoj AUC izloženosti u ljudi nakon doze od 1 mg dva puta na dan.

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1 Popis pomoćnih tvari**

Sadržaj kapsule:

laktoza hidrat,  
povidon,  
krospovidon,  
mikrokristalična celuloza,  
magnezijev stearat.

Ovojnica kapsule:

titanijev dioksid (E171),  
boja Indigo Carmine (E132),  
želatina,  
voda.

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Nije primjenjivo.

### **6.3 Rok valjanosti**

3 godine

### **6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka**

Čuvati na temperaturi ispod 30°C. Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

### **6.5 Vrsta i sadržaj spremnika**

Polietilenska bočica sa sigurnosnim zatvaračem za djecu i indikatorom u slučaju otvaranja te sredstvom za sušenje (100 kapsula).

### **6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje**

Nema posebnih zahtjeva.

## **7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH  
Leopold-Ungar-Platz 2  
A-1190 Beč,, Austrija

**8. BROJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

HR-H-383476038

**9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA**

31. kolovoza 2010./21. prosinca 2015.

**10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

Siječanj 2023.