

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Anagrelide Glenmark 0,5 mg harde capsules

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke harde capsule bevat anagrelidehydrochloride overeenkomend met 0,5 mg anagrelide.

Hulpstoffen met bekend effect:

Elke harde capsule bevat lactosemonohydraat (50 mg) en waterrijke lactose (37 mg), overeenkomend met 85 mg totale lactose.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1

3. FARMACEUTISCHE VORM

Witte, harde gelatinecapsules, maat 4 (14,4 mm), die wit of bijna wit fijn poeder bevatten.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Anagrelide Glenmark 0,5 mg harde capsules is geïndiceerd voor het verlagen van een verhoogde bloedplaatjesting bij patiënten met essentiële trombocytemie (ET) met verhoogd risico die hun huidige therapie niet verdragen of van wie de verhoogde bloedplaatjesting met hun huidige therapie niet tot een aanvaardbaar niveau wordt verlaagd.

Een patiënt met verhoogd risico

Een patiënt met essentiële trombocytemie met verhoogd risico is gedefinieerd door een of meer van de volgende kenmerken:

- > 60 jaar of
- een bloedplaatjesting > $1.000 \times 10^9/l$ of
- een voorgeschiedenis van trombohemorragische voorvallen.

4.2 Dosering en wijze van toediening

De behandeling met Anagrelide Glenmark 0,5 mg harde capsules dient te worden ingesteld door een clinicus met ervaring met de behandeling van essentiële trombocytemie.

Dosering

De aanbevolen aanvangsdosering van anagrelide is 1 mg/dag, die oraal in twee aparte doses (0,5 mg/dosis) dient te worden toegediend.

De aanvangsdosering dient minstens één week te worden aangehouden. Na één week kan de dosering op individuele basis worden verhoogd om de laagste effectieve dosering te bereiken, namelijk een bloedplaatjesting lager dan $600 \times 10^9/l$ en idealiter met een waarde tussen $150 \times 10^9/l$ en $400 \times 10^9/l$. De verhoging van de dosering mag niet groter zijn dan 0,5 mg/dag

per week en de aanbevolen maximale enkelvoudige dosis mag niet hoger zijn dan 2,5 mg (zie rubriek 4.9). Tijdens de klinische ontwikkeling zijn doseringen van 10 mg/dag gebruikt.

Het effect van de behandeling met anagrelide moeten regelmatig worden gecontroleerd (zie rubriek 4.4). Als de aanvangsdosering > 1 mg/dag is, dient de bloedplaatjestelling in de eerste week van behandeling om de twee dagen te worden uitgevoerd en daarna in ieder geval wekelijks tot er een stabiele onderhoudsdosering is bereikt. Doorgaans zal er binnen 14 tot 21 dagen na de start van de behandeling een daling van de bloedplaatjestelling worden waargenomen en bij de meeste patiënten zal er een adequate therapeutische respons worden waargenomen bij een dosering van 1 tot 3 mg/dag (zie rubriek 5.1 voor meer informatie over de klinische effecten).

Ouderen

De waargenomen farmacokinetische verschillen tussen ouderen en jonge patiënten met ET (zie rubriek 5.2) rechtvaardigen niet het gebruik van een ander aanvangsschema of een andere dosisverhogingsstap om een individueel, voor de patiënt geoptimaliseerd anagrelideschema te bereiken.

Tijdens de klinische studies was ongeveer 50% van de met anagrelide behandelde patiënten ouder dan 60 jaar en waren er bij deze patiënten geen leeftijdsspecifieke wijzigingen in de dosering nodig.

De patiënten in deze leeftijdsgroep hadden echter, zoals verwacht, een twee keer zo hoge incidentie van ernstige bijwerkingen (voornamelijk betreffende het hart).

Nierinsufficiëntie

Er zijn beperkte farmacokinetische gegevens voor deze patiëntenpopulatie. De mogelijke risico's en voordelen van anagrelidetherapie bij een patiënt met nierinsufficiëntie dienen te worden beoordeeld voordat de behandeling wordt gestart (zie rubriek 4.3).

