

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

XAGRİLYN 0,5 mg Sert Kapsül

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde: Her bir sert kapsül 0,5 mg anagrelide eşdeğer 0,61 mg anagrelid hidroklorür içerir.

Yardımcı maddeler:

Laktoz monohidrat (inek sütü kaynaklı)	50 mg
Laktoz anhidroz (inek sütü kaynaklı)	37,14 mg

Yardımcı maddeler için Bölüm 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Sert Kapsül.

Beyaz beyaza yakın ince toz içeren beyaz renkli sert jelatin kapsül (kapsül no:2).

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1.Terapötik endikasyonlar

XAGRİLYN, hidroksiüre ve aspirin tedavisine yanıt vermeyen, venöz trombozu olan veya hidroksiüre kullanımı sonrası tolere edilemeyecek derecede anemi ve/veya lökopeni gelişen yüksek vasküler riskli esansiyel trombositemi tedavisinde endikedir.

Ayrıca, XAGRİLYN, miyeloproliferatif hastalıklar (miyelofibrosiz, polisitemia vera, kronik myeloid lösemi, trombositozla giden atipik myeloproliferatif/ myelodisplastik sendromlu) seyrinde gelişen trombositoz tedavisinde, yukarıdaki koşullarda hidroksiüre ile yanıt elde edilemezse kullanılabilir.

4.2.Pozoloji ve uygulama şekli

XAGRİLYN ile tedavi, esansiyel trombositemi hastalığının tedavisinde deneyimli bir tabip tarafından başlatılmalıdır.

Pozoloji

Anagrelid için önerilen başlangıç dozu 1mg/gündür, bu doz oral olarak günde iki defa alınarak sağlanır (0,5 mg/doz).

Başlangıç dozu en az bir hafta sürdürülmelidir. Bir hafta sonrasında, trombosit sayısını $600 \times 10^9/l$ düzeyi altına düşürmek ya da bu düzeyde tutmak ve ideal olarak da $150 \times 10^9/l$ ve $400 \times 10^9/l$ aralığında tutmak için gerekli en düşük etkin doza ulaşmak için doz bireysel temelde titre edilebilir. Doz artışı, herhangi bir haftada 0,5 mg/gün'ü aşmamalıdır ve önerilen maksimum tek doz 2,5 mg'ı aşmamalıdır (Bkz. Bölüm 4.9). Klinik geliştirmede, 10 mg/gün doz kullanılmıştır.

Anagrelid ile tedavinin etkileri düzenli bir şekilde takip edilmelidir (Bkz. Bölüm 4.4). Eğer başlangıç dozu $>1\text{mg/gün}$ ise, trombosit sayımı tedavinin ilk haftasında iki günde bir gerçekleştirilmelidir ve sonrasında stabil bir tedaviye ulaşılmasını takiben haftada en az bir defa sayım yapılmalıdır. Genellikle, trombosit sayısındaki düşüş tedavi başlangıcından itibaren 14-21 gün içinde gözlenir ve hastaların çoğunda, yeterli terapötik cevap $1-3\text{ mg/gün}$ yitilikte görülür (klinik etkilerle ilgili daha ayrıntılı bilgi için Bkz. Bölüm 5.1).

Uygulama şekli:

XAGRILYN oral kullanım içindir. Kapsüller bütün halde yutulmalıdır. Kapsül kırılmamalı içeriği bir sıvı içerisinde seyreltilmemelidir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği

Bu hasta popülasyonu için sınırlı farmakokinetik veri bulunmaktadır. Böbrek yetersizliği olan bir hastada anagrelid tedavisinin potansiyel riskleri ve faydaları tedaviye başlanmadan önce değerlendirilmelidir (Bkz. Bölüm 4.3).

Karaciğer yetmezliği

Bu hasta popülasyonu için sınırlı farmakokinetik veri bulunmaktadır. Ancak, hepatik metabolizma, anagrelid klerensi için temel yolu temsil etmektedir ve bu yüzden karaciğer fonksiyonunun bu prosesi etkilemesi beklenir. Bu yüzden orta ya da ciddi düzeyde karaciğer rahatsızlığı bulunan hastaların anagrelid tedavisi almaması önerilmektedir. Hafif karaciğer yetmezliği olan hastalarda anagrelid tedavisinin potansiyel riskleri ve faydaları, tedaviye başlanmadan önce değerlendirilmelidir (Bkz. Bölüm 4.3 ve 4.4).

Pediyatrik popülasyon:

Anagrelidin çocuklarda kullanımında etkinliği ve güvenilirliği değerlendirilmemiştir. Çocuklar ve adolesanlarda deneyim oldukça kısıtlıdır; anagrelid bu hasta grubunda dikkatle kullanılmalıdır. Spesifik pediyatrik kılavuzların yokluğunda, WHO yetişkinlerde ET için tanı kriterlerinin, pediyatrik popülasyon ile ilintili olduğu kabul edilir. Esansiyel trombositemi için tanı kılavuzları dikkatle takip edilmeli ve emin olmama durumunda periyodik olarak tanı yeniden değerlendirilmelidir (genetik analiz ve kemik iliği biyopsisi ile olabilir), herediter ya da sekonder trombositozu ayırt edebilmek için bir çaba gösterilmelidir.

