

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Thromboreductin 0,5 mg capsule

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare capsulă conține 0,5 mg anagrelidă bază sub formă de clorhidrat de anagrelidă monohidrat.

Excipient cu efect cunoscut

Fiecare capsulă conține 94 mg lactoză monohidrat.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Capsulă

Capsulă albastră de mărime 4 cu dimensiuni $14,3 \pm 0,3$ mm umplută cu o pulbere albă.

4. DATE CLINICE**4.1 Indicații terapeutice**

Thromboreductin este indicat pentru reducerea numărului crescut de trombocite și a simptomelor clinice asociate la pacienții cu trombocitemie esențială cu risc crescut.

Un pacient cu trombocitemie esențială cu risc crescut este definit de una sau mai multe dintre următoarele caracteristici:

- vârsta ≥ 60 de ani;
- numărul trombocitelor $\geq 1000 \times 10^9/l$
- creșterea numărului de trombocite $\geq 300 \times 10^9/l$ în decurs de 3 luni;
- simptome trombohemoragice sau ischemice severe în anamneză;
- factori de risc vascular.

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Tratamentul cu Thromboreductin trebuie inițiat de medici cu experiență în tratarea pacienților cu trombocitemie esențială.

Doza de Thromboreductin trebuie individualizată pentru fiecare pacient și trebuie să fie monitorizată de către medic.

Doza inițială recomandată de Thromboreductin este de 0,5 până la 1,0 mg pe zi. Doza inițială trebuie menținută cel puțin o săptămână. După o săptămână, doza poate fi ajustată individual pentru a obține cea mai mică doză necesară pentru a menține numărul de trombocite $<600 \times 10^9/l$. Numărul ideal de trombocite se situează între $150 \times 10^9/l$ și $400 \times 10^9/l$.

O creștere a dozei zilnice nu trebuie să depășească 0,5 mg pe săptămână, iar doza unică maximă nu trebuie să depășească 2,5 mg. Nu trebuie administrată o doză mai mare de 5 mg pe zi.

Dacă doza zilnică totală este mai mare de 0,5 mg pe zi, Thromboreductin trebuie să se administreze de două ori pe zi (la fiecare 12 ore) sau de trei ori pe zi (la fiecare 8 ore).

Efectul tratamentului cu Thromboreductin trebuie controlat în mod regulat (vezi pct. 4.4).

La inițierea tratamentului, numărul de trombocite trebuie verificat săptămânal până la atingerea răspunsului optim individual (normalizarea numărului de trombocite sau o reducere la $<600 \times 10^9/l$). După aceea, numărul de trombocite trebuie monitorizat la intervale regulate, în funcție de disponibilitatea medicilor.

În mod normal, o scădere a numărului de trombocite poate fi observată în decurs de 14 până la 21 de zile după inițierea tratamentului. La majoritatea pacienților, un răspuns terapeutic adecvat poate fi atins și menținut cu o doză cuprinsă între 1 și 3 mg pe zi.

Thromboreductin este destinat utilizării continue. La întreruperea tratamentului cu Thromboreductin, numărul de trombocite va crește în decurs de 4 până la 8 zile și în intervalul 10-14 zile se vor atinge valorile pre-terapie.

Vârstnici

Pentru tratamentul cu anagrelidă al pacienților vârstnici, nu au fost necesare modificări ale dozelor în funcție de vârstă.

Insuficiență renală

Nu există date farmacocinetice specifice pentru această categorie de pacienți. Prin urmare, potențialele riscuri și beneficii ale terapiei cu anagrelidă la pacienții cu insuficiență renală, trebuie evaluate înainte de începerea tratamentului (vezi pct. 4.3, 4.4 și 5.1). Tratamentul cu anagrelidă la pacienții cu insuficiență renală severă (clearance-ul creatininei <30 ml/minut) este contraindicat (vezi pct. 4.3).

Insuficiență hepatică

Nu există date farmacocinetice specifice pentru această categorie de pacienți. Metabolismul hepatic reprezintă calea cea mai importantă pentru clearance-ul medicamentului și funcția hepatică și, prin urmare, poate fi de așteptat să influențeze acest proces. Înainte de începerea tratamentului cu anagrelidă la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară, trebuie luate în considerare potențialele riscuri și avantajele unei astfel de terapii (vezi pct. 4.3 și 4.4).

