

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Тромборедуктин 0,5 mg твърди капсули
Thromboreductin 0.5 mg hard capsules

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка капсула съдържа анагрелид хидрохлорид монохидрат (anagrelide hydrochloride monohydrate), еквивалентен на 0,5 mg анагрелид (anagrelide).

Помощно вещество с известно действие:

Всяка капсула съдържа 94 mg лактоза монохидрат.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Твърда капсула.

Сини твърди капсули номер 4, с дължина $14,3 \pm 0,3$ mm, съдържащи бял прах.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1. Терапевтични показания

Тромборедуктин е показан за намаляване на повишения брой тромбоцити и свързаните с тях клинични симптоми при високорискови пациенти с есенциална тромбоцитемия.

Високорисков е пациент с есенциална тромбоцитемия, при който е налице една или повече от следните характеристики:

- Възраст ≥ 60 години
- Брой тромбоцити $\geq 1\,000 \times 10^9/l$
- Повишаване на броя на тромбоцитите с $\geq 300 \times 10^9/l$ в рамките на 3 месеца
- Тежки тромбоеморагични или исхемични симптоми в анамнезата
- Съдови рискови фактори

4.2. Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Провеждането на лечение с Тромборедуктин трябва да се извършва от лекари с опит в лечението на пациенти с есенциална тромбоцитемия.

Дозировката на Тромборедуктин трябва да се определя индивидуално при всеки пациент и да се контролира от лекаря.

Лечението трябва да започне с 0,5 mg до 1,0 mg дневно и да се поддържа за поне 1 седмица. След една седмица дозата може да бъде приспособена индивидуално, за да се осигури възможно най-

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Кратка характеристика на продукта Приложение 1	
Към Рег. №	20060389
Разрешение №	62582, 30-05-2023
BG/MA/MP -	/
Одобрение №	/



ниската необходима доза, която да поддържа тромбоцитен брой $< 600 \times 10^9/l$. Идеалният тромбоцитен брой е между $150 \times 10^9/l$ и $400 \times 10^9/l$.

Увеличаването на дневната доза не трябва да надвишава 0,5 mg дневно на седмица и максималната единична доза не трябва да надвишава 2,5 mg. Дневната доза не трябва да надвишава 5 mg.

Ако общата дневна доза Тромборедуктин е по-висока от 0,5 mg, тя трябва да се раздели на два приема дневно (на всеки 12 часа) или на три приема дневно (на всеки 8 часа).

Ефектът от лечението с Тромборедуктин трябва се контролира редовно (вж. точка 4.4). В началото на лечението броят на тромбоцитите трябва да се проверява ежеседмично до постигане на индивидуален оптимален отговор (нормализиране броя на тромбоцитите или намаляване до $< 600 \times 10^9/l$), след което проверката на броя на тромбоцитите трябва да се извършва регулярно по преценка на лекуващия лекар.

Обикновено намаляването на тромбоцитния брой може да се види в рамките на 14 до 21 дни след началото на лечението. При повечето пациенти адекватен терапевтичен отговор може да се достигне и поддържа с дневна доза между 1 и 3 mg

Тромборедуктин е предназначен за продължителна употреба. При спиране на лечението броят на тромбоцитите се увеличава след 4 до 8 дни и в рамките на 10 до 14 дни се възвръща към изходното ниво отпреди началото на терапията.

Пациенти в старческа възраст

Не са необходими промени на дозата анагрелид съобразно възрастта при лечение на пациенти в старческа възраст.

Бъбречно увреждане

Няма налични фармакокинетични данни за тази популация пациенти, затова потенциалните рискове и ползи от лечението с анагрелид при пациенти с бъбречно увреждане трябва да бъдат оценени преди започване на лечението (вж. точки 4.3, 4.4 и 5.1). Лечението с анагрелид при пациенти с тежка бъбречна недостатъчност (креатининов клирънс $< 30 \text{ ml/min}$) е противопоказано (вж. точка 4.3).

Чернодробно увреждане

Няма налични конкретни фармакокинетични данни за тази популация пациенти. Чернодробният метаболизъм и функция представлява основен път за клирънс на лекарството и следователно може да се очаква да повлияе този процес. Преди лечението на пациенти с леко чернодробно увреждане трябва да се вземат предвид потенциалните рискове и предимства на терапията с анагрелид (вж. точки 4.3 и 4.4).

