

Shire Sweden AB
Svärdvägen 11D
182 33 Danderyd
Sweden

23. januar 2013

Ref.: EU/1/04/295/001 – S/048 - DK

Kære sundhedspersonale,

Meddelelse om sammenhængen mellem anagrelidhydrochlorid (Xagrid® 0,5 mg hårde kapsler) og kardiovaskulær risiko hos patienter med essentiel trombocytæmi (ET), uanset patientens anamnese eller medicinske tilstand, og en påmindelse om, at anagrelid er indiceret som andetvalgsbehandling hos patienter i risikogruppen.

Resumé

Som følge af en gennemgang af alle kardiale bivirkninger rapporteret hos patienter under 50 år i behandling med anagrelid, er pkt. 4.4 'Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen', for-det kardiovaskulære punkt i Xagrids produktresumé, blevet styrket.

Der er blevet tilføjet en erklæring om, at alvorlige uønskede kardiovaskulære bivirkninger kan forekomme hos patienter uden mistænkt hjertesygdom og med tidligere normale kardiovaskulære undersøgelser.

Tilføjelsen af denne erklæring til Xagrids produktresumé ændrer ikke det aktuelle forhold mellem fordele og risici for anagrelid, set i forhold til den terapeutiske indikation som en andetvalgsbehandling for patienter i risikogruppen for essentiel trombocytæmi (ET).

Formidlingen af denne information er blevet godkendt af Det Europæiske Lægemiddelagentur (EMA) og Danish Health and Medicines Authority (DHMA).

Yderligere information om sikkerhedsovervejelser

Som en del af den løbende overvågning af lægemidlet, har Shire for nylig, udført en vurdering af alle de kardiovaskulære bivirkninger rapporteret hos patienter under 50 år i behandling med anagrelid. Der er observeret alvorlige kardiovaskulære bivirkninger hos disse yngre patienter som ikke har en mistænkt hjertesygdom, patienter med normale kardiovaskulære

undersøgelser før Xagrid behandlingen og patienter med kontrolleret myeloproliferativ sygdom. Dette førte til en styrket kardiovaskulær advarsel i pkt. 4.4 'Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen' af det europæiske produktresumé.

I samme afsnit i det europæiske produktresumé er listen over bivirkninger blevet udvidet, så den omfatter kardiomyopati og kardiale arytmier, og er i overensstemmelse med oversigten over bivirkninger i tabelform (pkt. 4.8). Ændringerne i produktresuméet, er markeret med rødt og er understreget, se venligst nedenfor.

Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Hjerte

Der er indberettet alvorlige kardiovaskulære bivirkninger, herunder tilfælde af kardiomyopati, kardiomegali, kongestiv hjertesvigt og hjerterytmi (se pkt. 4.8).

Anagrelid bør anvendes med forsigtighed hos patienter i alle aldre med kendt eller mistænkt hjertesygdom. Alvorlige kardiovaskulære bivirkninger er også forekommet hos patienter uden mistænkt hjertesygdom, og hvor de kardiovaskulære undersøgelser før behandlingen var normale.

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

Anagrelid hæmmer cyklisk AMP fosfodiesterase III, og på grund af dets positive, inotopiske virkninger anbefales en kardiovaskulær undersøgelse forud for behandlingen (inklusive yderligere undersøgelse som ekkokardiografi, elektrokardiogram). Patienterne bør overvåges under behandlingen for tegn på kardiovaskulære virkninger, der kan kræve yderligere kardiovaskulær undersøgelse.

Yderligere information om anbefalinger til sundhedspersonale

Sundhedspersonalet skal huske, at patienterne skal overvåges før og under behandlingen for tegn på kardiovaskulære virkninger, der kan kræve yderligere kardiovaskulære undersøgelser. Dette er for at detektere alle de mulige kardiovaskulære virkninger og påbegynde hensigtsmæssig behandling af patienterne.

Xagrid 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 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.

Opfordring til rapportering

Rapporter venligst alle bivirkninger, som dine patienter oplever, under behandling med anagrelid. Ved rapportering bedes du give så mange oplysninger som muligt, herunder information om anamnese, samtidig medicin, start og behandlingsdatoer.