Genellikle yüksek riskli pediyatrik hastalarda, sitoredüktif tedavi düşünülmektedir.

Anagrelid tedavisi yalnızca, tromboz hastalığını çeken ya da hastalık belirtilerinin ilerlediği görülen hastalarda başlatılmalıdır. Eğer tedavi başlatılırsa, anagrelid ile tedavinin faydaları ve riskleri düzenli bir şekilde takip edilmeli ve devam eden tedaviye olan ihtiyaç periyodik olarak değerlendirilmelidir.

Hedeflenen trombosit, tedavi eden tabip tarafından bireysel olarak hastaya göre belirlenir.

Yaklaşık 3 ay sonrasında tedaviye tatmin edici bir şekilde cevap vermeyen pediatrik hastalarda tedavinin sonlandırılması düşünülmelidir.

Mevcut veri bölümler 4.4, 4.8, 5.1 ve 5.2’de bulunmaktadır ancak pozoloji üzerine bir öneri yapılamamaktadır.

Geriatrik popülasyon:

ET hastası yaşlı ve genç nüfus arasında gözlenen farmakokinetik farklılıklar (Bkz. Bölüm 5.2), bireysel hastaya göre düzenlenmiş anagrelid rejimine ulaşmak için gerekli farklı doz titrasyonu ya da farklı başlangıç rejimini garantilemez.

Klinik geliştirme esnasında, anagrelid verilen hastaların yaklaşık %50’si 60 yaşın üzerindeydi ve bu hastalarda yaş spesifik bir değişikliğe ihtiyaç duyulmamıştır.

Ancak, beklendiği üzere bu yaş grubundaki hastalarda, ciddi yan etkilerin görülme sıklığı iki katı gözlenmiştir (temel olarak kardiyak).

4.3.Kontrendikasyonlar

Anagrelid ya da bölüm 6.1’de sıralanan ürün içerisindeki yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı hassasiyeti olan hastalarda,

Orta ya da ciddi düzeyde karaciğer yetmezliği olan hastalarda,

Orta ya da ciddi düzeyde böbrek yetmezliği olan (kreatin klerensi <50 ml/dk) hastalarda kontrendikedir.

4.4.Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Karaciğer yetmezliği

Anagrelid tedavisine başlamadan önce hafif karaciğer yetmezliği olan hastalarda potansiyel riskler ve faydalar değerlendirilmelidir. Transaminaz düzeylerinde artış olan hastalarda önerilmemektedir (normal üst sınırın 5 katından fazla) (Bkz. Bölüm 4.2 ve 4.3).

Böbrek yetmezliği

Tedaviye başlanmadan önce böbrek rahatsızlığı olan hastalarda potansiyel riskler ve faydalar değerlendirilmelidir (Bkz. Bölüm 4.2 ve 4.3).

Takip

Tedavi; tam kan sayımı (hemoglobin, akyuvar ve trombosit sayısı), karaciğer fonksiyonu değerlendirmesi (ALT ve AST), böbrek fonksiyonları (serum kreatin ve üre) ve elektrolitlerin (potasyum, magnezyum ve kalsiyum) değerlendirilmesini de içerecek şekilde hastanın yakın şekilde klinik takibini gerektirmektedir.

Trombosit

Anagrelid tedavisinin durdurulmasını takip eden 4 gün içerisinde trombosit sayısı artacaktır ve 10-14 gün içerisinde tedavi öncesi düzeyine, muhtemelen temel değerlerinin üzerinde geri dönecektir. Bu yüzden trombositler sıkça takip edilmelidir.

Kardiyovasküler

Torsade de pointes, ventriküler taşikardi, kardiyomiyopati, kardiomegali ve konjestif kalp yetmezliği de dahil olmak üzere ciddi kardiyovasküler advers etkiler raporlanmıştır (Bkz. Bölüm 4.8).

Doğuştan uzun QT sendromu olan, zamanla kazanılan QTc uzaması hikayesi, QTc aralığını uzatabilecek beşeri tıbbi ürünlerin alımı ve hipokalemi gibi bilinen QT aralığının uzaması için risk faktörlerine sahip olan hastalarda anagrelid kullanımında dikkat edilmelidir.

Anagrelid ya da onun aktif metaboliti 3-hidroksi-anagrelid maksimum plazma konsantrasyonu daha yüksek (Cmaks) olabilecek popülasyonlarda da (örneğin karaciğer yetmezliği ya da CYP1A2 inhibitörleri ile birlikte kullanım) anagrelid alımında dikkat edilmelidir (Bkz. Bölüm 4.5).

