

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Thromboreductin 0,5 mg tvrdé tobolky

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tvrdá tobolka obsahuje 0,5 mg anagrelidu (jako anagrelid-hydrochlorid)

Pomocná látka se známým účinkem:

Jedna tobolka obsahuje monohydrát laktózy 93,9300 mg.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Tvrdá tobolka.

Popis přípravku: modrá želatinová tobolka obsahující bílý prášek.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Thromboreductin je indikován ke snížení zvýšeného počtu trombocytů a doprovodných klinických příznaků u vysoce rizikových pacientů s esenciální trombocytémií.

Vysoce rizikový pacient s esenciální trombocytémií je definován jako pacient, který splňuje jedno nebo několik z následujících kritérií:

- věk ≥ 60 let
- počet trombocytů $\geq 1000 \times 10^9/l$
- zvýšení trombocytů na $\geq 300 \times 10^9/l$ během 3 měsíců
- anamnéza závažných trombohemoragických nebo ischemických příhod
- cévní rizikové faktory

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Léčba přípravkem Thromboreductin má být zahájena lékařem se zkušenostmi s léčbou pacientů s esenciální trombocytémií.

Přípravek Thromboreductin má být dávkován u každého pacienta individuálně a lékař má dávkování kontrolovat.

Doporučená počáteční dávka přípravku Thromboreductin je 0,5 až 1,0 mg denně. Počáteční dávka má být zachována po dobu alespoň jednoho týdne. Po uplynutí jednoho týdne lze dávku individuálně titrovat, aby bylo dosaženo nejnižší účinné dávky, která zajistí zachování počtu trombocytů pod hodnotou $600 \times 10^9/l$. Ideální počet trombocytů leží v rozmezí $150 \times 10^9/l$ až $400 \times 10^9/l$.

Denní dávka se nesmí v rozmezí jednoho týdne navýšit o více než 0,5 mg a maximální jednotlivá dávka nemá překročit 2,5 mg. Celková denní dávka nemá překročit 5 mg.

Je-li celková denní dávka přípravku vyšší než 0,5 mg, má být Thromboreductin podáván dvakrát denně (každých 12 hodin) nebo třikrát denně (každých 8 hodin).

Účinky léčby přípravkem Thromboreductin se mají pravidelně kontrolovat (viz bod 4.4). Od začátku léčby má být stanoven každý týden počet krevních destiček až do dosažení optimální odpovědi (normalizace počtu krevních destiček nebo snížení na $<600 \times 10^9/l$). Poté má být počet krevních destiček kontrolován v pravidelných intervalech dle uvážení lékaře.

Ke snížení počtu trombocytů dochází zpravidla do 14 až 21 dnů od zahájení léčby. U většiny pacientů lze dosáhnout adekvátní odpovědi na léčbu a udržovat ji při dávkách 1 až 3 mg/den.

Přípravek Thromboreductin je určen k dlouhodobému užívání. Po přerušení léčby přípravkem Thromboreductin dojde ke zvýšení počtu krevních destiček během 4 až 8 dnů a během 10 až 14 dnů dosáhne jejich počet stavu před zahájením léčby.

Starší pacienti

Léčbu není potřeba starším pacientům upravovat.

Porucha funkce ledvin

U této populace pacientů neexistují žádné specifické farmakokinetické údaje. Proto je potřeba před zahájením léčby anagrelidem u pacientů s poruchou funkce ledvin nejdříve vyhodnotit potenciální přínosy a rizika (viz body 4.3, 4.4 a 5.1). Léčba anagrelidem u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu <30 ml/min) je kontraindikována (viz bod 4.3).

Porucha funkce jater

U této populace pacientů neexistují žádné specifické farmakokinetické údaje. Jaterní metabolismus ovšem představuje hlavní cestu clearance anagrelidu a funkce jater by tedy mohla tento proces ovlivnit. U pacientů s mírnou poruchou funkce jater mají být před zahájením léčby anagrelidem nejdříve vyhodnoceny potenciální přínosy a rizika (viz body 4.3 a 4.4). U pacientů se středně těžkou nebo těžkou poruchou funkce jater se léčba anagrelidem nedoporučuje (viz bod 4.3).

