

## Anagrelide AOP

R F

AOP Orphan Pharmaceuticals

Kapsel, hård 0,5 mg

(Blåa hårda kapslar av storlek 4 med måtten  $14,3 \pm 0,3$  mm fyllda med ett vitt pulver)

Övriga cytostatiska/cytotoxiska medel

### Aktiv substans:

Anagrelid

### ATC-kod:

L01XX35

Läkemedel från AOP Orphan Pharmaceuticals omfattas av Läkemedelsförsäkringen.

**FASS-text:** *Denna text är avsedd för vårdpersonal.*

Texten är baserad på produktresumé: 2018-05-08.

## Indikationer

Anagrelide AOP är avsett för att minska förhöjda trombocytantal och tillhörande kliniska symtom hos högriskpatienter med essentiell trombocytemi.

En högriskpatient med essentiell trombocytemi definieras som en patient med minst en av följande egenskaper:

- Ålder  $\geq 60$  år
- Trombocytantal  $\geq 1\,000 \times 10^9/l$
- Ökning av antalet trombocyter  $\geq 300 \times 10^9/l$  inom 3 månader
- Allvarliga trombohemorragiska eller ischemiska symtom i anamnesen
- Vaskulära riskfaktorer

## Kontraindikationer

- Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt Innehåll.

- Kardiovaskulär sjukdom av grad 3 med en negativ nytta-riskbedömning eller av grad 4 (kriterier enligt South West Oncology Group).
- Gravt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance < 30 ml/min).
- Måttligt till gravt nedsatt leverfunktion.

## Dosering

### Dosering

Behandling med Anagrelide AOP ska inledas av läkare med erfarenhet av att hantera essentiell trombocytemi.

Dosen fastställs individuellt för varje patient och måste kontrolleras av läkaren.

Rekommenderad startdos av Anagrelide AOP är 0,5 till 1,0 mg per dag. Startdosen ska behållas i minst en vecka. Efter en vecka kan dosen titreras på individuell basis till den lägsta effektiva dosen som erfordras för att hålla trombocyttallet under  $600 \times 10^9/l$  erhålls. I idealfallet ligger antalet mellan  $150 \times 10^9/l$  och  $400 \times 10^9/l$ .

En ökning av dygnsdosen får inte överstiga 0,5 mg per vecka och den maximala engångsdosen ska inte överskrida 2,5 mg. Dosen får inte överstiga 5 mg per dag.

Om den totala dygnsdosen är högre än 0,5 mg per dag ska Anagrelide AOP ges BID (var 12:e timme) eller TID (var 8:e timme).

Effekten av behandling med Anagrelide AOP ska kontrolleras regelbundet (se avsnitt Varningar och försiktighet). I början av behandlingen ska antalet trombocyter mätas varje vecka tills individuellt optimalt behandlingssvar erhållits (normalisering av antalet trombocyter eller en sänkning till  $<600 \times 10^9/l$ ). Därefter ska trombocytantalet kontrolleras med regelbundna mellanrum enligt läkarens gottfinnande.

Vanligtvis observeras en sänkning av trombocyttallet inom 14 till 21 dagar efter att behandlingen har inletts. Hos de flesta patienter observeras och upprätthålls ett adekvat behandlingssvar med en dos på mellan 1 och 3 mg per dag.

Anagrelide AOP är avsett för kontinuerlig användning. Vid utsättning av Anagrelide AOP kommer trombocytantalet att öka inom 4 till 8 dagar och inom 10 till 14 dagar uppnås värden som uppmättes före behandlingsstart.

### Äldre

Åldersspecifika dosändringar är inte nödvändiga vid anagrelidbehandling av äldre patienter.

### Nedsatt njurfunktion

Det finns inga särskilda farmakokinetiska data för denna patientgrupp. De potentiella riskerna och den möjliga nyttan med anagrelidbehandling för patienter med nedsatt njurfunktion ska därför bedömas innan behandlingen inleds (se avsnitt Kontraindikationer, Varningar och försiktighet och Farmakodynamik). Behandling med anagrelid hos patienter med gravt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance <30 ml/min) är kontraindicerad (se avsnitt Kontraindikationer).