Лечението с анагрелид при пациенти с умерена или тежка чернодробна недостатъчност е противопоказано (вж. точка 4.3).

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на анагрелид при деца на възраст до 18 години не е установена. Наличните понастоящем данни са описани в точка 5.2, но препоръки за дозировката не могат да бъдат дадени.

Начин на приложение

За перорално приложение. Тромборедуктин твърди капсули трябва да се поглъщат цели с малко количество течност.



4.3. Противопоказания

- Свръхчувствителност към анагрелид или към някои от помощните вещества, изброени в точка 6.1
- При сърдечносъдово заболяване степен 3 с отрицателна оценка на съотношението полза/риск или степен 4 (по критериите на South West Oncology Group)
- Тежка бъбречна недостатъчност (креатининов клирънс < 30 ml/min).
- Средна до тежка чернодробна недостатъчност

4.4. Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Общи

Анагрелид трябва да се използва само ако потенциалните ползи надвишават потенциалните рискове.

Терапията изисква непрекъснато клинично наблюдение на пациента, което включва пълна кръвна картина (хемоглобин, бели кръвни клетки и тромбоцити), оценка на чернодробната (АлАТ и АсАТ), и бъбречната (серумен креатинин и урея) функция и електролитите (калий, магнезий и калций).

Спиране на лечението и тромботичен риск

При прекъсване или прекратяване на употребата на лекарството повишението на броя на тромбоцитите може да бъде в различна степен, но до 4 дена след спирането на лечението с анагрелид броят на тромбоцитите ще започне да се покачва и след 10 – 14 дена ще достигне стойностите от преди започване на лечението, като може да се повиши и над тези стойности. Затова броят на тромбоцитите трябва да се проверява често (вж. точка 4.2).

Внезапното спиране на лечението трябва да се избягва поради риска от рязко повишение на броя на тромбоцитите, което може да доведе до потенциално смъртоносни тромботични усложнения като напр. мозъчен инфаркт. На пациентите трябва да се обясни как да разпознаят ранните признаци и симптоми на тромботични усложнения като мозъчен инфаркт или инфаркт на миокарда и че трябва да търсят медицинска помощ при поява на такива симптоми.

Сърдечно-съдови

Съобщени са тежки сърдечно-съдови нежелани лекарствени реакции, включително случаи на torsade de pointes, камерна тахикардия, кардиомиопатия, кардиомегалия и застойна сърдечна недостатъчност (вж. точка 4.8).

Анагрелид трябва да се използва с повишено внимание при пациенти с известни рискови фактори за удължаване на QT интервала, като синдром на вродено удължаване на QT, известна анамнеза за придобито удължаване на QTс, лекарствени продукти, които могат да удължат QTс интервала, и хипокалиемия.

Препоръчва се внимателно наблюдение за ефект върху QTс интервала.

Трябва да се внимава и при популации, които могат да имат по-висока максимална плазмена концентрация (C_{max}) на анагрелид или неговия активен метаболит 3-хидрокси-анагрелид, напр. пациенти с чернодробно увреждане или използване с инхибитори на CYP1A2 (вж. точка 4.5).

Препоръчва се сърдечно-съдов преглед преди лечението, включително начално ЕКГ и ехокардиография, преди започване на терапия с анагрелид. Пациентите трябва да се следят по време на терапията за данни за ефекти върху сърдечно-съдовата система, които могат да изискват допълнителен кардиологичен преглед и изследване. Хипокалиемията или хипомагнемията



трябва да бъдат коригирани преди приложението на анагрелид и трябва да се наблюдават периодично по време на терапията.

Анагрелидът е инхибитор на цАМФ-фосфодиестераза III (PDE III) и поради неговите позитивни инотропни и хронотропни ефекти анагрелид трябва да се използва с повишено внимание при пациенти на всякаква възраст с известно или подозирано сърдечно заболяване.

Освен това тежки сърдечно-съдови нежелани събития са се появили и при пациенти без подозирано сърдечно заболяване и без отклонения при сърдечно-съдовия преглед преди терапията.

Често са наблюдавани сърцебиене и главоболие, главно в началото на лечението (вж. точка 4.8). Тези нежелани лекарствени реакции могат да бъдат редуцирани посредством плавно увеличаване на дозировката, като началната доза е 0,5 до 1,0 mg дневно и обичайно отшумяват в рамките на няколко седмици.