QTc aralığına etkisinin yakından izlenmesi önerilmektedir.

Anagrelid tedavisine başlamadan önce, tedavi öncesi temel EKG ve ekokardiyografiyi de içeren kardiyovasküler değerlendirme önerilmektedir. Tedavi boyunca, daha ayrıntılı kardiyovasküler araştırma ve değerlendirme gerektirebilecek kardiyovasküler etkileri gözlemlmek için tüm hastalar düzenli olarak (örneğin EKG ya da ekokardiyografi ile) takip edilmelidir. Anagrelid alımı öncesinde hipokalemi ya da hipomagnezemi varsa düzeltilmelidir ve tedavi boyunca düzenli olarak takip edilmelidir.

Anagrelid, siklik AMP fosfodiesteraz III'ün bir inhibitörüdür ve pozitif inotropik ve kronotropik etkileri sebebiyle, anagrelid, kalp rahatsızlığı olan ya da olma şüphesi olan tüm yaş gruplarında dikkatle kullanılmalıdır. Dahası, ciddi kardiyovasküler advers olaylar, bilinen bir kalp rahatsızlığı olmayan ve normal tedavi öncesi kardiyovasküler sonuçları olan hastalarda dahi gözlenmiştir.

Anagrelid ancak, potansiyel tedavi faydaları, potansiyel risklerden daha ağır bastığında kullanılmalıdır.

Pulmoner hipertansiyon

Anagrelid ile tedavi edilen hastalarda, pulmoner hipertansiyon vakaları raporlanmıştır. Anagrelid tedavisine başlamadan önce ve tedavi süresince, hastalar altta yatan kardiyopulmoner hastalık belirtileri ve semptomları için değerlendirilmelidir.

Pediyatrik popülasyon

Anagrelidin pediyatrik popülasyonda kullanımı üzerine oldukça sınırlı veri bulunmaktadır ve bu hasta grubunda anagrelid dikkatle kullanılmalıdır (Bkz. Bölüm 4.2, 4.8, 5.1 ve 5.2).

Yetişkin popülasyonda olduğu gibi, tedavi öncesi ve tedavi süresince düzenli olarak tam kan sayımı ve kardiyak, hepatik ve renal fonksiyon değerlendirmesi yapılmalıdır. Hastalık miyelofibroz ya da AML'ye ilerleyebilir. Bu şekilde bir ilerlemenin oranı bilinmese de,

çocuklar daha uzun hastalık seyrine sahiptir ve bu yüzden yetişkinlere kıyasla kötü huyluluğa geçiş evresi için daha yüksek riskte olabilir. Hastalığın seyrini gözlemlemek için çocuklar düzenli olarak, fiziksel muayene, ilgili hastalık belirtilerinin değerlendirilmesi ve kemik iliği biyopsisi gibi standart klinik uygulamalara göre izlenmelidir.

Herhangi bir anormallik hızla değerlendirilmeli ve uygun önlemler alınmalıdır, bu önlemler dozun düşürülmesi, ilaca ara verilmesi ya da ilacın kesilmesi şeklinde olabilir.

Klinik olarak ilişkili etkileşimler

Anagrelid, siklik AMP fosfodiesteraz III'ün (PDE III) bir inhibitörüdür. Anagrelidin, milrinon, amrinon, enoksimon, olprinon ve silostazol gibi diğer PDE III inhibitörleri ile birlikte alımı önerilmemektedir.

Anagrelidin, asetilsalisilik asit ile birlikte alımı majör hemorajik olaylar ile ilişkilendirilmiştir (Bkz. Bölüm 4.5).

Laktoz uyarısı:

Nadir kalıtsal galaktoz intoleransı, Lapp laktaz yetmezliği ya da glukoz-galaktoz malabsorpsiyon problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

4.5.Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Anagrelid ve diğer beşeri tıbbi ürünler arasında olası etkileşimleri inceleyen farmakokinetik ve/veya farmakodinamik çalışmalar oldukça kısıtlıdır.

Diğer etkin maddelerin anagrelid üzerindeki etkileri

- İnsanlarda yürütülen *in-vivo* çalışmalar, digoksin ve varfarin'in, anagrelidin farmakokinetik özelliklerini etkilemediğini göstermiştir.

CYP1A2 inhibitörleri

- Anagrelid öncelikle CYP1A2 tarafından metabolize edilir. CYP1A2'nin fluvoksamin ve enoksasinin de aralarında bulunduğu birtakım beşeri tıbbi ürünler tarafından inhibe edildiği bilinmektedir ve bu beşeri tıbbi ürünler teorik olarak anagrelid klerensini olumsuz yönde etkiler.