### Nedsatt leverfunktion

Det finns inga särskilda farmakokinetiska data för denna patientgrupp. Levermetabolism utgör dock den huvudsakliga elimineringsvägen och leverfunktionen kan därför förväntas påverka denna process. De potentiella riskerna och den möjliga nyttan med anagrelidbehandling för patienter med lätt nedsatt

leverfunktion måste beaktas innan behandlingen inleds (se avsnitt Kontraindikationer och Varningar och försiktighet). Behandling med anagrelid hos patienter med måttligt eller gravt nedsatt leverfunktion är kontraindicerad (se avsnitt Kontraindikationer).

### **Pediatrik population**

Säkerhet och effekt av anagrelid för barn upp till 18 år har inte fastställts. Tillgänglig information finns i avsnitt Farmakokinetik men ingen doseringsrekommendation kan fastställas.

### **Administreringsätt**

För oral användning. Anagrelide AOP kapslar måste sväljas hela med en liten mängd vätska.

## **Varningar och försiktighet**

### *Allmänt*

Anagrelid bör användas endast när den möjliga nyttan med behandlingen uppväger de möjliga riskerna.

Behandling erfordrar noggrann klinisk övervakning av patienten, vilket innefattar fullständigt blodstatus (räkning av hemoglobin, vita blodkroppar och trombocyter), bedömning av leverfunktion (ALAT och ASAT), njurfunktion (kreatinin och urea i serum) och elektrolyter (kalium, magnesium och kalcium).

### *Kardiovaskulära effekter*

Allvarliga kardiovaskulära biverkningar inklusive fall av torsade de pointes, kammartakykardi, kardiomyopati, hjärtförstoring och kronisk hjärtinsufficiens har rapporterats (se avsnitt Biverkningar).

Försiktighet bör iaktas när anagrelid används till patienter med kända riskfaktorer för förlängning av QT-intervallet, till exempel kongenitalt långt QT-syndrom, en känd anamnes med förvärvat QTc-förlängning, läkemedel som kan förlänga QTc-intervallet och hypokalemi.

Noggrann övervakning avseende en effekt på QTc-intervallet är tillrådligt.

Försiktighet bör även iaktas i populationer som kan ha en högre maximal plasmakoncentration (C<sub>max</sub>) av anagrelid eller dess aktiva metabolit, 3-hydroxi-anagrelid, till exempel vid nedsatt leverfunktion eller användning med CYP1A2-hämmare (se avsnitt Interaktioner).

En kardiovaskulär undersökning före behandlingens start, inklusive ett baslinje-EKG och ekokardiografi rekommenderas för alla patienter innan behandlingen med anagrelid inleds. Under behandling bör alla patienter övervakas regelbundet med avseende på tecken på kardiovaskulära effekter som kan kräva ytterligare kardiovaskulär undersökning och utredning. Hypokalemi eller hypomagnesemi måste korrigeras före administrering av anagrelid och ska kontrolleras regelbundet under behandling.

Anagrelid hämmar cykliskt AMP-PDE III och p.g.a. dess positivt inotropa och kronotropa effekter ska anagrelid användas med försiktighet till patienter i alla åldersgrupper med känd eller misstänkt hjärtsjukdom. Dessutom har allvarliga kardiovaskulära biverkningar uppkommit hos patienter utan misstänkt hjärtsjukdom och med normala resultat vid undersökningar av hjärta och kärl före behandling.

Hjärtklappning och huvudvärk observerades ofta främst i början av behandlingen (se avsnitt Biverkningar). Dessa biverkningar kan minskas genom att höja dosen långsamt med en startdos på 0,5 till 1,0 mg per dag och försvinner normalt inom några veckor.

### *Pulmonell hypertension*

Fall av pulmonell hypertension har rapporterats hos patienter som behandlats med anagrelid. Patienter ska utvärderas för tecken och symtom på underliggande hjärtlungsjukdom före insättande av och under behandling med anagrelid.