Tratamentul cu anagrelidă la pacienții cu insuficiență hepatică moderată sau severă este contraindicat (vezi pct. 4.3).

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea tratamentului cu anagrelidă la copiii cu vârsta de până la 18 ani nu a fost stabilită. Datele disponibile în prezent sunt descrise la pct. 5.2, dar nu se pot face recomandări privind posologia.

Mod de administrare

Pentru utilizare orală, capsulele de Thromboreductin trebuie înghițite întregi, cu o cantitate suficientă de lichid.

4.3 Contraindicații

- Hipersensibilitate la anagrelidă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.
- Afecțiuni cardiovasculare de grad 3 cu un raport risc/beneficiu negativ sau de grad 4 (conform criteriilor South West Oncology Group).
- Insuficiență renală severă (clearance al creatininei <30 ml/min).
- Insuficiență hepatică moderată sau severă

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Generale

Anagrelida trebuie utilizată numai dacă potențialele beneficii ale terapiei depășesc potențialele riscuri. Terapia necesită o supraveghere clinică atentă a pacientului, inclusiv analiza sângelui (hemoglobină, număr de leucocite și de trombocite) și teste cu privire la funcționarea ficatului (de exemplu, GPT/ALAT și GOT/ASAT), a funcțiilor renale (creatinina serică și uree) și a electroliților (potasiu, magneziu și calciu).

Întreruperea tratamentului și risc trombotic

În cazul întreruperii dozei sau întreruperii tratamentului, revenirea numărului de trombocite este variabilă, dar numărul trombocitelor va începe să crească în decurs de 4 zile de la întreruperea tratamentului cu anagrelidă și va reveni la nivelurile de dinaintea tratamentului în decurs de 10 până la 14 zile, eventual revenind peste valorile de referință. Prin urmare, trombocitele trebuie monitorizate frecvent (vezi pct. 4.2).

Întreruperea bruscă a tratamentului trebuie evitată din cauza riscului de creștere bruscă a numărului de trombocite, care poate duce la complicații trombotice potențial letale, cum ar fi infarctul cerebral. Pacienții trebuie sfătuiți cum să recunoască semnele și simptomele precoce care sugerează complicații trombotice, cum ar fi infarctul cerebral sau miocardic și, dacă apar simptome, să solicite asistență medicală.

Efecte cardiovasculare:

Au fost raportate reacții adverse cardiovasculare grave, incluzând cazuri de torsadă a vârfurilor, tahicardie ventriculară, cardiomiopatie, cardiomegalie și insuficiență cardiacă congestivă (vezi pct. 4.8).

Se recomandă prudență atunci când se administrează anagrelidă la pacienți cu factori de risc cunoscuți în ceea ce privește prelungirea intervalului QT, cum sunt sindrom de interval QT lung congenital, antecedente cunoscute de prelungire a intervalului QTc dobândită, medicamente care pot prelungi intervalul QTc și hipopotasemie.

Se recomandă monitorizarea strictă a efectului asupra intervalului QTc.

De asemenea se recomandă prudență la grupele de pacienți care prezintă o concentrație plasmatică maximă (C_{max}) mai mare a anagrelidei sau a metabolitului activ al acesteia, 3-hidroxi-anagrelidă, de exemplu lapacienții cu insuficiență hepatică sau la care se administrează inhibitori ai CYP1A2 (vezi pct. 4.5).

Înainte de începerea tratamentului se recomandă un examen cardiovascular, incluzând efectuarea unei ECG și a unei ecocardiografii inițiale, înainte de începerea tratamentului cu anagrelidă. Pacienții trebuie monitorizați în timpul tratamentului pentru dovezi ale efectelor cardiovasculare care pot necesita examene și investigații cardiovasculare suplimentare. Hipopotasemia sau hipomagneziemia trebuie corectate înainte de administrarea anagrelidei și trebuie monitorizate periodic în timpul tratamentului.

Anagrelida este un inhibitor al fosfodiesterazei III AMP ciclice și, din cauza efectelor inotrop și cronotrop pozitive, anagrelida trebuie utilizată cu precauție la pacienții de orice vârstă cu afecțiuni cardiace cunoscute sau suspectate. În plus, reacții adverse cardiovasculare grave au apărut de asemenea la pacienți fără boală cardiacă suspectată și cu investigații cardiovasculare cu rezultate normale înainte de administrarea tratamentului.