Белодробна хипертония

Съобщени са случаи на белодробна хипертония при пациенти, лекувани с анагрелид. Пациентите трябва да бъдат оценявани за признаци и симптоми на сърдечно-съдово заболяване преди започване и по време на лечението с анагрелид.

Чернодробно увреждане (вж. точки 4.2. и 4.3):

При пациенти с нарушена функция на черния дроб са необходими чести изследвания за функциите на черния дроб, особено в началото на лечението.

Бъбречно увреждане (вж. точки 4.2. и 4.3.)

При пациенти с нарушена функция на бъбреците са необходими чести изследвания на функцията на бъбреците, особено в началото на терапията.

Тромборедуктин съдържа лактоза.

Пациенти с редки наследствени проблеми на непоносимост към галактоза, пълнен лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат това лекарство.

4.5. Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

До момента са проведени ограничени фармакокинетични и/или фармакодинамични проучвания, които изследват възможни взаимодействия между анагрелид и други лекарствени продукти.

Едновременно с анагрелид са прилагани следните лекарства: ацетилсалицилова киселина, ацетаминофен, бета-блокери, АСЕ-инхибитори, клопидогрел, кумарин, фолиева киселина, амлодипин, карбамазепин, хидрохлоротиазид, индапамид, фуросемид, желязо, изосорбидмононитрат, левотироксин натрий, симвастатин, тиклопидин, ранитидин, хидроксиурей (хидроксикарбамид), алопуринол и дигоксин.

С изключение на ацетилсалициловата киселина (повишен риск от кървене), не са наблюдавани значителни взаимодействия.

Ефекти на други вещества върху анагрелид:

- Анагрелид се метаболизира предимно от CYP1A2. CYP1A2 се инхибира от различни лекарствени продукти, включително флувоксамин и еноксацин, и такива лекарствени продукти могат теоретично да окажат отрицателно въздействие върху клирънса на анагрелид. Индуктори на CYP1A2 (като напр. омепразол) може да понижат експозицията на анагрелид (вж. точка 5.2).



- *In vivo* проучвания на взаимодействия при хора показват, че дигоксин и варфарин не влияят на фармакокинетичните свойства на анагрелид.
- Необходимо е повишено внимание при употреба на анагрелид с лекарствени продукти, които могат да удължат QTc интервала и при пациенти с хипокалиемия.

Ефекти на анагрелид върху други вещества:

- Анагрелид има известна ограничена инхибираща активност спрямо CYP1A2, което може да представлява теоретична възможност за взаимодействия с други едновременно прилагани лекарствени продукти, чийто клирънс също се осъществява посредством CYP1A2, напр. теофилин.
- Анагрелид е инхибитор на PDE III. Ефектите на лекарствени продукти със сходни свойства, като например инотропите милринон, еноксимон, амринон, олпринон и цилостазол могат да се обострят от анагрелид.
- *In vitro* проучване на цяла човешка кръв показва, че антиагрегационните ефекти на ацетилсалициловата киселина са били адитивно, но не и синергично повишени от наличието на анагрелид. При дозите, препоръчвани за лечение на есенциална тромбоземия, анагрелид може теоретично да усилва ефектите от други лекарствени продукти, които инхибират или променят функцията на тромбоцитите, напр. ацетилсалицилова киселина.
Едновременното прилагане на повторни дози анагрелид и ацетилсалицилова киселина може да усилва потискащите агрегацията на тромбоцитите ефекти на всяко от лекарствата в сравнение с прилагането само на ацетилсалицилова киселина. При някои пациенти с ЕТ, които са били лекувани едновременно с ацетилсалицилова киселина и анагрелид, са настъпили големи кръвоизливи. Затова, поради липсата на данни при пациенти с ЕТ, преди започване на лечението следва да бъде направена оценка на възможните рискове от едновременната употреба на анагрелид и ацетилсалицилова киселина, особено при пациенти с висок хеморагичен риск.
- Анагрелид може да причини чревни нарушения при някои пациенти и да влоши абсорбцията на хормонални перорални контрацептиви.

Взаимодействия с храна

Храната забавя абсорбирането на анагрелид, но не променя значително системната експозиция. Ефектите на храната върху бионаличността не се считат за клинично релевантни към употребата на анагрелид.