*Nedsatt leverfunktion (se avsnitt Dosering och Kontraindikationer)*

Hos patienter med nedsatt leverfunktion är frekventa leverfunktionsprover nödvändiga, särskilt i början av behandlingen.

*Nedsatt njurfunktion (se avsnitt Dosering och Kontraindikationer)*

Hos patienter med nedsatt njurfunktion är frekventa njurfunktionsprover nödvändiga, särskilt i början av behandlingen.

*Anagrelide AOP innehåller laktos*

Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption.

## Interaktioner

Endast begränsade farmakokinetiska och/eller farmakodynamiska studier har utförts för att undersöka möjliga interaktioner mellan anagrelid och andra läkemedel.

Följande läkemedel användes samtidigt med anagrelid: acetylsalicylsyra, acetaminofen, betablockerare, ACE-hämmare, klopidogrel, kumarin, folsyra, amlopidin, karbamazepin, hydroklortiazid, indapamid, furosemid, järn, isosorbidmononitrat, levotyroxin-Na, simvastatin, tiklopidin, ranitidin, hydroxiurea, allopurinol och digoxin.

Med undantag för acetylsalicylsyra (ökad blödningsrisk) observerades inga signifikanta interaktioner.

*Effekter av andra aktiva substanser på anagrelid*

- Anagrelid metaboliseras främst av CYP1A2. CYP1A2 hämmas av flera läkemedel, däribland fluvoxamin, enoxacin och omeprazol och sådana läkemedel skulle i teorin ha en negativ påverkan på clearance för anagrelid.
- Interaktionsstudier in vivo på människa har visat att digoxin och warfarin inte påverkar anagrelids farmakokinetiska egenskaper.
- Försiktighet ska iaktas när anagrelid används till patienter som samtidigt använder läkemedel som kan ge förlängt QTc-intervall och hypokalemi.

*Effekter av anagrelid på andra aktiva substanser*

- Anagrelid uppvisar en något begränsad hämmande verkan gentemot CYP1A2 vilket kan visa utgöra en möjlighet till interaktion med andra samadministrerade läkemedel med samma clearance-mekanism, t.ex. teofyllin.
- Anagrelid hämmar PDE III. Effekterna av läkemedel med likartade egenskaper, såsom inotroperna milrinon, enoximon, amrinon, olprinon och cilostazol kan förstärkas av anagrelid.
- Interaktionsstudier in vitro på humant helblod har visat att de aggregationshämmande effekterna av acetylsalicylsyra gav en additiv, men inte synergistisk ökning i närvaro av anagrelid. Vid de doser som rekommenderas för användning i behandlingen av essentiell trombocytomi, kan anagrelid förstärka effekterna av andra läkemedel som hämmar eller modifierar trombocytfunktionen, t.ex. acetylsalicylsyra. Vid samtidig administrering av anagrelid i upprepad dos och acetylsalicylsyra kan

de trombocyttaggregationshämmande effekterna för varje läkemedel jämfört med administrering av enbart acetylsalicylsyra. Hos vissa ET-patienter som samtidigt behandlades med acetylsalicylsyra och anagrelid inträffade större hemorragi. De potentiella riskerna med samtidig användning av anagrelid och acetylsalicylsyra ska därför bedömas innan behandling inleds, särskilt för patienter med en högriskprofil för blödning.

- Anagrelid kan orsaka tarmstörningar hos vissa patienter och försämra absorptionen av hormonella orala preventivmedel.

#### *Födointeraktioner*

Födointag fördröjer absorptionen av anagrelid men förändrar inte signifikant den systemiska exponeringen. Effekterna av föda på biotillgängligheten anses inte vara kliniskt relevanta för användningen av anagrelid. Grapefruktjuice har visat sig hämma CYP1A2 och kan därför även reducera clearance för anagrelid.

## **Graviditet**

Kategori B:3.

