

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Thromboreductin, 0,5 mg, kapsułki, twarde

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna kapsułka zawiera 0,5 mg anagrelidu (*Anagrelidum*) w postaci anagrelidu chlorowodorku - 0,57 mg.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu

Każda kapsułka twarda zawiera laktozę jednowodną (94 mg).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Kapsułka, twarda

Niebieskie kapsułki twarde wypełnione białym proszkiem.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Thromboreductin jest wskazany w leczeniu nadpłytkowości samoistnej. Decyzja o leczeniu powinna być podejmowana indywidualnie dla każdego pacjenta, w zależności od liczby krwinek płytkowych, wieku pacjenta, objawów klinicznych i danych z wywiadu, od szybkości narastania liczby płytek po postawieniu rozpoznania, współistniejących chorób i czynników ryzyka zakrzepów, oraz od obecnie stosowanego leczenia, np. hydroksymocznikiem lub interferonem alfa.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie anagrelidem powinni rozpoczynać lekarze posiadający doświadczenie w leczeniu nadpłytkowości samoistnej.

Thromboreductin dawkuje się indywidualnie dla każdego pacjenta. Leczenie należy rozpocząć od dawki 0,5 mg na dobę przez pierwszy tydzień, a następnie dawkę należy zwiększać co tydzień o 0,5 mg na dobę, aż do osiągnięcia pożądanej odpowiedzi na leczenie. Zwykle odpowiedź na leczenie występuje w ciągu 2 tygodni stosowania dawek od 1 do 3 mg na dobę. Całkowitą dawkę dobową należy podawać w dwóch (co 12 godzin) lub trzech (co 8 godzin) dawkach podzielonych.

Całkowita dawka dobową nie może być większa niż 5 mg.

Należy systematycznie kontrolować wyniki leczenia. Podczas rozpoczynania leczenia, należy co tydzień kontrolować liczbę płytek, aż do czasu osiągnięcia optymalnej odpowiedzi (normalizacji liczby płytek lub jej zmniejszenia do $< 600\ 000/\mu\text{l}$, lub też zmniejszenia o 50 %); następnie liczbę płytek należy kontrolować w regularnych odstępach czasu.

Zamianę wcześniej stosowanych leków (np. hydroksymocznika lub interferonu α) na anagrelid lub leczenie skojarzone z anagrelidem należy przeprowadzić w taki sposób, aby podawanie nowego leku (leków) rozpocząć przed zakończeniem podawania leków stosowanych wcześniej.

Anagrelid jest przeznaczony do długotrwałego stosowania. Po odstawieniu leku, w ciągu kilku dni liczba płytek osiąga wartość sprzed leczenia.

W przypadku oporności na leczenie anagrelidem, należy rozważyć inne metody leczenia. Podczas leczenia należy systematycznie kontrolować liczbę płytek krwi.

U pacjentów z chorobami układu krążenia zaleca się ostrożność (patrz punkt 4.3 i 4.4). Mało jest dostępnych danych, dotyczących pacjentów z chorobami nerek i wątroby, dlatego anagrelid należy stosować u takich pacjentów tylko po dokładnej analizie stosunku ryzyka do korzyści.

Osoby w podeszłym wieku

Anagrelidem leczono niewielką liczbę pacjentów w podeszłym wieku. Podczas leczenia pacjentów w podeszłym wieku z chorobami układu krążenia zalecana jest ostrożność.