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost anagrelidu u dětí do 18 let nebyla dosud stanovena. Údaje, které jsou v současné době k dispozici, jsou popsány v bodě 5.2, nicméně k dávkování není možno dát žádné doporučení.

Způsob podání

Perorální podání. Tobolky přípravku Thromboreductin je nutné polykat vcelku s malým množstvím tekutiny.

4.3 Kontraindikace

- Hypersenzitivita na léčivou látku anagrelid nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1
- Kardiovaskulární onemocnění 3. stupně s negativním hodnocením poměru prospěchu k riziku nebo 4. stupně (South West Oncology Group criteria)
- Těžká porucha funkce ledvin (clearance kreatininu <30 ml/min)
- Středně těžká až těžká porucha funkce jater

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Obecné

Anagrelid by se měl podávat pouze tehdy, pokud potenciální přínosy léčby převažují nad možnými riziky.

Pacient musí být v průběhu léčby pod pečlivým dohledem klinického pracovníka; v rámci tohoto dohledu je třeba zajistit úplné vyšetření krevního obrazu (hemoglobin a počty leukocytů

a trombocytů), posouzení výsledků vyšetření činnosti jater (ALT a AST), ledvin (sérový kreatinin a urea) a stanovení elektrolytů (draslík, hořčík a vápník).

Přerušení léčby a riziko trombózy

V případě přerušení podávání přípravku nebo vysazení léčby je opětovný nárůst počtu krevních destiček (rebound fenomén) variabilní, nicméně jejich počet se začne zvyšovat do 4 dnů od ukončení léčby anagrelidem a během 10 až 14 dnů se vrátí na hodnoty z doby před léčbou, případně vystoupí až nad výchozí hodnoty. Proto je třeba počet destiček často monitorovat (viz bod 4.2).

Je potřeba se vyhnout náhlému přerušení léčby vzhledem k riziku náhlého zvýšení počtu krevních destiček, které může vést k potenciálně fatálním trombotickým komplikacím, jako je mozkový infarkt (cévní mozková příhoda). Pacienti mají být poučeni o tom, jak rozpoznat počáteční známky a příznaky naznačující trombotické komplikace, jako je mozkový infarkt (cévní mozková příhoda) nebo infarkt myokardu, a v případě výskytu příznaků vyhledat lékařskou pomoc.

Kardiovaskulární systém

Byly hlášeny závažné kardiovaskulární nežádoucí příhody včetně případů torsade de pointes, ventrikulární tachykardie, kardiomyopatie, kardiomegalie a srdečního selhání (viz bod 4.8).

Je třeba postupovat s opatrností při použití anagrelidu u pacientů se známými rizikovými faktory prodloužení intervalu QT, jako je kongenitální syndrom dlouhého intervalu QT, získané prodloužení intervalu QT_c v anamnéze, léčivé přípravky, které mohou prodloužit interval QT_c a hypokalémie.

Doporučuje se pečlivé sledování účinku na interval QT_c.

Také je třeba postupovat opatrně u populací, které mohou mít vyšší maximální plazmatickou koncentraci (C_{max}) anagrelidu nebo jeho aktivního metabolitu 3-hydroxyanagrelidu v plazmě, např. při poškození jater nebo při použití s inhibitory CYP1A2 (viz bod 4.5).

Před zahájením terapie anagrelidem se doporučuje vyšetření kardiovaskulárního systému včetně vstupního EKG a echokardiografie. U pacientů mají být během léčby sledovány možné účinky, které mohou vyžadovat další kardiovaskulární vyšetření. Před podáním anagrelidu musí být upravena hypokalémie nebo hypomagnezémie a v průběhu terapie se má pravidelně sledovat.

Anagrelid je inhibitor cyklické AMP fosfodiesterázy (cAMP) III a vzhledem k jeho pozitivně inotropnímu a chronotropnímu účinku má být anagrelid podáván s opatrností pacientům všech věkových skupin, kteří trpí srdečním onemocněním nebo u nich existuje podezření na srdeční onemocnění. Kromě toho se závažné kardiovaskulární nežádoucí účinky vyskytovaly i u pacientů bez podezření na srdeční onemocnění, jejichž výsledky kardiovaskulárních vyšetření byly před léčbou normální.

Často byly pozorovány palpitace a bolesti hlavy, zejména na počátku léčby (viz bod 4.8).