Enhver formodet bivirkning skal indberettes til Sundhedsstyrelsen i henhold til gældende regler. Skema og vejledning findes på www.meldenbivirkning.dk. Alternativt kan indberetningsskema rekvireres på telefon 44 88 97 57.

Bivirkningerne kan også rapporteres til Shire:-

Via e-mail til: GlobalPharmacovigilance@shire.com

Faxnummer: +44 1256 894715

Hvis du har spørgsmål, kan du kontakte Shire Medical Information Department:

Tlf.: +46(0)854496443. E-mail: eahnemark@shire.com

Indehaver af markedsføringstilladelsen

Shire Pharmaceutical Contracts Limited
Hampshire International Business Park
Chineham, Basingstoke
Hampshire
RG24 8EP
United Kingdom.

Med venlig hilsen



Dr. Birgitt Gellert
Vice President Medical Surveillance og
European Qualified Person for Pharmacovigilance



Dr. Ewa Ahnemark
Medical Director

Bilag

Udgave af det reviderede produktresumé med fremhævede ændringer

PRODUKTRESUMÉ

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Xagrid 0,5 mg hårde kapsler.

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

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

Hjælpemidler

Hver hård kapsel indeholder lactosemonohydrat (53,7 mg) og vandfri lactose (65,8 mg).

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Kapsler, hårde.

En uigennemsigtig hvid, hård kapsel med påtrykt S 063.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Xagrid 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 $> 1000 \times 10^9/l$ eller
- tidligere forekomst af trombo-hæmorrhagiske hændelser.

4.2 Dosering og administration

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

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 dosis titreres på individuel basis, så man opnår den laveste, effektive dosis, der er nødvendig for at reducere og/eller opretholde et blodpladetal på under $600 \times 10^9/l$ og ideelt på et niveau mellem $150 \times 10^9/l$ og $400 \times 10^9/l$. Dosisforhøjelsen må ikke overstige 0,5 mg/dag i en given uge, og den anbefalede, maksimale enkelt dosis bør ikke overstige 2,5 mg (se pkt. 4.9). Under den kliniske udvikling er der anvendt doser på 10 mg/dag.

Virningen 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).

Eldre patienter

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

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

Nedsat nyrefunktion

Der er begrænsede farmakokinetiske data for denne patientpopulation. De potentielle risici og fordele ved behandling med anagrelid til en patient med nedsat nyrefunktion skal vurderes, før behandlingen påbegyndes.

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 have indflydelse på denne proces. Det anbefales derfor, at patienter med moderat eller svært nedsat leverfunktion ikke behandles med anagrelid. De potentielle risici og fordele ved behandling med anagrelid til en patient med let nedsat leverfunktion skal vurderes, før behandling påbegyndes (se pkt. 4.3 og 4.4).

Pædiatrisk population:

Erfaring med behandling af børn er begrænset: anagrelid bør anvendes med forsigtighed i denne patientgruppe. De foreliggende data er beskrevet i pkt. 5.1 og 5.2, men der kan ikke gives nogen anbefalinger vedrørende dosering.

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for anagrelid eller over for et eller flere af hjælpestofferne i lægemidlet.

Patienter med moderat eller svær leverinsufficiens.

Patienter med moderat eller svær nyreinsufficiens (kreatinin clearance < 50 ml/min).

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Leversvækkelse

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).

Nyresvækkelse

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).

Monitorering

Behandling kræver nøje klinisk overvågning af patienten, hvilket vil omfatte fuld blodtælling (hæmoglobin og hvide blodceller og blodplader) og vurdering af leverfunktion (ALT og AST) og test af nyrefunktion (serum-kreatinin og urea).

Blodplader

Antallet af blodplader stiger inden for 4 dage efter at behandling med Xagrid kapsler er afbrudt og vil vende tilbage til niveauet før behandling inden for 10 til 14 dage.

Hjerte

Der er indberettet alvorlige kardiovaskulære bivirkninger, herunder tilfælde af kardiomyopati, kardiomegali, kongestiv hjertesvigt og hjertearytmi (se pkt. 4.8).