Dzieci i młodzież

Anagrelidem leczono niewielką liczbę dzieci w wieku poniżej 16 lat. Wydaje się, że nie ma większych różnic dawkowania w porównaniu z leczeniem osób dorosłych.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na anagrelid lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Choroby układu krążenia stopnia 3. z ujemnym stosunkiem korzyści do ryzyka lub stopnia 4. (kryteria toksyczności *South West Oncology Group*)
- Ciężka niewydolność nerek (klirens kreatyniny < 30ml/min)
- Umiarkowana lub ciężka niewydolność wątroby.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Monitoring

Podczas leczenia wymagany jest ścisły nadzór kliniczny nad pacjentem, który obejmuje pełną morfologię krwi (hemoglobina, liczba krwinek białych i liczba płytek krwi), ocenę czynności wątroby (AlAT i AspAT) i nerek (stężenie kreatyniny i mocznika w surowicy krwi) oraz analizę stężenia elektrolitów (potasu, magnezu i wapnia).

Przerwanie leczenia i ryzyko powikłań zakrzepowych

W przypadku przerwania stosowania lub zakończenia leczenia zwiększanie się liczby płytek krwi z odbicia jest zmienne, ale liczba płytek krwi zacznie się zwiększać w ciągu 4 dni od zaprzestania leczenia anagrelidem i powróci do wartości sprzed leczenia w ciągu 10 do 14 dni, prawdopodobnie przekraczając wartość początkową. W związku z tym należy często kontrolować liczbę płytek krwi (patrz punkt 4.2).

Należy unikać nagłego przerywania leczenia ze względu na ryzyko nagłego zwiększenia liczby płytek krwi, co może prowadzić do śmiertelnych powikłań zakrzepowych, takich jak udar mózgu. Pacjentów należy poinformować, jak rozpoznawać wczesne objawy przedmiotowe i podmiotowe wskazujące na powikłania zakrzepowe, takie jak udar mózgu lub zawał mięśnia sercowego oraz, że w przypadku wystąpienia objawów należy zwrócić się o pomoc lekarską.

Czynniki sercowo-naczyniowe:

Zgłaszano poważne zdarzenia niepożądane ze strony układu sercowo-naczyniowego w tym *torsade de pointes*, częstoskurcz komorowy, kardiomiopatię, kardiomegalię i zastoinową niewydolność serca (patrz punkt 4.8).

Anagrelid należy stosować z zachowaniem ostrożności u pacjentów ze znanymi czynnikami ryzyka wydłużenia odstępu QT, takimi jak wrodzony zespół wydłużonego odstępu QT, nabyty zespół

wydłużonego odstępu QTc w wywiadzie, przyjmowanie produktów leczniczych mogących wydłużać odstęp QTc oraz hipokalemia.

Należy również zachować ostrożność w przypadku grup pacjentów, u których może wystąpić większe maksymalne stężenie w osoczu (C_{max}) anagrelidu lub jego aktywnego metabolitu, 3-hydroksy anagrelidu, np. u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby lub przyjmujących inhibitory CYP1A2 (patrz punkt 4.5).

Zaleca się dokładne kontrolowanie wpływu na odstęp QTc.

Zaleca się przeprowadzenie badania układu krążenia przed rozpoczęciem leczenia, w tym wykonanie początkowego badania elektrokardiograficznego i echokardiograficznego w celu ustalenia stanu wyjściowego przed rozpoczęciem leczenia anagrelidem. Pacjentów należy kontrolować w trakcie leczenia w celu wykrycia wpływu na układ krążenia, co może wymagać dalszych badań serca i naczyń. Przed podaniem anagrelidu należy skorygować istniejącą hipokalemię lub hipomagnezemię, a następnie okresowo kontrolować stężenie potasu i magnezu podczas leczenia.

Anagrelid jest inhibitorem fosfodiesterazy III cyklicznego adenozynomonofosforanu (cAMP) i ze względu na jego dodatnie działanie inotropowe oraz chronotropowe, anagrelid należy stosować z zachowaniem ostrożności u pacjentów ze stwierdzoną chorobą serca lub jej podejrzeniem, bez względu na wiek pacjenta. Ponadto, poważne zdarzenia niepożądane ze strony układu sercowo-naczyniowego występowały u pacjentów bez podejrzenia choroby serca oraz u pacjentów z prawidłową czynnością układu sercowo-naczyniowego przed leczeniem.