CYP1A2 indükleyiciler

- Omeprazol gibi CYP1A2 indükleyicileri, anagrelid maruziyetini düşürüp, ana aktif metabolitini artırabilir. Anagrelid etkililik ve güvenliliği üzerindeki sonuçları değerlendirilmemiştir. Bu yüzden, anagrelid ile birlikte CYP1A2 indükleyicilerinin alımında klinik ve biyolojik takip yapılmalıdır. Gerekirse, anagrelid doz ayarlaması yapılmalıdır.

Anagrelidin diğer etkin maddeler üzerindeki etkileri

- Anagrelid sınırlı düzeyde CYP1A2'ye karşı inhibitör etki gösterir, bu da teorik olarak, bu klerens mekanizmasını paylaşan beşeri tıbbi ürünler ile birlikte alımında olası bir etkileşim gösterebilir, örn. teofilin.

- Anagrelid bir PDE III inhibitörüdür. İntroplar milrinon, enoksimon, amrinon, olprinon ve silostazol gibi benzer özelliğe sahip beşeri tıbbi ürünleri etkileri anagrelid tarafından artırılabilir.
- İnsanlarda, *in vivo* etkileşim çalışmaları, anagrelidin digoksin ya da varfarinin farmakokinetik özelliklerini etkilemediğini göstermiştir.
- Esansiyel trombositemi tedavisinde kullanım için önerilen dozlarda, anagrelid trombosit fonksiyonlarını inhibe eden veya değiştiren diğer beşeri tıbbi ürünlerin etkilerinin gücünü artırabilir, örn. asetilsalisilik asit.
- Sağlıklı gönüllülerde yürütülen bir klinik etkileşim çalışmasında, günde bir defa 1 mg anagrelidin tekrarlanan dozunun günde bir defa 75 mg asetilsalisilik asit ile birlikte alımında, her bir etkin maddenin anti-trombosit agregasyon etkilerini, tek başına asetilsalisilik asit alımına göre daha güçlendirdiğini göstermiştir. Asetilsalisilik asit ve anagrelidi birlikte alan bazı ET hastalarında majör hemoraji gözlenmiştir. Bu yüzden, anagrelidin asetilsalisilik asit ile birlikte alımında özellikle de tedavi başlamadan önce hemoraji için yüksek risk profili olan hastalarda potansiyel riskler değerlendirilmelidir.
- Anagrelid bazı hastalarda intestinal rahatsızlığa sebep olabilir ve hormonal oral kontraseptiflerin absorpsiyonunu zayıflatabilir.

Gıda etkileşimleri

- Gıda alımı, anagrelid absorpsiyonunu geciktirir, fakat sistemik maruziyeti belirgin bir şekilde değiştirmemektedir.
- Yiyecek alımının biyoyararlanım üzerindeki etkisi, anagrelid kullanımında klinik olarak ilintili kabul edilmemektedir.

Özel popülasyona ilişkin ek bilgiler

Pediyatrik popülasyon

Etkileşim çalışmaları yalnızca yetişkinlerde gerçekleştirilmiştir.

4.6.Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: C

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/ Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

XAGRİLYN oral yolla alınan doğum kontrol ilaçları ile etkileşime geçmektedir. Anagrelid, hormonal oral kontraseptiflerin absorpsiyonunu zayıflatabilir.

Çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlar, anagrelid tedavisi sırasında uygun doğum kontrol yöntemlerini kullanmalıdır.

Gebelik dönemi

Hamile kadınlarda anagrelid kullanımı ile ilgili yeterli veri bulunmamaktadır. Hayvanlarda yürütülen çalışmalar, üreme toksisitesi göstermiştir (Bkz. Bölüm 5.3). İnsanlar için potansiyel risk bilinmemektedir. Bu yüzden XAGRİLYN hamilelik esnasında önerilmemektedir.

Eğer hamilelik esnasında anagrelid kullanılırsa ya da anagrelid kullanan hasta hamile kalırsa, ilacın fetüse vereceği potansiyel zararlar ile ilgili hasta bilgilendirilmelidir.

Laktasyon dönemi

Anagrelidin/metabolitlerinin, insan sütüne geçip geçmediği bilinmemektedir. Hayvanlardan elde edilen mevcut veri, anagrelid/metabolitlerinin süte geçtiğini göstermektedir. Yeni doğan/infantlar için risk göz ardı edilemez. Anagrelid ile tedavi esnasında emzirme kesilmelidir.

Üreme yeteneği/ Fertilite

Anagrelidin insan fertilitesi üzerindeki etkileri ile ilgili veri bulunmamaktadır. Erkek sıçanlarda, fertilite ya da üreme performansında anagrelidin bir etkisi görülmemiştir. Dişi sıçanlarda, terapötik aralığın eksez dozu verildiğinde, anagrelid uygulaması döllenmiş yumurtanın implantasyonunu engellemiştir. (Bkz. Bölüm 5.3).

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Klinik geliştirme esnasında, yaygın olarak baş dönmesi raporlanmıştır. Anagrelid aldığı anda baş dönmesi yaşayan hastalara araç sürmemeleri ve makine kullanmamaları önerilir.

