

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

GRAFTA 0,5 mg sert kapsül

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Her bir kapsül 0,5 mg anagrelide eşdeğer 0,57 mg anagrelid hidroklorür içerir.

Yardımcı madde(ler):

Laktoz anhidrat (inek sütü kaynaklı)	20,53 mg
Laktoz monohidrat (inek sütü kaynaklı)	50,90 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORMU

Sert kapsül

Opak beyaz renkli kapsül içerisinde, beyaz renkli toz.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

GRAFTA, 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, GRAFTA, miyeloproliferatif hastalıklar (miyelofibrosiz, polisitemia vera, kronik miyeloid lösemi, trombositomozla giden atipik miyeloproliferatif/ miyelodisplastik sendromu) seyrinde gelişen trombositoz tedavisinde, yukarıdaki koşullarda hidroksiüre ile yanıt elde edilemezse kullanılabilir.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

GRAFTA tedavisi, esansiyel trombositemili hastaların tedavisinde deneyimli hekimler tarafından yapılmalıdır.

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

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 uygulanmalıdır. 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 aşmamalı ve önerilen maksimum tek doz 2,5 mg'ı geçmemelidir (Bkz. Bölüm 4.9). Klinik geliştirmede, 10 mg/gün doz kullanılmıştır.

Anagrelid tedavisinin etkisi düzenli olarak kontrol edilmelidir (Bkz. Bölüm 4.4).

Eğer başlangıç dozu >1mg/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 mg/gün yitilikte görülür (klinik etkilerle ilgili daha ayrıntılı bilgi için Bkz. Bölüm 5.1).

Uygulama şekli:

GRAFTA oral kullanım içindir. Kapsüller bütün halde yutulmalıdır. Kapsül açılmamalı içeriği bir sıvı içerisinde seyreltilmemelidir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği

Böbrek yetmezliği olan hastalar için sınırlı farmakokinetik veri bulunmaktadır. Bu nedenle böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda anagrelid tedavisinin potansiyel riskleri ve yararları tedaviye başlamadan önce değerlendirilmelidir (Bkz. Bölüm 4.3).

Karaciğer yetmezliği

Karaciğer yetmezliği olan hastalar için sınırlı farmakokinetik veri bulunmaktadır. Ancak, hepatik metabolizma anagrelid klirensinin temel yolağını temsil eder ve bu nedenle karaciğer fonksiyonunun bu süreci etkilemesi beklenir. Bu yüzden orta ya da ciddi düzeyde karaciğer yetmezliği bulunan hastaların anagrelid tedavisi almaması önerilmektedir. Hafif karaciğer yetmezliği olan hastalarda anagrelid tedavisinin potansiyel riskleri ve faydaları, tedaviye başlamadan önce değerlendirilmelidir (Bkz. Bölüm 4.3 ve 4.4).

Pediyatrik popülasyon

Anagrelidin çocuklarda kullanımında etkinliği ve güvenilirliği değerlendirilmemiştir. Çocuklar ve adölesanlarda deneyim oldukça kısıtlıdır; anagrelid bu hasta grubunda dikkatle kullanılmalıdır. Spesifik pediyatrik kılavuzların yokluğunda, DSÖ yetişkinlerde Esansiyel Trombositemili (ET) için tanı kriterlerinin, pediyatrik popülasyon ile ilişkili 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), kalıtsal ya da sekonder trombozitozu ayırt edebilmek için bir çaba gösterilmelidir.

Genellikle yüksek riskli pediyatrik hastalarda, sitoredüktif tedavi düşünülmektedir.

Anagrelid tedavisi yalnızca, tromboz hastalarında 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, hastanın bireysel durumuna göre tedavi eden doktor tarafından belirlenir.

Yaklaşık 3 ay sonrasında anlamlı tedavi yanıtı alınamayan pediatrik hastalarda tedavinin sonlandırılması düşünülmelidir.