Anergilid należy stosować jedynie, gdy potencjalne korzyści wynikające z leczenia przewyższają związane z nim potencjalne ryzyka.

Kołatanie serca i ból głowy zgłaszano często zwłaszcza na początku terapii (patrz punkt 4.8). Aby zminimalizować takie działania niepożądane, należy stopniowo zwiększać dawkę dobową od początkującej wynoszącej 0,5 mg aż do dawki 1 mg. Zgłaszane działania niepożądane zwykle przemijają po kilku tygodniach.

Nadciśnienie płucne

Zgłaszano przypadki nadciśnienia płucnego u pacjentów leczonych anagrelidem. Przed rozpoczęciem i w czasie leczenia anagrelidem pacjentów należy obserwować w celu wykrycia objawów przedmiotowych i podmiotowych chorób układu krążeniowo-oddechowego.

Zaburzenia czynności wątroby (patrz punkty 4.2 i 4.3)

U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby należy przeprowadzać częste badania mające na celu ich ocenę, zwłaszcza na początku terapii.

Zaburzenia czynności nerek (patrz punkty 4.2 i 4.3)

U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek należy przeprowadzać częste badania mające na celu ich ocenę, zwłaszcza na początku terapii.

Specjalne ostrzeżenie dotyczące substancji pomocniczej

Laktoza

Produkt leczniczy nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Przeprowadzono ograniczone badania właściwości farmakokinetycznych i(lub) farmakodynamicznych wykazujące możliwe interakcje między produktem leczniczym Thromboreductin i innymi produktami leczniczymi.

Następujące leki stosowano jednocześnie z produktem leczniczym Thromboreductin: kwas acetylosalicylowy, acetaminofen, beta-adrenolityk, inhibitory konwertazy angiotensyny (ACE), kłopidogrel, kumarynę, kwas foliowy, amlodypinę, karbamazepinę, hydrochlorotiazyd, indapamid, furosemid, preparaty żelaza, monoazotan izosorbidu, L-tyroksynę, symwastatynę, tiklopidynę, ranitydynę, hydroksymocznik, allopurynol i digoksynę. Z wyjątkiem kwasu acetylosalicylowego (zwiększone ryzyko krwawienia) nie występowały istotne interakcje.

Wpływ innych substancji na anagrelid:

- Anagrelid jest metabolizowany głównie przez enzym CYP1A2. Wiadomo, że kilka produktów leczniczych, w tym fluwoksamina i enoksacyna, hamuje działanie CYP1A2. Teoretycznie takie produkty lecznicze mogłyby niekorzystnie wpływać na eliminację anagrelidu z organizmu. Substancje indukujące CYP1A2 (takie jak omeprazol) mogą zmniejszać ekspozycję na anagrelid (patrz punkt 5.2).
- Badania interakcji *in vivo* u ludzi wykazały, że digoksyna i warfaryna nie wpływają na właściwości farmakokinetyczne anagrelidu.

Wpływ anagrelidu na inne substancje:

- Anagrelid wykazuje pewną ograniczoną aktywność hamującą wobec enzymu CYP1A2, która teoretycznie może stwarzać ryzyko interakcji z innymi jednocześnie podawanymi produktami leczniczymi wykorzystującymi ten sam mechanizm eliminacji z organizmu, np. teofiliną.
- Anagrelid jest inhibitorem PDE III i może nasilać działanie produktów leczniczych o podobnych właściwościach, takich jak leki inotropowe milrynon, enoksymon, amrynon, olprynon i cylostazol.
- Badanie *in vitro* ludzkiej krwi pełnej wykazało, że anagrelid może nasilać antyagregacyjne właściwości kwasu acetylosalicylowego addycyjnie, ale nie synergistycznie.
- W dawkach zalecanych do stosowania w leczeniu nadpłytkowości samoistnej anagrelid może teoretycznie nasilić działanie innych produktów leczniczych, które hamują lub modyfikują czynność płytek krwi, np. kwasu acetylosalicylowego.