Leverinsufficiëntie

Er zijn beperkte farmacokinetische gegevens voor deze patiëntenpopulatie. Het metabolisme in de lever vormt echter een belangrijke klaringroute voor anagrelide en het is daarom te verwachten dat de leverfunctie van invloed is op dit proces. Het wordt daarom aanbevolen dat patiënten met matige of ernstige leverinsufficiëntie niet met anagrelide worden behandeld. De mogelijke risico's en voordelen van anagrelidetherapie bij een patiënt met lichte leverinsufficiëntie dienen te worden beoordeeld voordat de behandeling wordt gestart (zie rubrieken 4.3 en 4.4).

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van anagrelide bij kinderen zijn niet vastgesteld. De ervaring bij kinderen en adolescenten is zeer beperkt; anagrelide dient in deze patiëntengroep met voorzichtigheid te worden gebruikt. Bij gebrek aan specifieke pediatrie richtlijnen worden de diagnostische criteria van de WHO voor diagnose van ET bij volwassenen als relevant voor de pediatrie populatie beschouwd. De diagnostische richtlijnen voor essentiële trombocytomie dienen zorgvuldig te worden gevolgd en de diagnose dient in onzekere gevallen periodiek te worden herbeoordeeld, met aandacht voor het onderscheid met erfelijke of secundaire trombocytose, waarbij mogelijk genetische analyse en beenmergbiopsie nodig zijn.

Doorgaans wordt cytoreductieve therapie overwogen bij pediatrie patiënten met sterk verhoogd risico.

De behandeling met anagrelide dient alleen te worden gestart wanneer de patiënt tekenen van ziekteprogressie vertoont of aan trombose lijdt. Indien de behandeling wordt gestart, moeten de

voordelen en risico's van behandeling met anagrelide regelmatig in de gaten worden gehouden en de noodzaak van aanhoudende behandeling periodiek worden geëvalueerd.

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

Stopzetting van de behandeling dient te worden overwogen bij pediatrische patiënten die na ongeveer 3 maanden geen bevredigende respons op de behandeling vertonen (zie rubriek 4.4).

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

Wijze van toediening

Voor orale toediening. De capsules moeten in hun geheel worden ingeslikt. Vergruis ze niet en verdun de inhoud ook niet met een vloeistof.

4.3 Contra-indicaties

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

Patiënten met matige of ernstige leverinsufficiëntie.

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

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Leverinsufficiëntie

De mogelijke risico's en voordelen van anagrelidetherapie bij een patiënt met lichte leverinsufficiëntie dienen te worden beoordeeld voordat de behandeling wordt gestart. Het wordt niet aanbevolen bij patiënten met verhoogde gehalten transaminases (> 5 keer de bovengrens van de normaalwaarde) (zie rubrieken 4.2 en 4.4).

Nierinsufficiëntie

De mogelijke risico's en voordelen van anagrelidetherapie bij een patiënt met nierinsufficiëntie dienen te worden beoordeeld voordat de behandeling wordt gestart (zie rubrieken 4.2 en 4.3).

Trombotisch risico

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

Stopzetten van de behandeling

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

Monitoring

De therapie vereist nauwlettend klinisch toezicht op de patiënt, waaronder een volledig bloedbeeld (hemoglobine en witte-bloedcellen- en bloedplaatjestelling), beoordeling van de leverfunctie (ALAT en ASAT), nierfunctie (serumcreatinine en -ureum) en elektrolyten

(kalium, magnesium en calcium).

Cardiovasculair

Er zijn ernstige cardiovasculaire bijwerkingen waaronder gevallen van *torsade de pointes*, ventrikeltachycardie, cardiomyopathie, cardiomegalie en congestief hartfalen gemeld (zie rubriek 4.8).

Voorzichtigheid is geboden wanneer anagrelide wordt gebruikt bij patiënten met bekende risicofactoren voor verlenging van het QT-interval, zoals aangeboren lang-QT-syndroom, een bekende voorgeschiedenis van verworven QTc-verlenging, geneesmiddelen die het QTc-interval kunnen verlengen en hypokaliëmie.

Ook is voorzichtigheid geboden bij populaties met mogelijk een hogere maximale plasmaconcentratie (C_{max}) van anagrelide of de actieve metaboliet ervan, 3-hydroxy-anagrelide, bijv. bij leverinsufficiëntie of gebruik met CYP1A2-remmers (zie rubriek 4.5).

Nauwlettende monitoring op een effect op het QTc-interval is raadzaam.