Доказано е, че сокът от грейпфрут инхибира CYP1A2 и по този начин може да намали клирънса на анагрелид.

4.6. Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Няма достатъчно данни при хората относно приема по време на бременност. Проучвания върху животни показват репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3). Потенциалният риск за хората е неизвестен и поради тази причина анагрелид не се препоръчва по време на бременност. В случай, че анагрелид се прилага по време на бременност или ако пациентката забременее докато използва лекарствения продукт, тя трябва да бъде уведомена за възможния риск за плода.

Жени с детероден потенциал

Жените с детероден потенциал трябва да използват подходящи контрацептивни мерки по време на лечение с анагрелид.

Кърмене

Не е известно дали анагрелид/метаболитите се екскретират в кърмата. Наличните данни при



Сърдечни нарушения

Чести:	сърцебиене, тахикардия, хипертония
Нечести:	сърдечна недостатъчност, застойна сърдечна недостатъчност, аритмия, надкамерна тахикардия, камерна тахикардия, синкоп
Редки:	предсърдно мъждене, ангина пекторис, инфаркт на миокарда, ортостатична хипотония, стенокардия на Prinzmetal
С неизвестна честота:	Torsade de pointes

Респираторни, гръдни и медиастианални нарушения

Чести:	крвотечение от носа
Нечести:	белодробна хипертония, задух, респираторна инфекция
Редки:	плеврален излив, пневмония, астма
С неизвестна честота:	белодробна фиброза

Стомашно-чревни нарушения

Чести:	гадене, диария, диспепсия
Нечести:	повръщане, метеоризъм, запек, коремна болка
Редки:	гастрит, загуба на апетит

Нарушения на кожата и подкожната тъкан

Чести:	екзема
Нечести:	алопеция, пруритус
Редки:	обрив

Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан

Чести:	болки в гърба
Нечести:	миалгия (болки по мускулите), болки в ставите

Нарушения на бъбреците и пикочните пътища

Нечести:	бъбречна недостатъчност, възпаление на пикочните пътища
Редки:	нощно напикаване
С неизвестна честота:	тубулоинтерстициален нефрит

Хепатобилиарни нарушения

Редки:	повишени чернодробни ензими
--------	-----------------------------

Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение

Чести:	умора
Нечести:	болка, отпадналост
Редки:	грипоподобни симптоми, втрисане, общо неразположение

*Мозъчен инфаркт, инфаркт на миокарда – вижте точка 4.4, Спиране на лечението и тромботичен риск.

Следните нежелани лекарствени реакции към анагрелид са описани в литературата:

Панцитопения, задръжка на течности, загуба на тегло, обърканост, амнезия, сънливост, загуба на координация, дизартрия, диплопия, кардиомегалия, кардиомиопатия, ексудативен перикардит, вазодилатация, плеврална ефузия, белодробна хипертония, белодробни инфилтрати, алергичен алвеолит, анорексия, панкреатит, кръвоизлив в стомашно-чревния тракт, стомашно-чревно нарушение, колит, кървене на венците, суха кожа, повишен креатинин в серума, болка в гърдите, треска, астения, импотентност.



Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция на:

Изпълнителна агенция по лекарствата
ул. „Дамян Груев” № 8
1303 София
тел.: +359 2 8903417
уебсайт: www.bda.bg

4.9. Предозиране

При дози, по-високи от препоръчителните, лекарствените продукти съдържащи анагрелид водят до понижаване на кръвното налягане, което може да причини хипотония, както и тахикардия. Единична доза от 5 mg анагрелид може да понижи кръвното налягане обичайно придружено от световъртеж.

Има малък брой съобщения за предозиране с анагрелид. Съобщените симптоми включват синусова тахикардия и повръщане. Симптомите се подобряват с консервативно лечение.

Не е установен конкретен антидот за анагрелид.

В случай на предозиране е необходимо внимателно клинично наблюдение на пациента. Това включва проследяване на броя на тромбоцитите във връзка с тромбоцитопения. При необходимост дозата може да се намали или да се спре приемът, докато броят на тромбоцитите се върне в нормалните граници.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: други антинеопластични вещества, АТС код: L01XX35.