Jednoczesne wielokrotne podawanie dawki anagrelidu i kwasu acetylosalicylowego może nasilać działanie hamujące agregację płytek krwi każdego z leków, w porównaniu do samego kwasu acetylosalicylowego. W związku z tym, z powodu braku danych dotyczących pacjentów z nadpłytkowością samoistną, przed rozpoczęciem leczenia należy rozważyć potencjalne ryzyko i korzyści jednoczesnego stosowania anagrelidu z kwasem acetylosalicylowym, w szczególności u pacjentów należących do grupy wysokiego ryzyka wystąpienia krwotoków.

Wpływ anagrelidu na inne produkty medyczne:

- Anagrelid może wywołać zaburzenia jelitowe u niektórych pacjentów i ograniczać wchłanianie doustnych hormonalnych środków antykoncepcyjnych.

Interakcje z pokarmem

Pokarm opóźnia wchłanianie anagrelidu, ale nie zmienia istotnie ekspozycji ogólnoustrojowej. Wykazano, że sok z grejpfrutów hamuje działanie CYP1A2, dlatego może opóźniać eliminację anagrelidu z organizmu.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak jest wystarczających danych dotyczących stosowania anagrelidu u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach, którym podawano bardzo duże dawki leku, wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie). Nie zaleca się więc stosowania produktu Thromboreductin w okresie ciąży. Jeśli Thromboreductin jest stosowany w okresie ciąży lub jeśli w trakcie stosowania produktu leczniczego zostanie stwierdzona ciąża, pacjentkę należy poinformować o potencjalnym zagrożeniu dla płodu.

Kobiety w wieku rozrodczym powinny stosować skuteczne metody antykoncepcji w trakcie stosowania produktu leczniczego Thromboreductin.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy anagrelid przenika do mleka kobiet karmiących piersią. Mając na uwadze fakt, że wiele produktów leczniczych przenika do mleka ludzkiego, oraz możliwość wystąpienia działań niepożądanych u niemowląt karmionych piersią, pacjentki powinny przerwać karmienie piersią podczas stosowania produktu Thromboreductin.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie przeprowadzono badań dotyczących wpływu produktu leczniczego na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Podczas badań klinicznych często odnotowywano zawroty głowy. Należy poinformować pacjentów, aby nie prowadzili pojazdów ani nie obsługiwali maszyn, jeśli podczas stosowania produktu Thromboreductin wystąpią u nich zawroty głowy.

4.8 Działania niepożądane

Najczęściej zgłaszane działania niepożądane związane z lekiem, które miały niewielkie nasilenie i zmniejszały się w trakcie leczenia obejmowały: ból głowy, kołatanie serca, obrzęki, nudności oraz biegunkę.

Takich reakcji niepożądanych spodziewano się w oparciu o właściwości farmakologiczne anagrelidu (inhibicja PDE III; patrz punkt 5.1 Właściwości farmakodynamiczne). Stopniowe dostosowywanie dawki od dawki początkowej wynoszącej 0,5 do 1 mg na dobę może ograniczyć opisywane działanie.

Następujące działania niepożądane wymieniono według klasyfikacji układów i narządów oraz częstości ich występowania:

Bardzo często ($\geq 1/10$)

Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)

Niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$)

Rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$)

Bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$)

Częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

Często: niedokrwistość, wybroczyny

Niezbyt często: małopłytkowość, krwotok, wylewy podskórne

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania

Często: obrzęk

Niezbyt często: zwiększenie masy ciała

Zaburzenia układu nerwowego

Bardzo często: ból głowy

Często: zawroty głowy, parestezje, bezsenność

Niezbyt często: depresja, nerwowość, suchota błony śluzowej jamy ustnej, migrena

Częstość nieznana: niedoczulica, udar mózgu*

Zaburzenia oka

Niezbyt często: zaburzenia widzenia, zapalenie spojówek

Zaburzenia ucha i błędnika

Niezbyt często: szumy uszne

Zaburzenia serca

Często: kołatanie serca, częstoskurcz, nadciśnienie tętnicze

Niezbyt często: niewydolność serca, zastoinowa niewydolność serca, arytmia, częstoskurcz nadkomorowy, częstoskurcz komorowy, omdlenie

Rzadko: migotanie przedsionków, dławica piersiowa, zawał serca*, niedociśnienie ortostatyczne, dławica Prinzmetala

Częstość nieznana: *torsade de pointes*

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

Często: krwawienie z nosa

Niezbyt często: duszność, zapalenie dróg oddechowych, nadciśnienie płucne

Rzadko: wysięk opłucnowy, zapalenie płuc, astma

Częstość nieznana: zwłóknienie płuc

Zaburzenia żołądka i jelit

Często: nudności, biegunka, dyspepsja

Niezbyt często: wymioty, wzdęcia, zaparcie, ból brzucha

Rzadko: zapalenie błony śluzowej żołądka, brak łaknienia

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Często: wyprysk

Niezbyt często: łysienie, świąd

Rzadko: wysypka

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej

Często: ból pleców

Niezbyt często: bóle mięśniowe, bóle stawowe

Zaburzenia nerek i dróg moczowych

Niezbyt często: niewydolność nerek, zakażenie układu moczowego

Rzadko: oddawanie moczu w nocy

Częstość nieznana: kanalikowo-śródmiąższowe zapalenie nerek

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

Rzadko: zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Często: zmęczenie

Niezbyt często: ból, osłabienie

Rzadko: objawy grypopodobne, dreszcze, złe samopoczucie

* Udar mózgu, zawał mięśnia sercowego - patrz punkt 4.4 Przerwanie leczenia i ryzyko powikłań zakrzepowych.

Następujących działań niepożądanych wymienianych w literaturze nie zaobserwowano dotychczas podczas przyjmowania produktu Thromboreductin:

Pancytopenia, retencja płynów, zmniejszenie masy ciała, dezorientacja, niepamięć, senność, nieprawidłowa koordynacja, dyzartria, diplopia, kardiomegalia, kardiomiopatia, wysięk osierdziowy, rozszerzenie naczyń, wysięk opłucnowy, nadciśnienie płucne, nacieki w płucach, alergiczne zapalenie pęcherzyków płucnych, anoreksja, zapalenie trzustki, krwotok z przewodu pokarmowego, zaburzenia żołądkowo-jelitowe, zapalenie okrężnicy, krwawienie z dziąseł, suchość skóry, zwiększone stężenie kreatyniny we krwi, ból w klatce piersiowej, gorączka, astenia, impotencja.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa, tel.: + 48 22 49 21 301, faks: + 48 22 49 21 309, strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Produkt Thromboreductin w dawkach większych niż zalecane powoduje obniżenie ciśnienia tętniczego krwi, co może wywołać niedociśnienie tętnicze i tachykardię. Pojedyncza dawka 5 mg anagrelidu może doprowadzić do obniżenia ciśnienia tętniczego krwi, któremu zwykle towarzyszą zawroty głowy.

Otrzymano niewielką liczbę raportów dotyczących przedawkowania anagrelidu. Zgłaszane objawy obejmowały częstoskurcz zatokowy i wymioty. Objawy ustępowały podczas leczenia zachowawczego.

Nie ma swoiste antidotum dla anagrelidu.