Een cardiovasculair onderzoek, waaronder een baseline-ECG en echocardiografie, wordt voor alle patiënten aanbevolen voordat therapie met anagrelide wordt gestart. Alle patiënten dienen tijdens de behandeling regelmatig te worden gemonitord (bijv. ECG of echocardiografie) op aanwijzingen van cardiovasculaire effecten waarvoor verder cardiovasculair onderzoek mogelijk nodig is. Hypokaliëmie of hypomagnesiëmie moeten gecorrigeerd worden voorafgaand aan toediening van anagrelide en dienen tijdens de therapie periodiek gemonitord te worden.

Anagrelide is een remmer van cyclisch-AMP-fosfodiësterase III en vanwege de positieve inotrope en chronotrope effecten ervan dient anagrelide met voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten van welke leeftijd dan ook met bekende of vermoede hartziekte. Bovendien hebben zich ook ernstige cardiovasculaire bijwerkingen voorgedaan bij patiënten zonder vermoedelijke hartziekte en met een normaal cardiovasculair onderzoek vóór de behandeling.

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

Pulmonale hypertensie

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

Pediatrische patiënten

Er zijn zeer beperkte gegevens beschikbaar over het gebruik van anagrelide in de pediatrische populatie, en anagrelide mag daarom bij deze patiëntengroep slechts met zorg worden gebruikt (zie rubrieken 4.2, 4.8, 5.1 en 5.2).

Net als bij volwassen patiënten moet vóór de behandeling en op regelmatige basis tijdens de behandeling een volledig bloedbeeld en een beoordeling van de hart-, lever- en nierfunctie worden uitgevoerd. De ziekte kan tot myelofibrose of AML evolueren. Hoewel niet bekend is hoe snel een dergelijke progressie optreedt, hebben kinderen een langer ziektebeloop en kunnen daardoor een verhoogd risico lopen op maligne transformatie in vergelijking met volwassenen. Kinderen moeten regelmatig gecontroleerd worden op ziekteprogressie volgens de standaard klinische praktijk, bijvoorbeeld met lichamelijk onderzoek, beoordeling van relevante ziektemarkers en beenmergbiopsie.

Afwijkingen dienen onmiddellijk beoordeeld te worden en gepaste maatregelen dienen genomen te worden, waaronder mogelijk ook een verlaging van de dosering, onderbreking of stopzetting van de behandeling.

Klinisch relevante interacties

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

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

Hulpstoffen

Anagrelide Glenmark 0,5 mg harde capsules bevat lactose. Dit geneesmiddel mag niet worden gebruikt door patiënten met de zeldzame erfelijke aandoening galactose-intolerantie, Lapp-lactasedeficiëntie of glucose-galactosemalabsorptie.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

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

Effecten van andere werkzame stoffen op anagrelide

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

-

CYP1A2-remmers

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

CYP1A2-inductoren

- CYP1A2-inductoren (zoals omeprazol) kunnen de blootstelling aan anagrelide verminderen (zie rubriek 5.2), waardoor de belangrijkste actieve metaboliet ervan toeneemt. De gevolgen voor het veiligheids- en werkzaamheidsprofiel van anagrelide zijn niet vastgesteld. Daarom wordt klinische en biologische monitoring aanbevolen bij patiënten die gelijktijdig CYP1A2-inductoren nemen. Zo nodig kan de dosering anagrelide worden aangepast.

Effecten van anagrelide op andere werkzame stoffen

- Anagrelide heeft een beperkte remmende werking op CYP1A2, wat theoretisch kan betekenen dat er interactie optreedt met andere gelijktijdig toegediende geneesmiddelen met hetzelfde klaringsmechanisme, bijv. theofylline.
- Anagrelide is een remmer van PDE III. De effecten van geneesmiddelen met vergelijkbare eigenschappen, zoals de inotrope middelen milrinon, enoximon, amrinon, olprinon en cilostazol, kunnen door anagrelide worden versterkt.
- Uit *in-vivo*-interactiestudies bij de mens blijkt dat anagrelide geen invloed heeft op de farmacokinetische eigenschappen van digoxine en warfarine.
- In de doses aanbevolen voor gebruik bij de behandeling van essentiële trombocytemie kan anagrelide de effecten versterken van andere geneesmiddelen die de bloedplaatjesfunctie remmen of modifieren, bijv. acetylsalicylzuur.
- In een klinische interactiestudie bij gezonde proefpersonen werd aangetoond dat