### **Graviditet**

Det saknas adekvata data från användningen av anagrelid i gravida kvinnor. Djurstudier har visat reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt Prekliniska uppgifter). Risken för människa är okänd och användning av anagrelid rekommenderas därför inte under graviditet. Om anagrelid används under graviditet, eller om en patient blir gravid medan hon använder läkemedlet, måste hon informeras om de potentiella riskerna för fostret.

### **Fertila kvinnor**

Fertila kvinnor skall använda effektivt preventivmedel under behandling med anagrelid.

## **Amning**

Grupp IVa.

Det är okänt om anagrelid/metaboliter utsöndras i bröstmjolk. Tillgängliga djurdata har visat att anagrelid/metaboliter utsöndras i mjölk. En risk för det nyfödda barnet/spädbarnet kan inte uteslutas. Amning ska avbrytas under behandling med anagrelid.

## **Fertilitet**

Inga humandata om effekten av anagrelid på fertilitet finns tillgängliga. Hos hanråttor sågs ingen effekt på fertilitet eller reproduktionsförmåga med anagrelid. Hos honråttor störde anagrelid implantationen vid användning av doser som översteg det terapeutiska intervallet (se avsnitt Prekliniska uppgifter).

## **Trafik**

Inga studier avseende effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner har utförts. Vid klinisk utveckling var rapporter om yrsel vanliga. Patienter ska uppmanas att inte köra eller använda maskiner medan de tar Anagrelide AOP om de upplever yrsel.

## **Biverkningar**

De vanligaste biverkningarna av anagrelid, vilka mestadels var lindriga och avtog under behandlingens gång, var: huvudvärk, hjärtklappning, ödem, illamående och diarré. Dessa biverkningar kan förväntas mot bakgrund av anagrelids farmakologi (hämning av fosfodiesteras III; se avsnitt Farmakodynamik). Genom att höja dosen långsamt med en startdos på 0,5 till 1,0 mg per dag kan dessa effekter minskas.

Följande biverkningar klassificeras enligt organsystem och enligt frekvens:

Mycket vanliga ( $\geq 1/10$ )

Vanliga ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ )

Mindre vanliga ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ )

Sällsynta ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ )

Mycket sällsynta ( $< 1/10\ 000$ )

Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)

|  |   |
|--|---|
| <i>Blod och lymfsystemet</i>                   |   |
| Vanliga:                                       | anemi, ekkymos  |
| Mindre vanliga:                                | trombocytopeni, blödning, hematom   |
| <i>Metabolism och nutrition</i>                |   |
| Vanliga:                                       | ödem  |
| Mindre vanliga:                                | viktökning  |
| <i>Centrala och perifera nervsystemet</i>      |   |
| Mycket vanliga:                                | huvudvärk   |
| Vanliga:                                       | yrsel, parestesi, insomni   |
| Mindre vanliga:                                | depression, nervositet, muntorrhet, migrän  |
| <i>Ögon</i>                                    |   |
| Mindre vanliga:                                | synstörningar, konjunktivit   |
| <i>Öron och balansorgan</i>                    |   |
| Mindre vanliga:                                | tinnitus  |
| <i>Hjärtat</i>                                 |   |
| Vanliga:                                       | hjärtklappning, takykardi, hypertension   |
| Mindre vanliga:                                | hjärtinsufficiens, kronisk hjärtsvikt, arytmi, supraventrikulär takykardi, kammartakykardi, synkope |
| Sällsynta:                                     | förmaksflimmer, angina pectoris, hjärtinfarkt, ortostatisk hypotension                              |
| Ingen känd frekvens:                           | torsade de pointes  |
| <i>Andningsvägar, bröstorg och mediastinum</i> |   |
| Vanliga:                                       | näsblödning   |
| Mindre vanliga:                                | pulmonell hypertension, dyspné, luftvägsinfektion   |
| Sällsynta:                                     | pleurautgjutning, pneumoni, astma   |
| Ingen känd frekvens:                           | lungfibros  |
| <i>Magtarmkanalen</i>                          |   |
| Vanliga:                                       | illamående, diarré, dyspepsi  |
| Mindre vanliga:                                | kräkningar, flatulens, förstoppning, buksmärta  |