Tyto nežádoucí účinky je možné snížit pomalým zvyšováním dávky při počáteční dávce 0,5 až 1,0 mg denně; obvykle během několika týdnů ustoupí.

Plicní hypertenze

U pacientů léčených anagrelidem byly hlášeny případy plicní hypertenze. Před zahájením léčby anagrelidem a v jejím průběhu mají být pacienti vyšetřeni z hlediska známek a příznaků základního kardiopulmonálního onemocnění.

Porucha funkce jater (viz body 4.2 a 4.3):

U pacientů s porušenou funkcí jater je třeba provádět časté jaterní testy, zejména na počátku léčby.

Porucha funkce ledvin (viz body 4.2 a 4.3):

U pacientů s porušenou funkcí ledvin je třeba provádět časté testy ledvin, zejména na počátku léčby.

Thromboreductin obsahuje laktózu

Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktózy, úplným nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukózy a galaktózy, nemají tento přípravek užívat.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Ke zjištění případných interakcí přípravku Thromboreductin s jinými léčivými přípravky byly zatím provedeny jen omezené farmakokinetické nebo farmakodynamické studie.

Současně s přípravkem Thromboreductin byla podávána následující léčiva: kyselina acetylsalicylová, paracetamol, β -blokátory, ACE-inhibitory, klopidoogrel, kumarin, kyselina listová, amlodipin, karbamazepin, hydrochlorothiazid, indapamid, furosemid, železo, isosorbid-mononitrát, sodná sůl levothyroxinu, simvastatin, tiklopidin, ranitidin, hydroxykarbamid (= hydroxyurea), allopurinol a digoxin.

S výjimkou kyseliny acetylsalicylové (zvýšené nebezpečí krvácení) nebyly zjištěny žádné významné interakce.

Účinky jiných léčivých látek na anagrelid:

- Anagrelid je primárně metabolizován cytochromem CYP1A2. Je známo, že CYP1A2 je inhibován řadou léčivých přípravků, jako je fluvoxamin a enoxacin, které mohou teoreticky mít nežádoucí účinek na clearance anagrelidu. Induktory CYP1A2 (jako např. omeprazol) mohou snížit expozici anagrelidu (viz bod 5.2).
- Studie interakcí *in vivo* u člověka prokázaly, že digoxin ani warfarin nemají na farmakokinetické vlastnosti anagrelidu vliv.
- U pacientů, kteří užívají léčivé přípravky prodlužující QT_c interval a prohlubující hypokalémii, je potřeba užívat anagrelid s opatrností.

Účinky anagrelidu na jiné léčivé látky:

- Anagrelid vykazuje určité omezené inhibiční působení na CYP1A2, což představuje teoretickou možnost interakcí s dalšími společně podávanými léčivými přípravky s tímto mechanismem clearance, například s theofylinem.
- Anagrelid je inhibitorem fosfodiesterázy (cAMP) III, takže účinky léčivých přípravků o podobných vlastnostech, jako jsou inotropika milrinon, enoximon, amrinon, olprinon nebo cilostazol, mohou být anagrelidem zvýrazněny.
- *In vitro* studií lidské plné krve bylo zjištěno, že protisrážlivé účinky kyseliny acetylsalicylové jsou přítomností anagrelidu aditivně, nikoli však synergicky, zvyšovány.
- V dávkách doporučených při léčbě esenciální trombocytémie může anagrelid teoreticky potencovat účinky dalších léčivých přípravků, které inhibují nebo mění funkci trombocytů, např. kyseliny acetylsalicylové.
- Současné podávání opakovaných dávek anagrelidu a kyseliny acetylsalicylové může posilovat protisrážlivý účinek na destičky každé z těchto látek v porovnání s podáváním kyseliny acetylsalicylové samotné. U některých pacientů s esenciální trombocytémií současně léčených přípravky obsahujícími kyselinu acetylsalicylovou a anagrelidem došlo k závažnému krvácení. Proto je třeba, s ohledem na nedostatek údajů u pacientů s esenciální trombocytémií, posoudit před zahájením léčby potenciální rizika souběžného podávání anagrelidu s kyselinou acetylsalicylovou, zejména u pacientů s vysokým rizikem hemoragie.
- Anagrelid může u některých pacientů způsobovat intestinální potíže a narušovat absorpci perorálních hormonálních kontraceptiv.