gelijktijdige toediening van herhaalde doses anagrelide 1 mg eenmaal daags en acetylsalicylzuur 75 mg eenmaal daags de antibloedplaatjesaggregatie-effecten van elke werkzame stof kan versterken in vergelijking met toediening van acetylsalicylzuur alleen. Bij een aantal gelijktijdig met acetylsalicylzuur en anagrelide behandelde ET-patiënten zijn ernstige hemorragieën opgetreden. Daarom moeten de mogelijke risico's van gelijktijdig gebruik van anagrelide met acetylsalicylzuur worden beoordeeld alvorens een behandeling in te stellen, met name bij patiënten met een hoog risicoprofiel voor hemorragie.

- Anagrelide kan bij sommige patiënten ingewandsstoornissen veroorzaken en de absorptie van hormonale orale anticonceptiemiddelen negatief beïnvloeden.

Interacties met voedsel

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

Pediatrische patiënten

Onderzoek naar interacties is alleen bij volwassenen uitgevoerd.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vrouwen die zwanger kunnen worden

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

Zwangerschap

Er zijn onvoldoende gegevens over het gebruik van anagrelide bij zwangere vrouwen. Uit experimenteel onderzoek bij dieren is reproductietoxiciteit gebleken (zie rubriek 5.3). Het mogelijke risico voor mensen is niet bekend. Daarom wordt Anagrelide Glenmark 0,5 mg harde capsules niet aanbevolen tijdens de zwangerschap.

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

Borstvoeding

Het is niet bekend of anagrelide of de metabolieten ervan in moedermelk worden uitgescheiden. Uit beschikbare gegevens bij dieren blijkt dat anagrelide/metabolieten in melk wordt/worden uitgescheiden. Een risico voor pasgeborenen/zuigelingen kan niet worden uitgesloten. Als u borstvoeding geeft dient de behandeling met anagrelide te worden gestaakt.

Vruchtbaarheid

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

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

Tijdens de klinische ontwikkeling werd vaak duizeligheid gerapporteerd. Patiënten wordt geadviseerd niet auto te rijden of machines te bedienen als zij tijdens het gebruik van anagrelide duizeligheid ondervinden.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

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

In het latere onderzoek ontvingen 3.660 patiënten anagrelide in een gemiddelde dosering van ongeveer 2 mg/dag en werden beoordeeld op veiligheid. In dit onderzoek ontvingen 34 patiënten anagrelide gedurende een periode tot 5 jaar.

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

Getabelleerde lijst van bijwerkingen

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

MedDRA Systeem/orgaan klasse	Frequentie van bijwerkingen				
	<i>Zeer vaak</i>	<i>Vaak</i>	<i>Soms</i>	<i>Zelden</i>	<i>Niet bekend</i>
<i>Bloed- en lymfestelsel- aandoeningen</i>		Anemie	Pancytopenie Trombocytopenie Ecchymose Bloedingen		
<i>Voedings- en stofwisselings- stoornissen</i>		Vochtretentie	Oedeem Gewichtsverlies	Gewichts- toename	
<i>Zenuwstelsel- aandoeningen</i>	Hoofdpijn	Duizeligheid	Depressie Amnesie Verwardheid Slapeloosheid Paresthesie Hypo-esthesie Zenuwachtigheid Droge mond	Migraine Dysartrie Somnolentie Afwijkende coördinatie	Cerebraal infarct*
<i>Oog- aandoeningen</i>				Diplopie Afwijkende visus	
<i>Evenwichts- orgaan- en oor- aandoeningen</i>				Tinnitus	
<i>Hart- aandoeningen</i>		Tachycardie Palpitaties	Ventriculaire tachycardie Congestief	Myocardinfarct Cardio- myopathie	Torsade de pointes