4.8. İstenmeyen etkiler

Güvenlik profili özeti

Anagrelidin güvenliği, 4 açık etiketli klinik çalışma ile çalışılmıştır. Bu çalışmalardan 3'ünde yaklaşık 2 mg/gün ortalama anagrelid dozu alan 942 hasta güvenlik için değerlendirilmiştir. Bu çalışmalardan 22 hasta, 4 yıla kadar anagrelid almıştır.

Diğer çalışmada yaklaşık 2 mg/gün ortalama dozunda anagrelid 3660 hastaya verilmiş ve güvenlik değerlendirilmiştir. Bu çalışmada 34 hasta, anagrelidi 5 yıla kadar kullanmıştır.

Anagrelid alımında raporlanan en temel advers etkiler: yaklaşık %14 kişide baş ağrısı, yaklaşık %9'da çarpıntı, yaklaşık %6'da hem mide bulantısı hem de sıvı tutulumu birlikte, %5'te ishal olmuştur. Bu advers ilaç reaksiyonları, anagrelid farmakolojisine bağlı olarak beklenir (PDE III'ün engellenmesi). Kademeli doz titrasyonu, bu etkilerin hafifletilmesine yardımcı olabilir (Bkz. Bölüm 4.2).

Advers etkiler tablosu

Klinik çalışmalardan, güvenlik çalışmalarından ve raporlardan ortaya çıkan advers etkiler aşağıdaki tabloda özetlenmiştir.

Çok yaygın ($\geq 1/10$), yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$), yaygın olmayan ($\geq 1/1.000$ ila $< 1/100$), seyrek ($\geq 1/10.000$ ila $< 1/1.000$) ve çok seyrek ($< 1/10.000$), bilinmiyor: eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor.

MedDRA Sistem Organ Sınıfı	Advers etki görülme sıklığı				
	<i>Çok yaygın</i>	<i>Yaygın</i>	<i>Yaygın olmayan</i>	<i>Seyrek</i>	<i>Bilinmiyor</i>
<i>Kan ve lenf sistemi hastalıkları</i>		Anemi	Pansitopeni Trombositopeni Ekimoz Kanama		
<i>Metabolizma ve beslenme hastalıkları</i>		Sıvı tutulumu	Kilo kaybı Ödem	Kilo artışı	
<i>Sinir sistemi hastalıkları</i>	Baş ağrısı	Baş dönmesi	Depresyon Amnezi Konfüzyon Insomnia Parestezi Hipoestezi Sinirlilik Ağız kuruluğu	Migren Dizartri Uyuklama Koordinasyon bozukluğu (abnormal coordination)	
<i>Göz hastalıkları</i>				Diplopi Görme bozukluğu	
<i>Kulak ve iç kulak hastalıkları</i>				Kulak çınlaması	
<i>Kardiyak hastalıklar</i>		Taşikardi Çarpıntı	Ventriküler taşikardi Konjestif kalp yetmezliği Atrial fibrilasyon Supraventriküler taşikardi Aritmi Hipertansiyon Senkop	Miyokard enfarktüsü Kardiyomiyopati Kardiomegali Perikard efüzyonu Anjina pectoris Postural hipotansiyon Vazodilatasyon	Torsade de pointes
<i>Solunum, göğüs ve mediastinal hastalıklar</i>			Pnömani Plevral efüzyon Nefes darlığı Burun kanaması Pulmoner hipertansiyon	Pulmoner fibrozis	Pnömonit ve alerjik alveolit dahil interstisyel akciğer hastalığı
<i>Gastrointestinal hastalıklar</i>		İshal Kusma Karın ağrısı Bulantı Midede gaz	Gastrointestinal kanama Pankreatit Anoreksi Dispepsi Kabızlık Gastrointestinal rahatsızlık	Kolit Gastrit Dişeti kanaması	
<i>Hepato-biliyer hastalıklar</i>			Hepatik enzimlerde artış		Hepatit
<i>Deri ve deri altı doku hastalıkları</i>		Ürtiker	Saç dökülmesi Kaşıntı Deride diskolorasyon	Deride kuruluk	

<i>Kas iskelet bozuklukları, baş doku ve kemik hastalıkları</i>			Artralji Miyalji Sırt ağrısı		
<i>Böbrek ve idrar yolu hastalıkları</i>			Cinsel güçsüzlük	Böbrek yetmezliği Nokturi	Tubulointerstisyel nefrit
<i>Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar</i>		Yorgunluk	Göğüs ağrısı Ateş Üşüme Halsizlik Fiziksel zayıflık	Grip benzeri semptomlar Ağrı Halsizlik	
<i>Araştırmalar</i>				Kan kreatininde artış	

Pediyatrik Hastalar

6-17 yaş aralığında 48 hasta (19 çocuk ve 29 adölesan), klinik çalışmalar ya da hastalık kaydının bir parçası olarak 6.5 yıl anagrelid almışlardır (Bkz. Bölüm 5.1).