Interakce s potravinami

Potraviny zpomalují absorpci anagrelidu, systémovou expozici však významně nepozměňují. Účinky potravin na biologickou dostupnost se s ohledem na užívání anagrelidu nepovažují za klinicky relevantní.

Bylo prokázáno, že grapefruitová šťáva inhibuje CYP1A2 a tím může snížit clearance anagrelidu.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

K podávání léku ženám v těhotenství nemáme dostatek údajů. U zvířat studie prokázaly reprodukční toxicitu (viz bod 5.3). Potenciální riziko pro člověka není známo, proto se v těhotenství Thromboreductin nedoporučuje. Pokud se během těhotenství Thromboreductin užívá, nebo pokud pacientka během užívání léku otěhotní, je třeba ji informovat o potenciálním riziku pro plod.

Ženy v reprodukčním věku

Ženy v reprodukčním věku musí během léčby přípravkem Thromboreductin uplatňovat vhodná opatření proti otěhotnění.

Kojení

Není známo, zda se anagrelid/metabolity vylučují do lidského mateřského mléka. Dostupné údaje u zvířat prokázaly vylučování anagrelidu/metabolitů do mléka. Riziko pro kojeného novorozence/dítě nelze vyloučit. Kojení má být během léčby anagrelidem přerušeno.

Fertilita

Nejsou dostupné žádné údaje týkající se účinku anagrelidu na fertilitu u lidí. U samců potkanů nebyl prokázán žádný vliv anagrelidu na fertilitu ani reprodukční schopnost. U samic potkanů narušoval anagrelid proces uhnízdění vajíčka při použití dávek přesahujících terapeutické rozmezí (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Žádné studie zaměřené na účinek přípravku na schopnost řídit a obsluhovat stroje nebyly provedeny. V klinických situacích však byly často hlášeny závratě. Pacientům se doporučuje, že pokud pocítují při užívání přípravku Thromboreductin závratě, nemají řídit ani obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Nejčastějšími nežádoucími účinky přípravku Tromboreductin, které ovšem bývají mírné a během léčby ustupují, jsou bolesti hlavy, palpitace, edémy, nauzea a průjem. Tyto nežádoucí účinky jsou s ohledem na farmakologický účinek anagrelidu (inhibice fosfodiesterázy III – viz bod 5.1) očekávané. Je možné je zmírnit postupným zvyšováním dávky při počáteční dávce 0,5 – 1,0 mg denně.

Následující nežádoucí účinky jsou seřazeny podle orgánových tříd a četnosti výskytu:

Velmi časté ($\geq 1/10$)

Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$)

Méně časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$)

Vzácné ($\geq 1/10000$ až $< 1/1000$)

Velmi vzácné ($< 1/10000$)

Není známo (Četnost nelze z dostupných údajů určit)

Poruchy krve a lymfatického systému

Časté: anémie, ekchymóza

Méně časté: trombocytopenie, krvácení, hematom

Poruchy metabolismu a výživy

Časté: edém

Méně časté: přírůstek na váze

Poruchy nervového systému

Velmi časté: bolesti hlavy

Časté: vertigo, parestzie, nespavost

Méně časté: deprese, nervozita, sucho v ústech, migréna

Není známo: hypestzie

mozkový infarkt (cévní mozková příhoda)*

Poruchy oka

Méně časté: poruchy vidění, konjunktivitida

Poruchy ucha a labyrintu

Méně časté: tinitus

Srdeční poruchy

Časté: palpitace, tachykardie, hypertenze

Méně časté: srdeční insuficience, kongestivní srdeční selhání, arytmie, supraventrikulární tachykardie, ventrikulární tachykardie, synkopa

Vzácné: atriální fibrilace, angina pectoris, infarkt myokardu*, ortostatická hypotenze, Prinzmetalova angina pectoris