			hartfalen Atriumfibrilleren Supraventriculaire tachycardie Aritmie Hypertensie Syncope	Cardiomegalie Pericardiale effusie Angina pectoris Posturale hypotensie Vasodilatatie Prinzmetal- angina	
<i>Ademhalings- stelsel-, borstkas- en mediastinum- aandoeningen</i>			Pulmonale hypertensie Longontsteking Pleurale effusie Dyspneu Epistaxis	Pulmonale infiltraten	Interstitiële longziekte inclusief pneumonitis en allergische alveolitis
<i>Maagdarm- stelsel- aandoeningen</i>		Diarree Braken Buikpijn Misselijkheid Winderig- heid	Gastro-intestinale bloedingen Pancreatitis Anorexie Dyspepsie Constipatie Gastro-intestinale stoornis	Colitis Gastritis Bloedend tandvlees	
<i>Lever- en gal- aandoeningen</i>			Leverenzym- waarden verhoogd		Hepatitis
<i>Huid- en onderhuid- aandoeningen</i>		Huiduitslag	Alopecia Pruritus Verkleuring van de huid	Droge huid	
<i>Skeletspier- stelsel- en bindweefse- laandoeningen</i>			Artralgie Myalgie Rugpijn		
<i>Nier- en urine- aandoeningen</i>			Impotentie	Nierfalen Nycturie	Tubulo- interstitiële nefritis
<i>Algemene aandoeningen en toedienings- plaats- stoornissen</i>		Vermoeid- heid	Pijn op de borst Koorts Koude rillingen Malaise Zwakte	Griepachtig syndroom Pijn Asthenie	
<i>Onderzoeken</i>				Bloedcreatinine waarden verhoogd	

* Cerebraal infarct (zie rubriek 4.4 Trombotisch risico)

Pediatrie patiënten

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

De meeste bijwerkingen die werden waargenomen, waren bijwerkingen die beschreven staan in de samenvatting van de productkenmerken. De veiligheidsgegevens zijn echter beperkt en

maken het niet mogelijk om een zinvolle vergelijking te maken tussen volwassen en pediatrische patiënten (zie rubriek 4.4).

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

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

Website: www.lareb.nl

4.9 Overdosering

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

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

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

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

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

Werkingsmechanisme

Het precieze mechanisme waardoor anagrelide het aantal bloedplaatjes in het bloed doet dalen, is niet bekend. In onderzoeken met celkweken onderdrukte anagrelide de expressie van transcriptiefactoren, waaronder GATA-1 en FOG-1 die noodzakelijk zijn voor megakaryocytopoëse, hetgeen uiteindelijk leidt tot verminderde aanmaak van bloedplaatjes. In in-vitro-onderzoeken van humane megakaryocytopoëse is vastgesteld dat de remmende werking van anagrelide op de vorming van bloedplaatjes bij de mens gemedieerd wordt door vertraging van de rijping van megakaryocyten en door vermindering van hun grootte en ploïdie. Aanwijzingen voor een vergelijkbare werking in vivo werden verkregen uit beenmergbiopsies afkomstig van behandelde patiënten.

Anagrelide is een remmer van cyclisch-AMP-fosfodiësterase III.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

De veiligheid en werkzaamheid van anagrelide als een middel dat het aantal bloedplaatjes vermindert zijn beoordeeld in vier open-label, niet-gecontroleerde klinische onderzoeken (onderzoeknummers 700-012, 700-014, 700-999 en 13970-301) waaraan meer dan 4.000 patiënten met myeloproliferatieve neoplasmata (MPN's) deelnamen. Bij patiënten met essentiële trombocytemie werd een volledige respons gedefinieerd als een afname in het aantal bloedplaatjes tot $\leq 600 \times 10^9/l$ of een daling van $\geq 50\%$ ten opzichte van de uitgangswaarde en behoud van deze daling gedurende ten minste 4 weken. In onderzoek 700-012, 700-014, 700-999 en 13970-301 varieerde de tijd tot een volledige respons van 4 tot 12 weken. Het klinisch

voordeel in termen van trombohemorragische voorvallen is niet overtuigend aangetoond.

Effecten op hartfrequentie en QTc-interval

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

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

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

Pediatrische patiënten

In een open-label klinisch onderzoek bij 8 kinderen en 10 adolescenten (onder wie patiënten die nog nooit met anagrelide waren behandeld of patiënten die voorafgaand aan het onderzoek gedurende maximaal 5 jaar met anagrelide waren behandeld) was de mediane bloedplaatjestelling tot een gecontroleerd niveau gedaald na 12 weken behandeling. De gemiddelde dosering was doorgaans hoger bij adolescenten.