W razie przedawkowania wymagana jest ścisła obserwacja pacjenta, która obejmuje kontrolowanie ilości płytek krwi w celu stwierdzenia małopłytkowości. Dawkę należy zmniejszyć lub odstawić lek, w zależności od sytuacji, aż ilość płytek krwi powróci do prawidłowej wartości.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące
Kod ATC: L 01 XX 35

Wpływ na częstość akcji serca i odstęp QTc

Wpływ anagrelidu podawanego w dwóch różnych dawkach (dawka pojedyncza 0,5 mg lub 2,5 mg) na częstość akcji serca oraz odstęp QTc oceniono w randomizowanym, podwójnie zaślepionym, kontrolowanym placebo i substancją czynną, krzyżowym badaniu w grupie zdrowych, dorosłych mężczyzn i kobiet.

Zaobserwowano zależne od dawki zwiększenie częstości akcji serca w czasie pierwszych 12 godzin, z najwyższą częstością obserwowaną w okresie, kiedy produkt występował w najwyższym stężeniu. Maksymalna zmiana średniej częstości akcji serca występowała po 2 godzinach od podania i wynosiła +7,8 uderzeń na minutę dla dawki 0,5 mg oraz +29,1 uderzeń na minutę dla dawki 2,5 mg.

Zaobserwowano przemijające zwiększenie średniego odstępu QTc dla obydwu dawek w okresie zwiększonej częstości akcji serca. Maksymalna zmiana w średnim QTcF (skorygowanym wg. Fridericia) wynosiła +5,0 ms po 2 godzinach dla dawki 0,5 mg oraz +10,0 ms po 1 godzinie dla dawki 2,5 mg.

Anagrelid powoduje zależne od dawki zmniejszenie liczby płytek krwi; mechanizm działania nie jest znany. Mechanizm działania jest swoisty gatunkowo dla ludzi, nie ma danych dotyczących działania obniżającego liczbę płytek w żadnym doświadczalnym modelu zwierzęcym. Dlatego zakłada się, że anagrelid działa za pośrednictwem metabolitu, który powstaje w organizmie człowieka. Anagrelid wywiera swoje działanie poprzez zmniejszanie wielkości i ploidii megakariocytów w pomiototycznej fazie dojrzewania.

Anagrelid nie powoduje istotnych zmian dotyczących krwinek białych i parametrów krzepnięcia, obserwowano natomiast niewielkie zmiany dotyczące krwinek czerwonych.

Podczas podawania dużych dawek nieterapeutycznych, anagrelid hamuje fosfodiesterazę c-AMP oraz indukowaną przez ADP i kolagen agregację trombocytów.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Biodostępność anagrelidu po podaniu doustnym wynosi 70 %, co wynika z danych z badania bilansu. U zdrowych ochotników czas potrzebny do osiągnięcia maksymalnego stężenia w osoczu (T_{max}) wynosił 1 do 2 godzin, okres półtrwania w fazie eliminacji jest krótki (1 do 2 godzin). Anagrelid ma dużą objętość dystrybucji (120 l/kg), dystrybucja w różnych kompartmentach jest nieznana, podobnie jak wiązanie z białkami osocza. Anagrelid jest intensywnie metabolizowany do co najmniej 4 metabolitów.

Wpływ omeprazolu, induktora CYP1A2, na farmakokinetykę anagrelidu po podaniu wielokrotnym dawki 40 mg raz na dobę zbadano u 20 zdrowych, dorosłych ochotników. Wyniki wykazały, że w obecności omeprazolu wartości $AUC_{(0-\infty)}$, $AUC_{(0-t)}$ oraz C_{max} anagrelidu uległy zmniejszeniu odpowiednio o 27%, 26% i 36%; a odpowiadające wartości dla 3-hydroksyanagrelidu, który jest aktywnym metabolitem anagrelidu, uległy zmniejszeniu odpowiednio o 13%, 14% i 18%. Po podaniu anagrelidu znakowanego ^{14}C , 75% radioaktywności wydala się w ciągu 6 dni w moczu, 10% wydala się z kałem.