Gözlenen advers etkilerin büyük kısmı KÜB’de listelenenler arasındadır. Ancak, güvenlik verisi sınırlıdır ve yetişkinler ile pediyatrik hastalar arasında anlamlı bir karşılaştırma yapmaya izin vermemektedir (Bkz. Bölüm 4.4).

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)’ne bildirilmesi gerekmektedir (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99).

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Pazarlama sonrası kasıtlı anagrelid doz aşımı vakaları raporlanmıştır. Raporlanan belirtiler, sinüs taşikardi ve kusmayı içermektedir. Semptomlar, belirtilere yönelik destek tedavi ile çözülmüşlerdir.

Tavsiye edilenden daha yüksek dozlarda anagrelidin, kan basıncında düşüşe ve nadiren de görölse hipotansiyon durumuna sebep olduğu gösterilmiştir. Tek doz 5 mg anagrelid, genellikle baş dönmesi ile birlikte kan basıncında düşüşe sebep olabilir.

Anagrelid için spesifik bir antidot belirlenmemiştir. Doz aşımı durumunda, hasta için yakın klinik gözetim gerekmektedir; bu da trombositopeni için trombosit sayımının takibini içerir. Trombosit sayısı normal aralığa ulaşana dek uygun olduğu şekilde doz azaltılmalı ya da durdurulmalıdır.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1.Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Diğer antineoplastik ajanlar

ATC kodu: L01XX35

Etki mekanizması

Anagrelidin, kan trombosit sayısını düşürme mekanizması bilinmemektedir. Hücre kültür çalışmalarında, anagrelid, nihai olarak trombosit üretimini düşürmeyle sonuçlanacak, megakaryositopoiez için gerekli GATA-1 ve FOG-1'i de içeren transkripsiyon faktörlerinin ekspresyonunu baskılamıştır.

İn vitro, insan megakaryositopoiez çalışmaları, insanda trombosit oluşumu üzerindeki inhibitör etkinliğinin, megakaryositlerin olgunlaşmasının geciktirilmesi ve boyutlarını ve ploidi küçülterek olduğunu göstermiştir. Benzer *in vivo* etkinlikler, tedavi edilen hastalardan, kemik iliği biyopsi örneklerinde de gözlenmiştir.

Anagrelid, siklik AMP fosfodiesteraz III'ün bir inhibitörüdür.

Klinik etkililik ve güvenlilik

Bir trombosit sayısını azaltıcı ajan olarak anagrelidin etkililik ve güvenliliği 4.000'den fazla miyeloproliferatif rahatsızlığı (MPD) olan hastada, dört açık etiketli, kontrolsüz çalışmada değerlendirilmiştir (çalışma numaraları 700-012, 700-014, 700-999 ve 13970-301). Esansiyel trombositemi hastalarında tam cevap, trombosit sayısında $\leq 600 \times 10^9/l$ değerine düşüş ya da temel seviyeden $\geq 50\%$ azalma ve en az 4 hafta boyunca bu azalmanın muhafaza edilmesi olarak tanımlanmıştır. 700-012, 700-014, 700-999 ve 13970-301 çalışmalarında, tam cevap süresi 4-12 hafta aralığında değişmektedir. Trombohemorajik olaylar anlamında klinik fayda tatmin edici bir şekilde gösterilmemiştir.

Kalp atım hızı ve QTc aralığına etkisi

Sağlıklı yetişkin kadın ve erkeklerde yapılan, çift kör, randomize, plasebo ve aktif kontrollü çapraz bir çalışmada anagrelidin 0,5 mg ve 2,5 mg (tek doz) doz düzeylerinin kalp atım hızı ve QTc intervaline etkileri değerlendirilmiştir.

Doza bağlı kalp atım hızında artış, anagrelidin maksimum konsantrasyona ulaştığı zaman en yüksek olmak üzere, ilk 12 saatte gözlenmiştir. Ortalama kalp atım hızında maksimum değişim uygulamadan 2 saat sonra meydana gelmiş ve 0,5 mg için +7,8 bpm (dakikadaki atış sayısı), 2,5 mg için +29,1 bpm olmuştur.

QTc'de geçici artış her iki doz için de kalp atım hızının arttığı periyot süresince gözlemlenmiş olup, ortalama QTcF'de (Friderya düzeltmesi) maksimum değişim 0,5 mg için 2 saatte +5,0 msn, 2,5 mg için 1 saatte +10,0 msn'dir.

Pediyatrik popülasyon

8 çocuk ve 10 adolesanda (hastalar arasında anagrelid tedavisi görmemiş ve çalışmadan önce 5 yıl boyunca anagrelid almış hastalar bulunmaktadır) gerçekleştirilen açık etiketli bir klinik çalışmada, 12 haftalık tedavi sonrasında ortalama trombosit sayısı kontrol düzeyine inmiştir. Ortalama günlük doz, adolesanlarda daha yüksek olma eğilimi göstermiştir.