In een pediatrich registeronderzoek was de mediane bloedplaatjestelling sinds de diagnose gedaald en bleef deze gedurende maximaal 18 maanden behouden bij 14 pediatriche patiënten met ET (4 kinderen, 10 adolescenten) die met anagrelide behandeld werden. In eerdere open-label onderzoeken werden mediane dalingen in de bloedplaatjestelling waargenomen bij 7 kinderen en 9 adolescenten die gedurende 3 maanden tot 6,5 jaar met anagrelide behandeld werden.

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

5.2. Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Na orale toediening van anagrelide bij de mens wordt ten minste 70% geabsorbeerd vanuit het maagdarmkanaal. Bij nuchtere proefpersonen wordt de piekplasmaconcentratie ongeveer 1 uur na toediening bereikt. Farmacokinetische gegevens van gezonde proefpersonen hebben aangetoond dat voedsel de C_{max} van anagrelide met 14% doet dalen, maar de 'Area Under the Curve' (AUC) met 20% doet stijgen. Voedsel deed ook de C_{max} van de actieve metaboliet, 3-hydroxyanagrelide, dalen met 29%, hoewel het geen invloed had op de AUC-waarde.

Biotransformatie

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

Het effect van omeprazol, een CYP1A2-inductor, op de farmacokinetiek van anagrelide werd onderzocht bij 20 gezonde volwassen proefpersonen na meerdere, eenmaal daagse doses van 40 mg. De resultaten toonden aan dat in aanwezigheid van omeprazol de AUC(0-∞), AUC(0-t) en Cmax van anagrelide met respectievelijk 27%, 26% en 36% waren verminderd; en de overeenkomstige waarden voor 3-hydroxyanagrelide, een metaboliet van anagrelide, werden verlaagd met respectievelijk 13%, 14% en 18%.

Eliminatie

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

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

Lineariteit

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

Pediatrie patiënten

Uit de farmacokinetische gegevens van blootgestelde nuchtere kinderen en adolescenten (in de leeftijd van 7 tot en met 16 jaar) met essentiële trombocytomie blijkt dat de waarden voor Cmax en AUC in voor dosisgenormaliseerde blootstelling aan anagrelide hoger neigden te zijn bij kinderen/adolescenten in vergelijking met volwassenen. Er was eveneens een neiging tot een hogere dosis-genormaliseerde blootstelling aan de actieve metaboliet.

Ouderen

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

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Toxiciteit bij herhaalde dosering

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

Reproductietoxicologie

Vruchtbaarheid

Bij mannelijke ratten bleek anagrelide bij orale doseringen tot maximaal 240 mg/kg/dag (>1.000 keer een dosering van 2 mg/dag, op basis van lichaamsoppervlakte) geen effect te hebben op de vruchtbaarheid en de reproductieve prestatie. Bij vrouwelijke ratten werden toenames van pre- en post-implantatieverlies en een daling in het gemiddelde aantal levende embryo's waargenomen bij 30 mg/kg/dag. De NOEL (10 mg/kg/dag) bij dit effect was 143, 12

en 11 keer hoger dan de AUC bij mensen bij toediening van een dosering anagrelide van respectievelijk 2 mg/dag en de metabolieten BCH24426 en RL603.

Onderzoeken naar embryofoetale ontwikkeling

Maternaal toxische doses van anagrelide bij ratten en konijnen zijn in verband gebracht met hogere resorptie van embryo's en met foetale mortaliteit.

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

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

Potentiële mutageniteit en carcinogeniteit

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

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

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Inhoud van de capsule

Povidon K-30 (E1201)

Lactose

Lactosemonohydraat

Microkristallijne cellulose (E460)

Crospovidon type A (E1202)

Magnesiumstearaat

Omhuysel van de capsule

Gelatine (E441)

Titaandioxide (E171)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing

6.3 Houdbaarheid

4 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 30 C. Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

Na openen binnen 100 dagen gebruiken, de fles zorgvuldig gesloten houden en droog bewaren.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Flessen van hogedichtheidpolyethyleen (HDPE) met sluitingen van polypropyleen die moeilijk te openen zijn door kinderen. De flessen bevatten droogmiddel en 100 capsules.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten.

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

Glenmark Arzneimittel GmbH
Industriestr. 31
82194 Grobenzell
Duitsland

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

RVG 120312

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 22 januari 2018

Datum van laatste verlenging: 6 december 2022

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubrieken 4.4 en 4.8: 9 september 2022