Není známo: torsade de pointes

Respirační, hrudní a mediastinální poruchy

Časté: epistaxe

Méně časté: dyspnoe, respirační infekce, plicní hypertenze

Vzácné: pleurální efuze, pneumonie, astma

Není známo: fibróza plic

Gastrointestinální poruchy

Časté: nauzea, průjem, dyspepsie

Méně časté: zvracení, flatulence, obstipace, abdominální bolest

Vzácné: gastritida, ztráta chuti

Poruchy kůže a podkožní tkáň

Časté: ekzém

Méně časté: alopecie, pruritus

Vzácné: kožní vyrážka

Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň

Časté: bolesti v zádech

Méně časté: myalgie, artralgie

Poruchy ledvin a močových cest

Méně časté: renální insuficience, infekce močového ústrojí

Vzácné: nykturie

Není známo: tubulointersticiální nefritida

Poruchy jater a žlučových cest

Vzácné: zvýšení jaterních enzymů

Celkové poruchy a reakce v místě aplikace

Časté: únava

Méně časté: bolest, slabost

Vzácné: příznaky podobné chřipce, zimnice, malátnost

* Mozkový infarkt (cévní mozková příhoda) a infarkt myokardu viz bod 4.4 Přerušování léčby a riziko trombózy

Následující nežádoucí účinky jsou uvedeny v literatuře:

Pancytopenie, retence tekutin, úbytek hmotnosti, zmatenost, amnézie, somnolence, ztráta koordinace, dysartrie, diplopie, kardiomegalie, kardiomyopatie, perikardiální efuze, vazodilatace, pleurální efuze, plicní infiltráty, alergická alveolitida, anorexie, pankreatitida, gastrointestinální hemoragie, gastrointestinální poruchy, kolitida, krvácení dásní, suchost kůže, zvýšení hladiny kreatininu v plazmě, bolest na hrudi, horečka, astenie, impotence.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek

4.9 Předávkování

V dávkách vyšších, než jsou doporučené, vyvolává Thromboreductin pokles krevního tlaku, který může způsobovat hypotenzi a tachykardii. Jednotlivá dávka 5 mg anagrelidu může snížit krevní tlak s průvodním vertigem.

O předávkování anagrelidem máme jen málo hlášení. Mezi hlášené symptomy patří sinusová tachykardie a zvracení. Symptomy ustoupily po zavedení konzervativní léčby.

Žádné specifické antidotum proti anagrelidu není známo.

V případě předávkování je zapotřebí pacienta klinicky sledovat, kam patří monitorování počtu trombocytů s ohledem na trombocytopenii. Podle potřeby je třeba dávkování snížit nebo přerušit až do doby, kdy se počet trombocytů vrátí do normálního rozmezí.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antikoagulantia, antitrombotika, Anagrelid

ATC-kód: L01XX35

Mechanismus účinku

Anagrelid působí u lidí selektivní snížení počtu krevních destiček v závislosti na dávce; přesný mechanismus účinku není dosud znám.

Anagrelid je inhibitorem fosfodiesterázy (cAMP) III.

In vitro studie tvorby megakaryocytů u člověka prokázaly, že inhibiční působení anagrelidu na tvorbu trombocytů u člověka je dáno zpomalením zrání megakaryocytů a zmenšováním jejich velikosti a ploidie. Na vzorcích biopsie kostní dřeně léčených pacientů byly pozorovány doklady podobného působení *in vivo*.

Farmakodynamické účinky

Účinky na tepovou frekvenci a interval QT_c

Účinek dvou dávkových hladin anagrelidu (jednotlivá dávka 0,5 mg a 2,5 mg) na tepovou frekvenci a interval QT_c byl hodnocen ve dvojité zaslepené, randomizované, placebem a léčivou látkou kontrolované, zkřížené studii u zdravých dospělých mužů a žen.

Během prvních 12 hodin bylo pozorováno zvýšení tepové frekvence, které bylo závislé na dávce. Maximální zvýšení se objevilo přibližně v době maximální koncentrace. Maximální změna průměrné tepové frekvence se objevila za 2 hodiny po podání a byla +7,8 tepů za minutu při dávce 0,5 mg a +29,1 tepů za minutu při dávce 2,5 mg.

Přechodné zvýšení průměrného intervalu QT_c bylo pozorováno u obou dávek v průběhu období zvyšující se tepové frekvence. Maximální změna průměrného intervalu QT_{cf} (Friedericiova korekce) +5,0 ms se objevila za 2 hodiny při dávce 0,5 mg a maximální změna průměrného intervalu QT_{cf} +10,0 ms se objevila za 1 hodinu při dávce 2,5 mg.