Au fost observate palpitații și cefalee, mai ales, la începutul tratamentului (vezi pct. 4.8).

Aceste reacții adverse pot fi reduse printr-o creștere lentă a dozelor, de la o doză de pornire de 0,5 mg la 1,0 mg pe zi, și în mod normal dispar în câteva săptămâni.

Hipertensiune pulmonară

Au fost raportate cazuri de hipertensiune pulmonară la pacienții tratați cu anagrelidă. Pacienții trebuie evaluați pentru semnele și simptomele de bază ale bolilor cardiopulmonare, înainte de inițierea și în timpul tratamentului cu anagrelidă.

Insuficiența hepatică (vezi pct. 4.2 și 4.3):

La pacienții cu insuficiență hepatică sunt necesare teste de funcționare a ficatului (transaminaze), în special la începutul tratamentului.

Insuficiența renală (vezi pct. 4.2 și 4.3):

La pacienții cu insuficiență renală, sunt necesare teste frecvente de funcționare a rinichilor, în special la începutul tratamentului.

Thromboreductin conține lactoză

Pacienții cu probleme ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficiență de lactază totală sau malabsorbție de glucoză-lactoză nu trebuie să ia acest medicament

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Până în prezent, au fost realizate studii farmacocinetice și/sau farmacodinamice limitate care să investigheze posibilele interacțiuni între Thromboreductin și alte medicamente.

Următoarele medicamente au fost folosite concomitent cu Thromboreductin: acid acetilsalicilic, acetaminofen, beta-blocante, inhibitori ACE, clopidogrel, cumarină, acid folic, amlodipină, carbamazepină, hidroclorotiazidă, indapamină, furosemid, fier, isosorbit mononitrat, levotiroxină Na, simvastatină, ticlopidină, ranitidină, hidroxiuree, allopurinol și digoxină.

Cu excepția acidului acetilsalicilic (risc sporit de sângerare), nu au fost observate interacțiuni semnificative.

Efectele altor substanțe asupra anagrelidei:

- Anagrelida este metabolizată primar de CYP1A2. Este cunoscut faptul că CYP1A2 este inhibată de diverse medicamente, inclusiv de fluvoxamină și ciprofloxacina, și că astfel de medicamente pot avea teoretic influență negativă asupra clearance-ului anagrelidei. Inductorii CYP1A2 (cum ar fi omeprazolul) pot reduce expunerea la anagrelidă (vezi pct. 5.2).
- Studiile de interacțiune *in vivo* la om au demonstrat că digoxina și warfarina nu afectează proprietățile farmacocinetice ale anagrelidei.
- Se recomandă prudență atunci când se administrează anagrelidă la pacienții ce iau concomitent medicamente care pot prelungi intervalul QTc și hipokaliemia.

Efectele anagrelidei asupra altor substanțe:

- Anagrelida demonstrează o activitate inhibitorie oarecum limitată asupra CYP1A2, care poate prezenta un potențial teoretic de interacțiune cu alte medicamente administrate concomitent, cu care are un mecanism de clearance comun, de exemplu, teofilina.
- Anagrelida este un inhibitor de PDE III. Efectele medicamentelor cu proprietăți similare, cum ar fi substanțele inotrope milrinona, enoximona, amrinona, olprinona și cilostazolul pot fi crescute de anagrelidă.
- Un studiu *in vitro* asupra sângelui uman a demonstrat că efectele antiagregante ale acidului acetilsalicilic sunt sporite suplimentar, dar nu sinergic de prezența anagrelidei.

La dozele recomandate pentru utilizare în tratamentul trombocitemiei esențiale, anagrelida poate teoretic spori efectele altor medicamente care inhibă sau modifică funcția trombocitară, de exemplu, acidul acetilsalicilic.

Administrarea concomitentă a unor doze repetate de anagrelidă și acid acetilsalicilic poate crește efectele de agregare antitrombocitară ale fiecărui medicament în parte, în comparație cu administrarea acidului acetilsalicilic singur. De aceea, ca urmare a lipsei de date pe pacienți cu tremor esențial (TE), riscurile potențiale ale utilizării concomitente a anagrelidei și a acidului acetilsalicilic, în special la pacienții cu risc ridicat de hemoragie, trebuie să fie evaluate înainte de inițierea tratamentului.