|  |   |
|--|---|
| Sällsynta:   | gastrit, aptitlöshet                              |
| <i>Hud och subkutan vävnad</i>                                     |   |
| Vanliga:   | eksem   |
| Mindre vanliga:  | alopeci, pruritus                                 |
| Sällsynta:   | hudutslag   |
| <i>Muskuloskeletala systemet och bindväv</i>                       |   |
| Vanliga:   | ryggvärk  |
| Mindre vanliga:  | myalgi, artralgi                                  |
| <i>Njurar och urinvägar</i>  |   |
| Mindre vanliga:  | njurinsufficiens, urinvägsinfektion               |
| Sällsynta:   | nocturi   |
| Ingen känd frekvens:   | tubulointerstiell nefrit                          |
| <i>Lever och gallvägar</i>   |   |
| Sällsynta:   | förhöjda leverenzymvärden                         |
| <i>Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället</i> |   |
| Vanliga:   | trötthet  |
| Mindre vanliga:  | smärta, svaghet                                   |
| Sällsynta:   | influenسالiknande symtoms, frossa, sjukdomskänsla |

Följande biverkningar av anagrelid rapporteras i litteraturen:

Pancytopeni, vätskeretention, viktminskning, förvirring, amnesi, somnolens, koordinationsrubbnig, dysartri, diplopi, hjärtförstoring, kardiomyopati, hjärtsäcksutgjutning, kärlutvidgning, pleurautgjutning, pulmonell hypertension, lunginfiltrat, allergisk alveolit, anorexi, pankreatit, gastrointestinal blödning, gastrointestinal sjukdom, kolit, blödande tandkött, torr hud, förhöjt kreatinin i serum, bröstsmärta, feber, asteni, impotens.

#### *Rapportering av misstänkta biverkningar*

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till Läkemedelsverket, [www.lakemedelsverket.se](http://www.lakemedelsverket.se). Postadress

Läkemedelsverket  
Box 26  
751 03 Uppsala

## Överdoserig

I doser som överstiger doseringsrekommendationer orsakar anagrelid blodtrycksfall, vilket kan orsaka såväl hypotoni som takykardi. En engångsdos på 5 mg anagrelid kan leda till blodtrycksfall vanligtvis åtföljt av yrsel.

Ett fåtal fall om överdosering har rapporterats med anagrelid. Rapporterade symtom omfattar sinustakykardi och kräkning. Symtom förbättrades med konservativ behandling.

Någon specifik antidot mot anagrelid har inte identifierats. I fall av överdosering krävs noggrann klinisk övervakning av patienten. I detta ingår kontroll av trombocyttallet beträffande trombocytopeni. Vid behov ska dosen sänkas eller behandlingen avbrytas tills antalet trombocyter återgår normala värden.

## Farmakodynamik

### Verkningsmekanism

Anagrelid orsakar en dosberoende och selektiv ökning av antalet trombocyter hos människa; den specifika verkningsmekanismen är ännu ej helt klarlagd.

Anagrelid är en kraftig hämmare av cykliskt AMP-fosfodiesteras III.

*In vitro*-studier av human megakaryocytopoes har visat att den hämmande verkan på trombocytbildningen orsakas av att mognaden av megakaryocyter fördröjs och av att deras storlek och ploidi reduceras. Benmärgsbiopsier från behandlade patienter har givit belägg för liknande effekter *in vivo*.

### Farmakodynamisk effekt

#### Effekter på hjärtfrekvens och QTc-intervall

Effekten av två dosnivåer av anagrelid (engångsdoser om 0,5 mg och 2,5 mg) på hjärtfrekvensen och QTc-intervall utvärderades i en dubbelblind, randomiserad crossover-studie med placebo och aktiv kontroll av friska vuxna män och kvinnor.

En dosrelaterad ökning av hjärtfrekvensen sågs under de första 12 timmarna, där den maximala ökningen skedde runt tiden för maximala koncentrationer. Den maximala ändringen av genomsnittlig hjärtfrekvens uppkom 2 timmar efter administrering och var +7,8 slag per minut (beats per minute, bpm) för 0,5 mg och +29,1 bpm för 2,5 mg.