Při terapeutických dávkách anagrelid nezpůsobuje signifikantní změny počtu bílých krvinek a parametrů srážlivosti, malé změny byly pozorovány u počtu červených krvinek.

Při podání vysokých, neterapeutických dávek, inhibuje anagrelid c-AMP fosfodiesterázu, ADP a agregaci trombocytů indukovanou kolagenem.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Po perorálním podání anagrelidu se u člověka absorbuje zhruba 75 % z gastrointestinálního traktu. U zdravých dobrovolníků je čas k dosažení maximální plazmatické koncentrace (T_{max}) asi 1,38 hodiny, poločas eliminace je také zhruba 1,38 hodiny.

Farmakokinetická studie s přípravkem Thromboreductin ukázala prodloužení T_{max} a také snížení C_{max} a AUC přípravku Thromboreductin v porovnání s jinými přípravky obsahujícími anagrelid. Toto opožděné uvolnění léčivé látky léčivého přípravku Thromboreductin – při zachování stejné účinnosti – může být důvodem odlišného profilu nežádoucích účinků tohoto přípravku.

Při podání anagrelidu současně s potravou je prodloužena jeho absorpce. Dosažení maximálních plazmatických hodnot může být prodlouženo až o 2 hodiny. Tento fakt nemá žádný zásadní vliv na biologickou dostupnost a klinickou účinnost.

Distribuce

Anagrelid má vysoký distribuční objem (12 l/kg). Distribuce do různých kompartmentů jakožto i stupeň vazby na plazmatické bílkoviny nejsou známy.

Biotransformace

Anagrelid je intenzivně metabolizován, zejména jaterním CYP1A2 za tvorby 3-hydroxyanagrelidu, který je dále metabolizován na 2-amino-5,6-dichloro-3,4-dihydrochinazolin. 3-hydroxyanagrelid, stejně jako anagrelid, působí na tvorbu megakaryocytů a vykazuje dokonce silnější účinek na inhibici fosfodiesterázy III.

Vliv omeprazolu, induktoru CYP1A2, na farmakokinetiku anagrelidu byl zkoumán u 20 zdravých dospělých osob po opakovaných dávkách 40 mg podávaných jednou denně. Výsledky ukázaly, že v přítomnosti omeprazolu byly $AUC_{(0-\infty)}$, $AUC_{(0-t)}$ a C_{max} anagrelidu sníženy o 27 %, 26 %, resp. 36 % a odpovídající hodnoty pro 3-hydroxyanagrelid, aktivní metabolit anagrelidu, byly sníženy o 13 %, 14 %, resp. 18 %.

Eliminace

Po podání radioaktivního ^{14}C anagrelidu se 75 % vyloučí močí v průběhu 6 dní, 10 % se vyloučí stolicí.

V průběhu dlouhodobého podávání nenastává kumulace anagrelidu vzhledem k jeho krátkému poločasu eliminace. Tento předpoklad je podpořen klinickou zkušeností: po přerušení léčby se počet destiček vrátí během 4 až 8 dnů na hodnoty před léčbou.

Starší pacienti

Byly analyzovány farmakokinetické údaje pacientů s myeloproliferativním onemocněním léčených anagrelidem po dobu 4 týdnů. Plazmatické hladiny u pacientů < 65 let ($n = 16$) a ≥ 65 let ($n = 18$) byly srovnatelné.

Pediatrická populace

Farmakokinetické údaje pocházející od dětí a dospívajících exponovaných na lačno (věkové rozmezí 7–16 let) s esenciální trombocytemií ukazují, že normalizovaná expozice z hlediska dávky, C_{max} a AUC anagrelidu byly v porovnání s dospělými u dětí/dospívajících vyšší. Rovněž existoval trend k vyšší expozici aktivnímu metabolitu při normalizované dávce.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Toxicita opakovaných dávek

Po opakovaném perorálním podávání anagrelidu v dávkách 1 mg/kg/den (12 až 16násobek maximální terapeutické dávky) nebo vyšších, bylo u psů pozorováno krvácení v subendokardiální oblasti a fokální nekróza myokardu u samců i samic, přičemž samci byli k těmto účinkům senzitivnější. Hladina bez pozorovaného účinku (NOEL – no observed effect level) u samců psů (0,3 mg/kg/den) odpovídá 0,1násobku, resp. 1,6násobku hodnot AUC u člověka pro anagrelid v dávce 2 mg/den, resp. pro příslušné metabolity BCH24426 a RL603.