Güncel veriler, bölüm 4.4, 4.8, 5.1 ve 5.2'de bulunmaktadır ancak pozoloji üzerine bir öneri yapılamamaktadır

Geriyatrik popülasyon

ET hastası yaşlı ve genç nüfus arasında gözlenen farmakokinetik farklılıklar (Bkz. Bölüm 5.2), hastaya göre bireysel 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 üzerindedir ve bu hastalarda yaşa özel 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

- Daha önce anagrelide ya da 6.1 bölümünde listelenen diğer yardımcı maddelere karşı aşırı duyarlılığı olan hastalarda,
- Orta ya da ciddi düzeyde böbrek yetmezliği olan (kreatin klirensi <50 ml/dk) hastalarda,
- Orta ya da ciddi karaciğer yetmezliği olan 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 yetmezliği olan hastalarda potansiyel riskler ve faydalar değerlendirilmelidir (Bkz. Bölüm 4.2 ve 4.3).

Takip

Tedavi; tam kan sayımı (hemoglobin, lökosit 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, kardiyomegali 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 (C_{maks}) 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 gözlemek 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 maligniteye 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 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

GRAFTA laktoz içerir. 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 tıbbi ürünler arasındaki olası etkileşimleri araştıran kısıtlı sayıda farmakokinetik ve/veya farmakodinamik çalışmalar mevcuttur.

Diğer etkin maddelerin anagrelid üzerindeki etkileri:

- İnsanlarda yürütülen *in-vivo* çalışmalar, digoksin ve varfarinin, 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 klirensini olumsuz yönde etkiler.

CYP1A2 indükleyiciler

- Omeprazol gibi CYP1A2 indükleyicileri, anagrelid maruziyetini düşürebilir (Bkz. Bölüm 5.2). 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 klirens 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 çalışması, 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)

GRAFTA 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 GRAFTA 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, anne sütüne geçip geçmediği bilinmemektedir. Hayvanlardan elde edilen mevcut veri, anagrelid/metabolitlerinin süte geçtiğini göstermektedir. Yenidoğan/infant için risk göz ardı edilemez. Anagrelid ile tedavi sırasında emzirme bırakılmalıdır.

Üreme yeteneği/Fertilite

Anagrelidin insandaki fertilite üzerindeki etkisine dair veriler mevcut değildir. Erkek sıçanlarda anagrelid ile fertilite üzerine veya üreme performansı üzerine etki olmamıştır. Dişi sıçanlarda terapötik aralığın eksez dozlarının kullanılması sonucunda anagrelid, döllenmiş yumurtanın implantasyonunu engellemiştir (Bkz. Bölüm 5.3).

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Klinik geliştirme sırasında, yaygın olarak baş dönmesi bildirilmiştir.

GRAFTA kullanımı sırasında baş dönmesi ile karşılaşanlara araç ve makine kullanmamaları önerilir.

4.8 İstenmeyen etkiler

Güvenlik profili özeti

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

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

Anagrelid alımında raporlanan en temel advers reaksiyonlar: yaklaşık %14 kişide baş ağrısı, yaklaşık %9'da çarpıntı, yaklaşık %6'da mide bulantısı ve sıvı tutulumu birlikte, %5'te de 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 reaksiyonlar tablosu

Klinik çalışmalardan, güvenlik çalışmalarından ve raporlardan ortaya çıkan advers reaksiyonlar