Anagrelid bør anvendes med forsigtighed hos patienter i alle aldre med kendt eller mistænkt hjertesygdom. Alvorlige kardiovaskulære bivirkninger er også forekommet hos patienter uden mistænkt hjertesygdom, og hvor de kardiovaskulære undersøgelser før behandlingen var normale.

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

Anagrelid hæmmer cyklisk AMP fosfodiesterase III, og på grund af dets positive, inotrope virkninger anbefales en kardiovaskulær undersøgelse forud for behandlingen (inklusive yderligere undersøgelser som ekkokardiografi, elektrokardiogram). Patienterne bør overvåges under behandlingen for tegn på kardiovaskulære virkninger, der kan kræve yderligere kardiovaskulær undersøgelse.

Pædiatrisk population

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

Klinisk relevante interaktioner

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

Hjælpemidler

Xagrid indeholder lactose. Patienter med sjældne arvelige problemer med galactoseintolerans, Lapp lactase insufficiens eller glucose-galactose malabsorption må ikke tage dette lægemiddel.

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.

Interaktion med lægemidler: andre stoffers virkning på anagrelid

- Anagrelid metaboliseres primært ved CYP1A2. Det vides, at CYP1A2 hæmmes af flere lægemidler, herunder fluvoxamin og omeprazol, og sådanne lægemidler kunne teoretisk påvirke anagrelid clearance negativt.
- *In vivo* interaktionsundersøgelser hos mennesker har påvist, at digoxin og warfarin ikke påvirker anagrelids farmakokinetiske egenskaber.

Interaktion med lægemidler: anagrelids virkning på andre stoffer

- Anagrelid udviser begrænset hæmmende aktivitet over for CYP1A2, hvilket kan udgøre en teoretisk mulighed for interaktion med andre samtidigt indgivne lægemidler, der har samme clearance mekanisme, f.eks. theophyllin.
- Anagrelid hæmmer PDE III. Virkningen af lægemidler med tilsvarende egenskaber, f.eks. inotroperne milrinon, enoximon, amrinon, olprinon og cilostazol, kan blive forstærket af anagrelid.
- *In vivo* 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 trombocytfunktionen, f.eks. acetylsalicylsyre.
- Et klinisk interaktionsforsøg med raske forsøgsdeltagere viste, at samtidig indgift af en gentagen dosis anagrelid 1 mg én gang dagligt og acetylsalicylsyre 75 mg én gang dagligt kan øge den trombocytfunctiøns-hæmmende virkning af hvert stof sammenlignet med indgift af acetylsalicylsyre alene. Hos nogle patienter med ET, der samtidigt blev behandlet med acetylsalicylsyre og anagrelid, forekom der større blødninger. De potentielle risici ved samtidig

- Anagrelid kan medføre intestinal forstyrrelse hos nogle patienter og skade absorberingen af hormonal, 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 udført hos voksne.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Kvinder i den fertile alder

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

Graviditet

Der er ikke tilstrækkelige data om brug af anagrelid hos gravide kvinder. Dyreforsøg har påvist reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3). Den potentielle risiko for mennesker er ukendt. Derfor bør Xagrid ikke anvendes under graviditet.

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

Amning

Det er ukendt, om anagrelid hydrochlorid/metabolitter udskilles i mælken. En risiko for nyfødte/spædbørn kan ikke udelukkes. Amning bør ophøre under behandling med Xagrid.

Fertilitet

Der foreligger ingen fertilitetsdata for anagrelid.

4.7 Virkninger på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner

Der er ikke foretaget undersøgelser af indflydelsen på evnen til at føre bil eller betjene maskiner.

I den kliniske udvikling blev svimmelhed ofte indberettet. Patienterne rådes til ikke at køre bil eller betjene maskiner, medens de tager Xagrid, hvis de oplever svimmelhed.

4.8 Bivirkninger

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 negative reaktioner 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 negative lægemiddelreaktioner forventes på basis af anagrelids farmakologi (hæmning af PDE III). Gradvis dosistitrering kan måske være med til at formindske disse virkninger (se pkt. 4.2).