Bir pediyatrik kayıt çalışmasında, anagrelid tedavisi ile ortalama trombosit sayısı tanıdakine göre azaltılmış ve 18 aya kadar 14 pediyatrik ET hastasında (4 çocuk ve 10 adolesan) sağlanan düzeyde tutulabilmektedir. Daha öncesinde, açık etiketli çalışmalarda, 3 ay ve 6,5 yıllık tedavide 7 çocuk ve 9 adolesanda ortalama trombosit sayısında düşüş gözlenmiştir.

Pediyatrik ET hastalarında tüm çalışmalarda ortalama toplam günlük anagrelid dozu son

derece değişkendi, fakat genelde veriler, adölesanların, yetişkinler ile benzer başlangıç ve idame dozu takip edebileceğini ve 6 yaş üzeri çocuklar için 0.5 mg/gün'lük daha düşük başlangıç dozunun daha uygun olacağını göstermiştir (Bkz. Bölüm 4.2, 4.4, 4.8, 5.2). Tüm pediyatrik hastalarda, hasta-spesifik bir günlük doza dikkatle titrasyon yapılması gerekmektedir.

5.2.Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Emilim:

Anagrelidin oral alımını takiben, en az %70'i, gastrointestinal yoldan absorbe olur. Açlık koşullarında, pik plazma düzeyine ilacın alımından yaklaşık 1 saat sonra ulaşılır. Sağlıklı gönüllülerden elde edilen farmakokinetik veriye göre, gıda alımı anagrelid Cmaks değerini %14 düşürürken, EAA değerini %20 artırmaktadır. Gıda aynı zamanda aktif metabolit 3-hidroksi anagrelide ait Cmaks değerini %29 düşürürken, EAA değeri üzerinde herhangi bir etki göstermemiştir.

Dağılım:

Anagrelid yüksek dağılım hacmine sahiptir (12 l/kg). Plazma proteinine bağlanması gibi, farklı komponentlerdeki dağılımı konusunda yeterli bilgi bulunmamaktadır.

Biyotransformasyon:

Anagrelid başlıca CYP1A2 tarafından metabolize edilir ve 3-hidroksi anagrelidi oluşturur, bu metabolit de CYP1A2 tarafından metabolize edilir ve inaktif metabolit olan 2-amino-5,6-dikloro-3,4-dihidrokuinazoline dönüştürülür.

Eliminasyon:

Anagrelidin yarılanma ömrü kısadır, yaklaşık 1,3 saattir ve yarılanma ömründen beklendiği üzere, anagrelidin plazmada biriktiğine dair bir kanıt bulunmamaktadır. %1'den az bir miktarı idrarda anagrelid olarak geri kazanılır. İdrarda 2-amino-5,6-dikloro-3,4-dihidrokuinazolin'in ortalama geri kazanımı alınan dozun yaklaşık %18-35'idir.

Ek olarak, bu sonuçlar anagrelid klerensinin otoindüksiyonu olmadığını göstermiştir.

Doğrusallık/ doğrusal olmayan durum:

0,5 mg – 2 mg doz aralığında doz orantısallık gözlenmektedir.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Pediyatrik popölasyon

Esansiyel trombositopenisi olan çocuk ve adolesanlarla (yaş aralığı: 7-16) açlık koşullarında elde edilen farmakokinetik veriler, anagrelidin Cmaks ve EAA için alınan doza göre normalize edilmiş maruziyetinin, çocuk ve adolesanlarda, yetişkinlere kıyasla daha yüksek olma eğiliminde olduğunu göstermektedir. Benzer şekilde, aktif metabolit için de doza göre normalize edilmiş maruziyetin daha yüksek olma eğilimi gözlenmiştir.

Geriyatrik popülasyon

Esansiyel trombositopenili yaşlı hastalarda (yaş aralığı: 65-75) aç karnına elde edilen farmakokinetik veriler, açlık koşullarındaki yetişkin hastalar (yaş aralığı 22-50) ile karşılaştırılmış ve yaşlı hastalarda anagrelid Cmaks ve EAA değeri sırasıyla %36 ve %61 daha yüksek çıkarken, aktif metabolit 3-hidroksi anagrelid için %42 ve %37 daha düşük bulunmuştur. Bu farklılıkların sebebi, yaşlı hastalarda anagrelidin, 3-hidroksi anagrelide daha düşük presistemik metabolizasyonu olabilir.