Reprodukční toxicita

Fertilita

Bylo zjištěno, že u samců potkanů nemá anagrelid při perorálních dávkách až do dávky 240 mg/kg/den (> 1000násobek dávky 2 mg/den určené na základě plochy povrchu těla) žádný vliv na fertilitu a reprodukční schopnosti. U samic potkana bylo při dávce 30 mg/kg/den pozorováno zvýšení počtu preimplantačních a postimplantačních ztrát a snížení průměrného počtu živých embryí. Hodnoty NOEL (10 mg/kg/den) pro tento účinek byly 143krát, 12krát, resp. 11krát vyšší než hodnoty AUC u člověka po podání dávky anagrelidu 2 mg/den, resp. pro metabolity BCH24426 a RL603.

Studie embryofetálního vývoje

Dávky anagrelidu, které byly u potkanů a králíků toxické pro matku, souvisely se zvýšenou resorpcí embryí a mortalitou plodů.

Ve studii prenatalního a postnatalního vývoje u samic potkanů byl při perorálních dávkách anagrelidu ≥ 10 mg/kg zjištěn jiný než nežádoucí účinek v podobě prodloužené doby gestace. Při dávce odpovídající NOEL (3 mg/kg/den) byly hodnoty AUC pro anagrelid a metabolity BCH24426 a RL603 14,2krát a 2krát vyšší než hodnoty AUC u člověka po podání perorální dávky anagrelidu 2 mg/den. Anagrelid v dávce ≥ 60 mg/kg prodloužil délku porodů u samic, respektive mortalitu plodů. Při dávce odpovídající NOEL (30 mg/kg/den) byly hodnoty AUC pro anagrelid, resp. metabolity BCH24426 a RL603, 425krát, 31krát, resp. 13krát vyšší než hodnoty AUC u člověka po podání perorální dávky anagrelidu 2 mg/den.

Mutagenní a kancerogenní potenciál

Studie genotoxického potenciálu anagrelidu neprokázaly žádné mutagenní ani klastogenní účinky.

Ve dvouleté studii kancerogenního účinku u potkanů byly pozorovány non-neoplastické nálezy, které souvisely s nadměrným farmakologickým účinkem, nebo byly takovému účinku přisuzovány. Patří k nim zvýšený výskyt nadledvinových feochromocytomů ve srovnání s kontrolní skupinou samců při všech dávkách (≥ 3 mg/kg/den) a u samic, kterým bylo podáváno 10 mg/kg/den a více. Nejnižší dávka u samců (3 mg/kg/den) odpovídá 37násobku expozice podle AUC u člověka po podání dávky 1 mg dvakrát denně. Děložní adenokarcinomy epigenetického původu by mohly souviset s enzymatickou indukcí skupiny CYP1. Byly pozorovány u samic, kterým bylo podáváno 30 mg/kg/den, což odpovídá 572násobku expozice podle AUC u člověka po podání dávky 1 mg dvakrát denně.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Obsah tobolek

Monohydrát laktózy, povidon, krosypovidon, mikrokrytalická celulóza, magnesium-stearát

Tobolka

oxid titaničitý (E171), indigokarmín (E132), želatina

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

Po 100 dnech od prvního otevření přípravku zlikvidujte.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě do 25 °C v původním obalu.

6.5 Druh obalu a obsah balení

HDPE bílá neprůhledná lahvička s bezpečnostním PP uzávěrem, papírová krabička.

Velikost balení: 100 tobolek.

Upozornění:

Text na etiketě na lahvičce je v rumunštině.

Překlad textu je uveden v Příbalové informaci.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Všechny nepoužitý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Držitel rozhodnutí o registraci

AOP ORPHAN PHARMACEUTICALS AG,
Wilhelminestraße 91/II f, A-1160 Vídeň, Rakousko

Souběžný dovozce

ViaPharma s.r.o., Na Florenci 2116/15, 110 00 Praha 1 – Nové Město, Česká republika

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO

16/123/04-C/PI/021/23

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 18. 6. 2024

10. DATUM REVIZE TEXTU

18. 6. 2024