Doświadczenie kliniczne u pacjentów będących i nie będących na czczo wykazuje, że pokarm nie wywiera wpływu na działanie anagrelidu.

Ze względu na krótki okres półtrwania nie powinno następować gromadzenie anagrelidu podczas długotrwałego stosowania. Potwierdzają to doświadczenia kliniczne: po zaprzestaniu leczenia liczba płytek powraca do stanu przed leczeniem w ciągu 4 do 8 dni.

Zgodnie z opublikowanymi danymi ekspozycja na anagrelid jest ośmiokrotnie większa u pacjentów ze średniego stopnia zaburzeniem czynności wątroby (patrz punkt 5.2).

Brak jest danych dotyczących pacjentów w podeszłym wieku. Pacjentów stosujących anagrelid należy uważnie monitorować, szczególnie na początku leczenia (patrz punkt 4.4).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W celu oceny toksyczności ostrej i przewlekłej, przeprowadzono badania doświadczalne u różnych gatunków zwierząt, w tym u myszy, szczurów, psów i małp. Jednak ponieważ działanie anagrelidu zmniejszające liczbę płytek nie może być odtworzone u zwierząt doświadczalnych z powodu braku lub niewystarczającego metabolizmu substancji czynnej, wyniki tych badań mają ograniczoną wartość dla interpretacji bezpieczeństwa stosowania anagrelidu. Anagrelid jest stosowany u ludzi od ponad 15 lat i brak jest nawet pojedynczych doniesień o potencjalnej rakotwórczości; dotyczy to także braku przypadków białaczki. Dotychczas nie wykluczono możliwości działania teratogennego.

Toksyczność ostra: dawki 2500 mg/kg mc., 1500 mg/kg mc. i 200 mg/kg mc. podawane myszom, szczurom i małpom nie były letalne.

Toksyczność przewlekła: badania długotrwałego narażenia prowadzono u różnych gatunków zwierząt (szczury, psy i małpy) przez okres do 1 roku. Brak jest badań dotyczących rakotwórczości.

Działanie mutagenne i rakotwórcze: anagrelid nie wykazywał działania mutagennego w trzech doświadczeniach *in vitro* oraz *in vivo*. Wyniki te nie są jednoznaczne, ponieważ u ludzi mogą pojawiać się odmiennie metabolity niż w powyższych standardowych testach. Brak jest długotrwałych badań działania rakotwórczego.

Toksyczne działanie na reprodukcję: badania działania teratogennego i odmiennego niż teratogenne przeprowadzono na szczurach. Przeprowadzono badania segmentu I na szczurach, badania segmentu II na szczurach i królikach, oraz badania segmentu III. Brak jest dowodów działania teratogennego. W badaniach segmentu I obserwowano zależne od dawki zwiększenie ilości wczesnych resorpcji płodu, wydłużenie okresu ciąży, zmniejszenie wielkości miotu i obniżony indeks przeżycia. W badaniach segmentu III obserwowano wzrost śmiertelności i obniżony indeks przeżycia w pierwszym tygodniu laktacji. Ponieważ działanie anagrelidu u ludzi jest gatunkowo swoiste, dane

o toksycznym wpływie na reprodukcję u szczurów mają ograniczoną wartość. Niezależnie od tego, anagrelid jest przeciwwskazany w czasie ciąży (patrz 4.6).

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Laktoza jednowodna
Powidon
Krospowidon (typ A)
Celuloza mikrokrystaliczna (typ 102)
Magnezu stearynian

Otoczka

Tytanu dwutlenek (E 171)
Czerwień indygo (E 132)
Żelatyna
Woda oczyszczona

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Pojemnik polietylenowy (HDPE) z zakrętką polipropylenową, zawierający 100 kapsułek, w tekturowym pudełku.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Bez specjalnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH
Leopold-Ungar-Platz 2
1190 Wiedeń, Austria

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

10331

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU
I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 5 kwietnia 2004

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 28 stycznia 2014

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**