- Anagrelida poate provoca tulburări intestinale la unii pacienți și influența absorbția anticonceptionalelor orale pe bază de hormoni.

Interacțiunile cu alimentele

Alimentele întârzie absorbția anagrelidei, însă nu modifică semnificativ expunerea sistemică. Efectele alimentelor asupra biodisponibilității nu sunt considerate relevante clinic pentru utilizarea anagrelidei. S-a demonstrat că sucul de grapefrut inhibă CYP1A2 și poate reduce astfel clearance-ul anagrelidei.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Nu există date suficiente cu privire la administrarea la oameni, în cursul sarcinii. Studiile la animale au relevat o toxicitate asupra reproducerii la doze foarte mari (vezi pct. 5.3). Potențialul risc la om este necunoscut și de aceea, Thromboreductin nu este recomandat în timpul sarcinii. Dacă în timpul sarcinii se utilizează Thromboreductin sau dacă pacienta rămâne gravidă în cursul utilizării medicamentului, ea trebuie să fie informată cu privire la riscul potențial pentru făt.

Femeile cu potențial de graviditate

Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să folosească metode contraceptive adecvate în timpul tratamentului cu anagrelidă.

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă anagrelida este excretată în laptele uman. Datele disponibile la animale au evidențiat excreția de anagrelidă/metaboliți în lapte. Nu poate fi exclus un risc pentru nou-născut/sugar. Alăptarea trebuie întreruptă în timpul tratamentului cu anagrelidă.

Fertilitatea

Nu sunt disponibile date privind efectul anagrelidei asupra fertilității la om. La șobolanii masculi, nu a existat niciun efect asupra fertilității sau performanței de reproducere. La șobolanii femele, utilizând doze care depășesc intervalul terapeutic, anagrelida a întrerupt implantarea (vezi pct. 5.3).

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Nu au fost efectuate studii cu privire la efectele asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. În evoluția clinică au fost frecvent raportate manifestări de vertij.

Pacienții sunt sfătuiți să nu conducă vehicule sau să folosească utilaje în cursul tratamentului cu Thromboreductin dacă au avut vreun simptom de vertij.

4.8 Reacții adverse

Cele mai frecvente reacții adverse ale anagrelidei, care sunt în majoritatea cazurilor de intensitate slabă și descrescătoare în cursul terapiei au fost: cefalee, palpitații, edeme, greață și diaree.

Aceste reacții adverse sunt de așteptat ca urmare a efectului farmacologic al anagrelidei (inhibarea fosfodiesterazei III; vezi, pct. 5.1). Aceste reacții pot fi reduse prin creșterea lentă a dozei, începând de la o doză între 0,5 mg și 1,0 mg pe zi.

Următoarele reacții adverse sunt prezentate în funcție de clasa de organe și de frecvența lor:

Foarte frecvente (>1/10)

Frecvente (>1/100, <1/10)

Mai puțin frecvente (de la >1/1000 la <1/100)

Rare (de la $\geq 1/10000$ la < 1/1000)

Foarte rare (< 1/10000)

Cu frecvență necunoscută (frecvența nu poate fi estimată din datele disponibile)

Tulburări hematologice și limfatice

Frecvente: anemie, echimoze

Mai puțin frecvente: trombocitopenie, sângerare, hematoame

Tulburări metabolice și de nutriție

Frecvente: edeme
Mai puțin frecvente: creștere în greutate

Tulburări ale sistemului nervos

Foarte frecvente: cefalee
Frecvente: vertij, parestezie, insomnie
Mai puțin frecvente: depresie, nervozitate, xerostomie, migrenă, hipoestezie
Cu frecvență necunoscută: infarct cerebral*

Tulburări oculare

Mai puțin frecvente: anomalii vizuale, conjunctivite

Tulburări ale aparatului auditiv

Mai puțin frecvente: zgomote auriculare

Tulburări cardiace

Frecvente: palpitații, tahicardie, hipertonie
Mai puțin frecvente: insuficiență cardiacă, insuficiență cardiacă congestivă, aritmie, tahicardie supraventriculară, tahicardie ventriculară, sincopă
Rare: fibrilație atrială, angină pectorală, infarct miocardic, hipotonie ortostatică, angină Prinzmetal
Cu frecvență necunoscută: torsada vârfurilor

Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale

Frecvente: epistaxis
Mai puțin frecvente: dispnee, infecție respiratorie, hipertensiune pulmonară
Rare: pleurezie, pneumonie, astm bronșic
Cu frecvență necunoscută: fibroză pulmonară

Tulburări gastro-intestinale

Frecvente: greață, diaree, dispepsie
Mai puțin frecvente: vărsături, flatulență, constipație rebelă, durere abdominală
Rare: gastrită, lipsa apetitului

Tulburări la nivelul țesutului epidermic și subcutanat

Frecvente: eczemă
Mai puțin frecvente: alopecie, prurit
Rare: erupție cutanată tranzitorie

Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv

Frecvente: dureri de spate
Mai puțin frecvente: mialgii, artralgie

Tulburări renale și ale aparatului urinar

Mai puțin frecvente: insuficiență renală, infecția traectului urinar
Rare: nicturie
Cu frecvență necunoscută: nefrită tubulo-interstițială

Tulburări hepatobiliare

Rare: creșterea enzimelor hepatice

Tulburări generale și la nivelul locului de administrare

Frecvente: oboseală
Mai puțin frecvente: dureri, senzație de slăbiciune
Rare: simptome pseudogripale, frison, indispoziție

*Infarct cerebral, infarct miocardic vezi pct. 4.4 Întreruperea tratamentului și risc trombotic.

Următoarele reacții adverse ale anagrelidei sunt raportate în literatură:

Pancitopenie, retenție de lichide, pierdere în greutate, confuzie, amnezie, somnolență, pierderea coordonării, dizartrie, diplopie, cardiomegalie, cardiomiopatie, efuziune pericardică, vasodilatație, revărsat pleural, hipertensiune pulmonară, infiltrate pulmonare, alveolită alergică, anorexie, pancreatită, hemoragie gastrointestinală, tulburări gastro-intestinale, colită, sângerare gingivală, piele uscată, valori crescute ale creatininei serice, durere toracică, febră, astenie, impotență.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată la

Agencia Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

București 011478- RO

e-mail: adr@anm.ro

4.9 Supradozaj

La doze mai mari decât cele recomandate anagrelina determină reduceri de presiune sanguină, ceea ce poate provoca hipotensiune arterială, ca și tahicardie. O singură doză de 5 mg de anagrelidă poate reduce presiunea sanguină, proces însoțit de obicei de vertij.

S-a înregistrat un număr mic de raportări de supradozaj cu anagrelidă. Simptomele raportate includ tahicardia sinusală și vărsăturile. Simptomele au fost rezolvate prin gestionare adecvată.

Nu a fost identificat un antidot specific pentru anagrelidă.

În caz de supradozaj este necesară o monitorizare atentă a pacientului. Aceasta include monitorizarea numărului de trombocite pentru identificarea trombocitopeniei. Dacă este cazul, trebuie redus nivelul dozei sau trebuie întreruptă administrarea medicamentului până când numărul de trombocite revine la nivel normal.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: alte antineoplazice, codul ATC: L01XX35

Mecanism de acțiune

Anagrelida determină o scădere dependentă de doză și selectivă a numărului de trombocite la om; mecanismul specific de acțiune nu este încă pe deplin înțeles.

Anagrelida este un inhibitor al AMP ciclică PDE III.

Studiile *in vitro* privind megacariocitopoieza la om au demonstrat că efectul inhibitor asupra producției de trombocite este determinat de o întârziere a maturării și de o reducere a mărimii și a ploidiei megacariocitelor. Biopsiile măduvei osoase ale pacienților tratați au evidențiat efecte similare celor *in vivo*.

Proprietăți farmacodinamice

Efecte asupra frecvenței cardiace și intervalului QTc

În cadrul unui studiu dublu-orb, randomizat, controlat în mod activ și prin intermediul placebo, de tip încrucișat, la care au participat adulți sănătoși de sex masculin și feminin, au fost evaluate efectele a două doze diferite de anagrelidă (doze unice de 0,5 mg și 2,5 mg) asupra frecvenței cardiace și intervalului QTc.

În primele 12 ore s-a observat o creștere a frecvenței cardiace corelată cu doza, creșterea maximă apărând în

momentul atingerii concentrațiilor maxime. Modificarea maximă a frecvenței cardiace medii, a părut la 2 ore de la administrare, a fost de +7,8 bătăi pe minut (bpm) pentru doza de 0,5 mg și de +29,1 bpm pentru doza de 2,5 mg.