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 reaksiyon görülme sıklığı				
	Çok yaygın	Yaygın	Yaygın olmayan	Seyrek	Bilinmiyor
Kan ve lenf sistemi hastalıkları		Anemi	Pansitopeni Trombositopeni Ekimoz Hemoraji		
Metabolizma ve beslenme hastalıkları		Sıvı tutulumu	Kilo kaybı Ödem	Kilo artışı	
Sinir sistemi hastalıkları	Baş ağrısı	Baş dönmesi	Depresyon Amnezi Konfüzyon Insomnia Parestezi Hipoestezi Sinirlilik Ağız kuruluğu	Migren Dizartri Somnolans Koordinasyon bozukluğu	
Göz hastalıkları				Diplopi Görme bozukluğu	
Kulak ve iç kulak hastalıkları				Kulak çınlaması	
Kardiyak hastalıklar		Taşikardi Çarpıntı	Ventriküler taşikardi Konjestif kalp yetmezliği Atrial fibrilasyon Supraventriküler taşikardi Aritmi Hipertansiyon Senkop	Miyokard enfarktüsü Kardiyomiyopati Kardiyomegali Perikard efüzyonu Anjina pektoris Postural hipotansiyon Vazodilatasyon Prinzmetal anjina	Torsade de pointes
Solunum, göğüs ve mediastinal			Pnömoni Plevral efüzyon Dispne	Pulmoner infiltratlar	Pnömonit ve alerjik alveolit dahil



hastalıklar			Epitaksis Pulmoner hipertansiyon		interstisyel akciğer hastalığı
Gastrointestinal hastalıklar		DiyareK usma Abdominal ağrı Bulantı Flatulans	Gastrointestinal hemoraji Pankreatit Anoreksi Dispepsi Konstipasyon Gastrointestinal rahatsızlık	Kolit Gastrit Dişeti kanaması	
Hepato-biliyer hastalıklar			Hepatik enzimlerde artış		Hepatit
Deri ve deri altı doku hastalıkları		Döküntü	Alopesi Kaşıntı Deride diskolorasyon	Deride kuruluk	
Kas iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları			Artralji Miyalji Sırt ağrısı		
Böbrek ve idrar yolu hastalıkları			İmpotans	Böbrek yetmezliği Nokturi	Tubulointerstisyel nefrit
Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar		Yorgunluk	Göğüs ağrısı Ateş Üşüme Halsizlik Fiziksel zayıflık	Grip benzeri semptomlar Ağrı Asteni	
Araştırmalar				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, güvenilir 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 bildirmeleri gerekmektedir. (www.titck.gov.tr; eposta: 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 giderilmiştir.

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

In vitro, insan megakaryositopoiez çalışmaları, insanda trombosit oluşumu üzerindeki inhibitör etkinliğinin, megakaryositlerin olgunlaşmasını geciktirmesi, boyutlarını ve ploidi küçülmesi şeklinde 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 güvenlik

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 ≥ 50 azalma ve en az 4 hafta boyunca bu azalmanın korunması 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, çift kör, randomize, plasebo ve aktif kontrollü çapraz bir çalışmada anagrelidin 0,5 mg ve 2,5 mg doz düzeylerinin kalp atım hızı ve QTc aralığına 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, QTcF'de 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 adölesanda (hastalar arasında anagrelid tedavisi görmemiş veya 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, adölesanlarda 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 adölesan) sağlanan düzeyde tutulabilmiştir. Daha öncesinde, açık etiketli çalışmalarda, 3 ay ve 6,5 yıllık tedavide 7 çocuk ve 9 adölesanda 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 C_{maks} değerini %14 düşürürken, EAA değerini %20 artırmaktadır. Gıda aynı zamanda aktif metabolit 3-



hidroksi anagrelide ait C_{maks} 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.

Bir CYP1A2 indükleyicisi olan omeprazolün anagrelidin farmakokinetiği üzerindeki etkisi, 20 sağlıklı gönüllüde çoklu dozu takiben günde 40 mg doz ile araştırılmıştır. Sonuçlar omeprazol varlığının, anagrelidin $EAA_{(0-\infty)}$, $EAA_{(0-t)}$ ve C_{maks} değerlerini sırasıyla %27, %26 ve %36 azalttığını ve anagrelidin metaboliti olan 3-hidroksi anagrelide karşılık olan değerleri sırasıyla %13, %14 ve %18 düşürdüğünü göstermektedir.