En övergående ökning av medel-QTc sågs för båda doserna under perioder med ökande hjärtfrekvens och den maximala ändringen i medel-QTcF (Fridericia-korrigerad) var +5,0 msec som uppkom efter 2 timmar för 0,5 mg och +10,0 msec för 2,5 mg.

Vid terapeutiska doser orsakar anagrelid inga signifikanta ändringar i parametrar för vita blodkroppar och koagulation men kan orsaka smärre förändringar för röda blodkroppar.

Vid höga, icke-terapeutiska doser hämmar anagrelid c-AMP-fosfodiesteraser samt ADP- och kollageninducerad trombocyttaggregation.

## Farmakokinetik

### Absorption

Efter oral administrering till människa absorberas cirka 75 % av anagrelid i magtarmkanalen. Hos friska frivilliga var tid till maximal plasmakoncentration ( $T_{max}$ ) cirka 1,38 timmar; eliminerings tiden var också cirka 1,38 timmar.

I en farmakokinetisk studie uppvisade Anagrelide AOP ett fördröjt  $T_{max}$  samt ett reducerat  $C_{max}$  och AUC jämfört med andra läkemedel innehållande anagrelid. Det fördröjda upptaget av den aktiva substansen i Anagrelide AOP - trots samma aktivitet - kan vara orsaken till de olika biverkningsprofilerna.



Absorption av anagrelid i magtarmkanalen fördröjs av samtidigt intag. Den maximala plasmakoncentrationen kan fördröjas med upp till 2 timmar. Detta faktum har ingen signifikant effekt på biotillgänglighet eller klinisk aktivitet.

### **Distribution**

Anagrelid har en hög distributionsvolym (12 l/kg). Både distributionen till olika kompartment och proteinbindningsgraden är okända.

### **Metabolism**

Anagrelid metaboliseras i omfattande grad, främst av CYP1A2 i levern och bildar då 3- hydroxianagrelid vilket i sin tur metaboliseras till 2-amino-5,6-diklor-3,4-dihydrokinazolin. 3- hydroxianagrelid liksom anagrelid påverkar megakaryopoes och uppvisar en ännu starkare effekt vad gäller fosfodiesteras III-hämning.

### **Eliminering**

Efter administrering av C<sup>14</sup>-märkt anagrelid utsöndras 75 % av radioaktivitet inom 6 dagar via urinen, 10 % via avföringen.

På grund av den korta halveringstiden bör långtidsanvändning inte ge upphov till ansamling av anagrelid. Detta antagande får stöd av kliniska data: vid utsättning av behandling återhämtar sig trombocytantalet till nivåer konstaterade före behandling inom 4 till 8 dagar.

### **Äldre**

Farmakokinetiska data från patienter med myeloproliferativ sjukdom behandlade med anagrelid i 4 veckor analyserades. Plasmakoncentrationer var jämförbara hos patienter < 65 år (n = 16) och ≥ 65 år (n = 18).

### **Pediatrik population**

Farmakokinetiska data från fastande barn och ungdomar (i åldern 7-16 år) med essentiell trombocytemi indikerar att dosnormaliserad exponering, C<sub>max</sub> och AUC för anagrelid var högre hos barn/ungdomar jämfört med hos vuxna. Dessutom sågs en trend till högre dosnormaliserad exponering för den aktiva metaboliten.

## **Prekliniska uppgifter**

### **Allmäntoxicitet**

Efter upprepad oral administrering av anagrelid hos hundar observerades subendokardiell blödning och fokal myokardnekros vid 1 mg/kg/dag (12 till 16 gånger den maximala terapeutiska dosen) eller högre hos hanar och tikar, där hanar var känsligare. Nivån för ingen observerad effekt (NOEL, no observed effect level) för hanhundar (0,3 mg/kg/dag) motsvarar 0,1, 0,1 och 1,6 gånger AUC hos människa för anagrelid vid 2 mg/dag och metaboliterna BCH24426 respektive RL603.