S-a observat creșterea tranzitorie a valorii medii a QTc pentru ambele doze în perioadele de creștere a frecvenței cardiace, iar modificarea maximă a valorii medii a QTcF (corecție Fridericia) a fost de +5,0 msec, care a apărut la 2 ore pentru doza de 0,5 mg și de +10,0 msec, care a apărut la 1 oră pentru doza de 2,5 mg.

La doze terapeutice, anagrelida nu determină schimbări semnificative ale leucocitelor și parametrilor de coagulare dar poate produce schimbări minore asupra eritrocitelor.

La administrarea dozelor mari, neterapeutice, anagrelida inhibă AMP_C fosfodiesteraza și ADP și agregarea trombocitară produsă de colagen.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

Aproximativ 75% din anagrelidă este absorbită de tractul gastrointestinal la om după administrarea orală.

La voluntarii sănătoși, timpul până la nivelul maxim al plasmelor (T_{max}) a fost de aproximativ 1,38 ore, timpul de înjumătățire prin eliminare a fost, de asemenea, de aproximativ 1,38 ore.

Un studiu al farmacocineticii a evidențiat un T_{max} întârziat, precum și o C_{max} și ASC reduse ale Thromboreductin în comparație cu alte medicamente care conțin anagrelidă. Această invazie întârziată a substanței active din Thromboreductin în ciuda aceleiași activități - poate fi motivul pentru profilul diferit în ceea ce privește reacțiile adverse.

Absorbția anagrelidei la nivelul tractului gastrointestinal este întârziată prin ingestia simultană. Atingerea nivelului maxim al plasmelor poate fi întârziată cu până la 2 ore. Acest fapt nu are un efect semnificativ asupra biodisponibilității și activității clinice.

Distribuție

Anagrelida are un volum mare de distribuție (12 l/kg). Distribuția în compartimente diferite, precum și gradul de legare al proteinelor plasmatică, nu este cunoscută.

Metabolism

Anagrelida este metabolizată intens, în principal prin CYP1A2 la nivel hepatic, pentru a forma 3-hidroxianagrelidă care este metabolizată suplimentar la 2-amino-5,6-diclor-3,4-dihidrochinazolină. 3-hidroxianagrelida, precum anagrelida, afectează megakariopoieză și prezintă un efect și mai puternic în ceea ce privește inhibarea fosfodiesterazei III.

Efectul omeprazolului, un inductor al CYP1A2, asupra farmacocineticii anagrelidei a fost investigat la 20 de subiecți adulți sănătoși după mai multe doze de 40 mg o dată pe zi. Rezultatele au arătat că în prezența omeprazolului, ASC(0-∞), ASC(0-t) și C_{max} ale anagrelidei au fost reduse cu 27%, 26% și, respectiv, 36%; iar valorile corespunzătoare pentru 3-hidroxi anagrelidă, un metabolit activ al anagrelidei, au fost reduse cu 13%, 14% și, respectiv, 18%.

Eliminare

După administrarea anagrelidei marcate cu C14, 75% din radioactivitate este excretată în 6 zile prin urină, 10% prin fecale.

Acumularea de anagrelidă nu trebuie să apară ca parte a administrării pe termen lung din cauza timpului de înjumătățire scurt. Această ipoteză este susținută de datele clinice: după oprirea tratamentului, numărul de trombocite revine la nivelul pre-terapiei în decurs de 4 până la 8 zile.

Vârșnici

Au fost analizate datele farmacocinetice ale pacienților cu boală mieloproliferativă tratați cu anagrelidă timp de 4 săptămâni. Nivelurile plasmatice au fost comparabile la pacienții cu vârsta < 65 de ani (n = 16) și ≥ 65 ani (n = 18).

Copii și adolescenți

Datele farmacocinetice provenite de la copii și adolescenți (cu vârstele cuprinse între 7 - 16 ani) cu trombocitemie esențială, indică faptul că expunerea normală a dozei, C_{max} și ASC, a anagrelidei a fost mai mare la copii/adolescenți comparativ cu adulții. De asemenea, a existat o tendință de expunere mai mare la metabolitul activ.