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 popülasyon:

Esansiyel trombositopenisi olan çocuk ve adolesanlarla (yaş aralığı: 7-16) açlık koşullarında elde edilen farmakokinetik veriler, anagrelidin C_{maks} 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 C_{maks} 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.



Klinik öncesi güvenlilik verileri

Tekrarlanan doz toksisitesi

Anagrelidin 1 mg/kg/gün ya da daha yüksek dozlarda tekrarlanan uygulamasının ardından, erkek ve dişi (erkeklerde daha hassas şekillerde) köpeklerde subendokardiyal hemoraji ve fokal miyokardiyal nekroz oluşmuştur. Erkek köpekler için etki gözlenmeyen seviye (NOEL) (0.3 mg/kg/gün); insanlarda 2 mg/gün anagrelid, metabolitler BCH24426 ve RL603 için EAA'nın sırasıyla 0.1, ve 0.1 ve 1.6 katına karşılık gelir.

Reproduktif toksisite

Fertilite

Erkek sıçanlarda 240 mg/kg/gün'e (vücut yüzey alanına göre 2 mg/gün dozunun >1000 katı) kadar oral dozlarda anagrelidin fertilite ve reproduktif performans üzerinde bir etkisi olmadığı görülmüştür. Dişi sıçanlarda 30 mg/kg/gün dozda implantasyon öncesi ve sonrası kayıplarda artış ve ortalama canlı embriyo sayısında düşüş gözlenmiştir. Bu etkinin NOEL değeri (10 mg/kg/gün); insanlarda 2 mg/gün anagrelid, metabolitler BCH24426 ve RL603 için EAA'nın sırasıyla 143, 12 ve 11 katına karşılık gelir.

Embriyofetal gelişim çalışmaları

Anagrelidin maternal toksik dozları sıçanlarda ve tavşanlarda artmış embriyo rezorpsiyon ve fetal mortalite ile ilişkilendirilmiştir.

Pre- ve post-natal gelişim çalışmasında dişi sıçanlarda ≥ 10 mg/kg oral dozda anagrelid, advers olmayan bir gebelik süresinde uzamaya neden olmuştur. NOEL dozunda (3 mg/kg/gün) anagrelid, metabolitler BCH24426 ve RL603 için EAA; insanlarda 2 mg/gün oral doz anagrelid uygulamasının EAA'sına karşılık sırasıyla 14, 2 ve 2 katına denk gelir.

≥ 60 mg/kg dozda anagrelid hayvanda doğum zamanını ve fetüste mortaliteyi arttırmıştır. NOEL dozunda (30 mg/kg/gün), anagrelid, metabolitler BCH24426 ve RL603 için EAA; insanlarda 2 mg/gün oral doz anagrelid uygulamasının EAA'sına karşılık sırasıyla 425, 31 ve 13 katına denk gelir.

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



gözlendi.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLERİ

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Mikrokristalin selüloz
Polivinilpolipirrolidon
Laktoz anhidrat (inek sütü kaynaklı)
Laktoz monohidrat (inek sütü kaynaklı)
Polivinilpirrolidon
Magnezyum Stearat

Sert jelatin kapsül içeriği:

Jelatin (sığır kaynaklı)
Titanyum dioksit

6.2 Geçimsizlikler

Bilinen herhangi bir geçimsizliği bulunmamaktadır.

6.3 Raf ömrü

24 aydır.

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

100 adet sert kapsül içeren yüksek yoğunluklu polietilen (HDPE) şişelerde kullanma talimatı ile birlikte karton kutuda sunulur.

6.6 Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller “Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği” ve “Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği”ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

İlko İlaç San. ve Tic. A.Ş.
Veysel Karani Mah. Çolakoğlu Sok.,
No:10, 34885, Sancaktepe/İstanbul
Tel: 0216 564 80 00
Faks: 0216 564 80 99

8. RUHSAT NUMARASI

2023/87



9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 19.03.2023

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ün YENİLENME TARİHİ

-