5.3.Klinik öncesi güvenlilik verileri

Tekrarlanan doz toksisitesi

Anagrelidin 1 mg/kg/gün ya da daha yüksek dozlarda tekrarlanan uygulamasının ardından, erkek ve dişi köpeklerde (erkeklerde daha hassas şekilde) subendokardiyal hemoraji ve fokal miyokardiyal nekroz oluşmuştur. Erkek köpekler için gözlemlenmeyen etki seviyesi (NOEL) (0.3 mg/kg/gün), insanlarda 2 mg/gün dozda görülen anagrelid, BCH24426 ve RL603 EAA değerleri için sırasıyla 0.1, 0.1 ve 1.6 katına karşılık gelmektedir.

Üreme toksisitesi

Fertilite

Erkek sıçanlarda, 240 mg/kg/gün (vücut yüzey alanına göre, 2 mg/gün'ün >1000 katı) oral anagrelid dozunun, fertilite ve üreme performansı üzerinde bir etkisi görülmemiştir. Dişi sıçanlarda 30 mg/kg/gün dozda implantasyon öncesi ve sonrası kayıplarda artış ve ortalama canlı embriyo sayısında düşüş gözlenmiştir. Bu etki için NOEL (10 mg/kg/gün), insanda 2 mg/gün oral anagrelid alımındaki EAA değerinin, anagrelid ve metabolitler BCH24426 ve RL603 dozlarında sırasıyla 143, 12 ve 11 kat yükseğiydi.

Embriyofetal geliştirme çalışmaları

Anagrelidin sıçanlar ve tavşanlarda maternal olarak toksik düzeyler, artan embriyo rezorpsiyonu ve fetal mortalite ile ilişkilidir.

Dişi sıçanlarda yürütülen doğum öncesi ve sonrası geliştirme çalışmalarında, anagrelidin oral ≥ 10 mg/kg dozlarında, gebelik süresinde non-advers artış görülmüştür. NOEL dozunda (3mg/kg/gün), anagrelid, metabolitleri BCH24426 ve RL603 için EAA değerleri 2mg/gün anagrelid oral dozu alımında insandaki EAA'nin, 14, 2 ve 2 kat fazlası görülmüştür.

≥ 60 mg/kg dozda anagrelid, anne hayvan ve fetüste sırasıyla doğum süresini ve mortaliteyi artırmıştır. NOEL dozda (30 mg/kg/gün), anagrelid ve metabolitleri BCH24426 ve RL603 için EAA değerleri, 2 mg/gün anagrelid oral dozu alan insanda EAA değerinin sırasıyla 425-, 31- ve 13- kat daha fazlasıdır.

Mutajenik ve karsinojenik potansiyel

Anagrelidin genotoksik potansiyeli üzerinde yapılan çalışmalar, mutajenik veya klastojenik etkiler göstermemiştir.

İki yıllık sıçan karsinojenite çalışmasında neoplastik ve neoplastik olmayan bulgular gözlenmiş olup, abartılı bir farmakolojik etkiye bağlanmış ya da atfedilmiştir. Bunlar

arasında, adrenal feokromositoma insidansı tüm doz düzeylerinde (≥ 3 mg/kg/gün) erkeklerde ve 10 mg/kg/gün ve üzerinde doz alan kadınlarda, kontrole göre göreceli olarak artmıştır. Erkeklerdeki en düşük doz (3 mg/kg/gün), günde iki kez 1 mg'lık dozdan sonra oluşan insan EAA'sının 37 katına karşılık gelmektedir. Uterus adenokarsinomlarının epigenetik kaynağı, CYP1 ailesinin bir enzim indüksiyonuyla ilişkili olabilir. Bunlar günde iki kez 1 mg dozdan sonra oluşan insan EAA'sının 572 katına karşılık gelen 30 mg/kg/gün doz alan kadınlarda gözlemlendi.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddeleri listesi

Povidon K-30

Laktoz anhidroz

Laktoz monohidrat

Mikrokristalin selüloz

Krospovidon Tip A

Sert jelatin kapsül*

** Sert jelatin kapsül içeriği:*

Titanyum dioksit

Jelatin (sığır kaynaklı)

6.2. Geçimsizlikler

Bu ürün için geçerli değildir.

6.3. Raf Ömrü

24 aydır.

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C altındaki oda sıcaklığında saklanmalıdır.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

100 kapsül içeren PP çocuk korumalı kapaklı, HDPE şişelerde kullanma talimatı ile birlikte karton kutuda ambalajlanır.

6.6. Beşeri tıbbi ürünlerden arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller “Tıbbi atıkların kontrolü yönetmeliği” ve “Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmelikleri”ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Konsina İlaç Sanayi ve Dış Tic. A.Ş.
Esentepe Mah. Eski Büyükdere Cad.
Apa Giz Plaza No: 191 K:10
Levent, Şişli / İstanbul
Tel: 0(212) 354 91 00
Faks: 0(212) 354 91 01

8. RUHSAT NUMARASI(LARI)

2019/396

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 18.08.2019

Ruhsat yenileme tarihi: -

10. KÜB'ÜN YENİLEME TARİHİ

-