5.3 Date preclinice de siguranță

Toxicitatea după doze repetate

În urma administrării orale repetate a anagrelidei la câine, s-au observat hemoragie subendocardică și necroză miocardică focală la doze de 1 mg/kg/zi sau mai mari, la masculi și la femele, masculii fiind mai sensibili. Nivelul de dozaj la care nu s-a observat niciun efect (no observed effect level, NOEL) pentru câinii de sex masculin (0,3 mg/kg/zi) corespunde cu 0,1, 0,1 și 1,6 ori mai mare decât ASC la om pentru 2 mg/zi anagrelidă și, respectiv, metaboliții BCH24426 și RL603.

Toxicitate asupra funcției de reproducere

Fertilitatea

La șobolanii de sex masculin, s-a constatat că anagrelida în doze orale de până la 240 mg/kg/zi (>1000 ori doza de 2 mg/zi, pe baza suprafeței corporale) nu are niciun efect asupra fertilității și performanței de reproducere. La femelele șobolan, s-au observat creșteri ale pierderilor pre- și post-implantare și o scădere a numărului mediu de embrioni vii la doze de 30 mg/kg/zi. NOEL (10 mg/kg și zi) pentru acest efect a fost de 143, 12 și 11 ori mai mare decât ASC la om pentru o doză administrată de anagrelidă de 2 mg/zi și, respectiv, metaboliții BCH24426 și RL603.

Studii privind dezvoltarea embriofetală

Dozele de anagrelidă toxice pentru mame șobolan și iepure, au fost asociate cu resorbție crescută a embrionului și mortalitatea fătului.

În cadrul unui studiu privind dezvoltarea pre- și post-natală la femele de șobolan, anagrelida în doze orale de ≥10 mg/kg a produs o creștere non-adversă a duratei gestației. La doza NOEL (3 mg/kg/zi), ASC pentru anagrelidă și metaboliții BCH24426 și RL603 au fost de 14, 2 și, respectiv, 2 ori mai mari decât ASC la oamenii cărora li s-a administrat o doză orală de anagrelidă de 2 mg/zi.

Anagrelida la doze ≥ 60 mg/kg a crescut durata parturii și mortalitatea la femelă și respectiv la făt. La doza NOEL (30 mg/kg și zi), ASC pentru anagrelidă și metaboliții BCH24426 și RL603 au fost de 425, 31 și 13 ori mai mari decât ASC la oamenii cărora li s-a administrat o doză orală de anagrelidă de 2 mg/zi.

Potențial mutagen și cancerigen

Studiile privind potențialul genotoxic al anagrelidei nu au identificat niciun efect mutagen sau clastogen.

Într-un studiu de carcinogeneză de doi ani efectuat la șobolan, s-au făcut descoperiri non-neoplazice, legate de un efect farmacologic exagerat. Printre acestea, incidența feocromocitomului medulosuprarenalian a crescut în raport cu grupul de control la masculi la toate nivelurile de dozaj (≥ 3 mg/kg/zi) și la femelele cărora li s-au administrat 10 mg/kg/zi sau mai mult.

Cea mai mică doză la masculi (3 mg/kg/zi) corespunde unei valori egală cu de 37 ori expunerea, ASC la om după o doză de 1 mg de două ori pe zi. Adenocarcinoamele uterine, de origine epigenetică, pot fi legate de efectul inductor asupra enzimelor din familia CYP1. Acestea au fost observate la femelele cărora li s-au administrat 30 mg/kg/zi, corespunzând unei valori egală cu de 572 ori expunerea ASC la om după o doză de 1 mg de două ori pe zi.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Continutul capsulei

Lactoză monohidrat

Povidonă K30

Crospovidonă tip A

Celuloză microcristalină (E460)

Stearat de magneziu (E470b)

Învelișul capsulei

Dioxid de titan (E 171)

Indigotină (E 132)

Gelatină

Apă

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A nu se păstra la temperaturi peste 30°C. A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Cutie cu un flacon din polietilenă de înaltă densitate (HDPE) cu capac din polipropilenă cu sistem de închidere securizat pentru copii, cu inserție desicantă. Flacon cu 42 sau 100 capsule.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH

Leopold-Ungar-Platz 2, 1190 Viena

Austria

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

7585/2015/01-02

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data ultimei reînnoiri a autorizației: Aprilie 2015

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Martie 2025