### **Reproduktiv toxicologi**

#### *Fertilitet*

Hos hanråttor fann man att orala doser upp till 240 mg/kg/dag (>1 000 gånger en dos på 2 mg/dag, baserat på kroppsytta) inte hade någon effekt på fertilitet och reproduktionsförmåga. Hos honråttor observerades öknings av pre- och postimplantationsförluster och en minskning av det genomsnittliga antalet levande embryon vid 30 mg/kg/dag. NOEL (10 mg/kg/dag) för denna effekt var 143, 12 och 11 gånger högre än AUC hos människor som administrerats anagrelid i dosen 2 mg/dag och metaboliterna BCH24426 respektive RL603.

#### *Studier av embryofetal utveckling*

Maternellt toxiska doser av anagrelid till råttor och kaniner förknippades med ökad fosterresorption och fosterdödighet.

I en studie av pre- och postnatal utveckling hos honråttor gav anagrelid i orala doser på  $\geq 10$  mg/kg en okomplicerad ökning av dräktighetstiden. AUC för anagrelid och metaboliterna BCH24426 och RL603 vid NOEL-dosen (3 mg/kg/dag) var 14, 2 och 2 gånger högre än AUC hos människor som administrerats en oral dos av anagrelid på 2 mg/dag.

Anagrelid  $\geq 60$  mg/kg förlängde förlossningstiden och mortaliteten hos moder respektive foster. AUC för anagrelid och metaboliterna BCH24426 och RL603 vid NOEL-dosen (30 mg/kg/dag) var 425, 31 respektive 13 gånger högre än AUC hos människor som administrerats en oral dos av anagrelid på 2 mg/dag.

### **Mutagen och karcinogen potential**

Studier av anagrelids genotoxiska potential identifierade inte några mutagena eller klastogena effekter.

I en tvåårig undersökning av karcinogen effekt på råttor iaktogs icke-neoplastiska och neoplastiska förekomster som kunde relateras eller orsaksbeläggas till en överdriven farmakologisk effekt. Bland dessa ökade förekomsten av adrenal feokromocytom relativt till kontrollgruppen hos hanar vid alla dosnivåer ( $\geq 3$  mg/kg/dag) och hos honor som fått 10 mg/kg/dag och mer. Den lägsta dosen för hanar (3 mg/kg/dag) motsvarar 37 gånger human AUC-exponeringen efter en dos på 1 mg två gånger dagligen. Adenokarcinom i livmodern, av epigenetiskt ursprung, kunde relateras till en enzyminduktion av CYP1-familjen. De observerades hos honor som fick 30 mg/kg/dag, motsvarande 572 gånger den mänskliga AUC-exponeringen efter en dos på 1 mg två gånger dagligen.

## **Innehåll**

### **Kvalitativ och kvantitativ sammansättning**

Varje kapsel innehåller anagrelidhydrokloridmonohydrat motsvarande 0,5 mg anagrelid.

### **Hjälpämne med känd effekt**

Varje kapsel innehåller 94 mg laktosmonohydrat.

### **Förteckning över hjälpämnena**

#### *Kapselns innehåll*

Laktosmonohydrat, povidon K30, kros-povidon typ A, mikrokristallin cellulosa (E460), magnesiumstearat (E470b)

#### *Kapselns hölje*

Titandioxid (E171), indigokarmin, E132, gelatin, vatten

## **Blandbarhet**

Ej relevant.

## **Hållbarhet, förvaring och hantering**

### **Hållbarhet**

3 år.

Detta läkemedel ska användas inom 100 dagar efter första öppnande.

### **Särskilda förvaringsanvisningar**

Förvaras vid högst 30 °C.

Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

#### **Särskilda anvisningar för destruktion**

Inga särskilda anvisningar.

### **Förpackningsinformation**

*Kapsel, hård 0,5 mg* Blåa hårda kapslar av storlek 4 med måtten  $14,3 \pm 0,3$  mm fyllda med ett vitt pulver  
100 kapsel/kapslar burk, 2432:03, F