Oversigt over bivirkninger i tabelform

Bivirkninger fra kliniske studier, sikkerhedsstudier efter markedsføringstilladelse og spontane rapporter fremlægges i nedenstående tabel. Inden for de enkelte systemorganklasserne: Meget almindelig ($\geq 1/10$); Almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); Ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$); Sjælden ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$); Meget sjælden ($< 1/10.000$); Ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

MedDRA systemorganklasse	Bivirkningshyppighed				
	Meget almindelig	Almindelig	Ikke almindelig	Sjælden	Ikke kendt
<i>Blod og lymfesystem</i>		Anæmi	Trombocytopeni Pancytopeni Ekkymose Blødning		
<i>Metabolisme og ernæring</i>		Væskeretention	Ødeme Vægttab	Vægtstigning	
<i>Nervesystemet</i>	Hovedpine	Svimmelhed	Paræstesi Søvnløshed Depression Forvirring Hypæstesi Nervøsitet Tør mund Amnesi	Døsighed Unormal koordination Dysartri Migræne	
<i>Øjne</i>				Synsforstyrrelser Diplopi	
<i>Øre og labyrint</i>				Tinnitus	
<i>Hjerte</i>		Palpitationer Takykardi	Kongestiv hjertesvigt Hypertension Arytmi Atrieflimmer Supraventrikulær takykardi Ventrikulær takykardi Synkope	Angina pectoris Myokardial infarkt Kardiomegali Kardiomyopati Perikardieffusion Vasodilatation Postural hypotension	
<i>Lufveje, thorax og mediastinum</i>			Dyspnø Epistaxis Pleural effusion Lungebetændelse	Pulmonal hypertension Lunge infiltrat	Allergisk alveolitis, herunder interstitiel lunget sygdom og pneumonitis
<i>Mave-tarm-kanalen</i>		Kvalme Diare Mavesmerter Flatulens Opkastning	Dyspepsi Anoreksi Pancreatitis Konstipation Gastrointestinal blødning Gastrointestinale gener	Colitis Gastritis Gingival blødning	
<i>Lever og galdeveje</i>			Forhøjede leverenzym		Hepatitis
<i>Hud og subkutane væv</i>		Udslæt	Alopeci Misfarvning af huden Pruritus	Tør hud	

MedDRA systemorganklasse	Bivirkningshyppighed				
	Meget almindelig	Almindelig	Ikke almindelig	Sjælden	Ikke kendt
Knogler, led, muskler og bindevæv			Myalgi Artralgi Rygsmærter		
Nyrer og urinveje			Impotens	Nykturi Nyresvigt	Tubulo-interstitiel nefritis
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet		Træthed	Brystsmærter Svaghed Kuldegysninger Utilpashed Feber	Astæni Smerte Influenzalignende symptomer	
Undersøgelser				Forhøjet kreatinin i blodet	

4.9 Overdosering

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

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

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

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk gruppe: Andre antineoplastiske stoffer, ATC-kode: L01XX35

Den specifikke måde, hvorpå anagrelid reducerer antallet af blodplader, er ikke fuldt forstået, men det er bekræftet, at anagrelid er et blodplade selektiv på basis af oplysninger fra *in vitro* og *in vivo* undersøgelser.

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.

Anagrelids sikkerhed og virkning som et middel til reduktion af blodpladerne er vurderet i fire open-label, ikke-kontrollerede kliniske undersøgelser (undersøgellesnummer 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

$\leq 600 \times 10^9/l$ eller en $\geq 50\%$ 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. trombohæmorrhagiske hændelser er ikke påvist overbevisende.

Pædiatrisk population

Et klinisk open-label forsøg med en 3 måneders behandlingsperiode gav ikke anledning til bekymring med hensyn til sikkerheden af anagrelid hos 17 børn/ynge patienter med ET (i alderen 7 - 14 år) sammenlignet med 18 voksne patienter. På et tidligere trin i den kliniske udvikling blev et begrænset antal (12) børn (i alderen 5 - 17 år) med essentiel trombocytæmi behandlet med anagrelid.

Dette lægemiddel er godkendt under ”særlige omstændigheder”.

Det betyder, at det ikke har været muligt at opnå fuldstændig dokumentation for lægemidlet, fordi det drejer sig om en sjælden sygdom.

Det Europæiske Lægemiddelagentur vil hvert år vurdere nye oplysninger om lægemidlet, og produktresuméet vil om nødvendigt blive ajourført.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Efter oral indgivelse af anagrelid til mennesker absorberes mindst 70% fra mavetarmkanalen. Hos fastende patienter opstod højeste plasmaniveauer ca. 1 time efter en 0,5 mg dosis. Halveringstiden i plasma er kort, ca. 1,3 time. Dosisproportionalitet er fundet i dosisintervallet 0,5 mg til 2 mg.

Anagrelid metaboliseres primært ved CYP1A2; under 1% genfindes i urinen som anagrelid. Der er identificeret to vigtige urin metabolitter, 2-amino-5, 6-dichloro-3, 4-dihydroquinazolin og 3-hydroxyanagrelid. Den gennemsnitlige udvinding af 2-amino-5, 6-dichloro-3, 4-dihydroquinazolin i urinen er ca. 18-35% af den indgivne dosis.

Farmakokinetiske data fra raske personer viste, at føde reducerer C_{max} for anagrelid med 14%, men øger AUC med 20%. Føde havde en mere signifikant virkning på den aktive metabolit og reducerede C_{max} med 29%, skønt det ikke havde nogen virkning på AUC.

Som forventet ud fra halveringstiden er der ingen tegn på ophobning af anagrelid i plasma. Desuden viser disse resultater ingen tegn på auto-induktion af anagrelid clearance.

Pædiatrisk population

Farmakokinetiske data fra fastende børn og unge (i alderen 7 - 14 år) med essentiel trombocytæmi viser, at dosis og legemsvægt-normaliseret eksponering, C_{max} og AUC, for anagrelid var lavere hos børn/unge i sammenligning med voksne. Der var desuden en tendens imod lavere eksponering for dets aktive metabolit. Disse observationer kan være en afspejling af mere effektiv metabolisk clearance hos yngre patienter.

Eldre patienter

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

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

I prækliniske studier blev der kun iagttaget virkninger ved doser, der anses for at overstige den maksimale humane eksponering i væsentlig grad. Disse virkninger vurderes derfor til at være af ringe klinisk relevans.

Toksicitet ved gentagne doser:

Efter gentagen indgivelse af anagrelid i doser på 1 mg/kg/dag eller derover forekom subendocardial blødning og fokal myocardial nekrose hos hunde.

Reproduktiv toksikologi:

Toksiske doser af anagrelid (60 mg/kg/dag og derover) til moderdyr hos rotter og kaniner blev sat i forbindelse med øget fosterresorption og fosterdødelighed.

Mutagent og carcinogent potentiale:

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

I et to-årigt studie af carcinogenitet 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 adenocarcinomer 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 Hjælpstoffer

Kapslens indhold

Povidon (E1201)
Vandfri lactose
Lactosemonohydrat
Mikrokrystallinsk cellulose (E460)
Crospovidon
Magnesiumstearat

Indkapsling

Gelatine
Titaniumdioxid (E171)

Trykfarve

Shellac
Kraftig ammoniakopløsning
Kaliumhydroxid (E525)
Sort jernoxid (E172)

6.2 Uforlideligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

4 år.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Flaske af high-density polyethylen (HDPE) med børnesikret lukning, der indeholder tørremiddel, og 100 kapsler.

6.6 Regler for bortskaffelse

Ingen særlige forholdsregler.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Shire Pharmaceutical Contracts Ltd
Hampshire International Business Park
Chineham
Basingstoke
Hampshire RG24 8EP
Storbritannien

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER

EU/1/04/295/001

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 16-11-2004

Dato for seneste fornyelse: 16-11-2009

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

01/2013

Yderligere information om Xagrid findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.