Механизъм на действие

Анагрелид причинява дозово зависимо и селективно понижаване на броя тромбоцити при хората; специфичният механизъм на действие все още не е напълно изяснен.

Анагрелид е инхибитор на cAMP PDE III.

In vitro проучвания върху мегакариоцитопоезата при животни показват, че инхибиращият ефект върху тромбоцитното производство е причинен от забавяне в зреенето и редуциране на размера и пloidията на мегакариоцитите. Биопсия от костен мозък на лекувани пациенти доказва подобни *in vivo* ефекти.

Фармакодинамични ефекти

Ефекти върху сърдечната честота и QTc интервала

Ефектът на две дозови нива анагрелид (еднократни дози от 0,5 mg и 2,5 mg) върху сърдечната честота и QTc интервала е оценен в едно двойносляпо, рандомизирано, плацебо- и активно-контролирано, кръстосано проучване при здрави възрастни мъже и жени.

През първите 12 часа се наблюдава свързано с дозата увеличение на сърдечната честота, като максималното увеличение се наблюдава около времето на максималните концентрации.



Максималната промяна в средната стойност на сърдечната честота се наблюдава на 2-ия час след приложението и е +7,8 удара в минута (у/мин) за 0,5 mg и +29,1 у/мин за 2,5 mg. Преходно увеличение на средната стойност на QTc се наблюдава и при двете дози през периодите на увеличаваща се сърдечна честота, като максималната промяна в средното QTcF (Fridericia correction) е +5,0 ms, проявяваща се на 2-ия час за 0,5 mg, и +10,0 ms, проявяваща се на 1-ия час за 2,5 mg.

Във високи терапевтични дози анагрелид не предизвиква съществени промени в белите кръвни клетки и коагулационните параметри, но може да причини минимални промени в червените кръвни клетки.

При прилагане във високи нетерапевтични дози анагрелид инхибира цАМФ-фосфодиестеразата и АДФ и колаген-индуцираната тромбоцитна агрегация.

5.2. Фармакокинетични свойства

Абсорбция

Приблизително 75% от анагрелида се абсорбира в стомашно-чревния тракт при хора след перорално приложение. При здрави доброволци времето за достигане на максимално плазмено ниво (T_{max}) е било приблизително 1,38 часа, елиминационният полуживот е бил приблизително 1,38 часа.

Едно фармакокинетично проучване съобщава отложено T_{max} , както и понижени C_{max} и AUC на Тромборедуктин в сравнение с друго съдържащо анагрелид лекарство. Това забавено усвояване на активното вещество на Тромборедуктин, може да е причина за различния профил на нежеланите лекарствени реакции.

Абсорбцията на анагрелид от стомашно-чревния тракт се забавя чрез едновременно приемане. Кулминацията на максималното плазмено ниво може да се забави с до 2 часа. Този факт няма значителен ефект върху бионаличността и клиничната активност.

Разпределение

Анагрелид има висок обем на разпределение (12 l/kg). Разпределението в различните части, както и степента на свързване с плазмените протеини не е известна.

Биотрансформация

Анагрелидът се метаболизира интензивно, главно чрез CYP1A2 в черния дроб, с образуване на 3-хидроксианагрелид, който допълнително се метаболизира до 2-амино-5,6-дихлоро-3,4-дихидрохиназолин. 3-хидроксианагрелид, както и анагрелид, засяга мегакариопоезата и показва дори по-силен ефект по отношение на инхибирането на фосфодиестераза III.

Ефектът на омепразол, който е индуктор на CYP1A2, върху фармакокинетиката на анагрелид при възрастни е изследван при 20 здрави доброволци при многократно приложение в дозировка 40 mg веднъж дневно. Резултатите показват, че в присъствието на омепразол $AUC_{0 \rightarrow \infty}$, $AUC_{0 \rightarrow 1}$ и C_{max} на анагрелид са понижени съответно с 27%, 26% и 36%, а съответните стойности за 3-хидрокси-анагрелид, който е активен метаболит на анагрелид, са понижени с 13%, 14% и 18%.

Елиминиране

След прилагане на C^{14} белязан анагрелид, 75% от радиоактивността се отделя до 6-ия ден чрез урината и 10% чрез изпражненията.

Поради краткия полуживот не се наблюдава натрупване на анагрелид при продължителна употреба. Това заключение се подкрепя и от клиничния опит: след спиране на лечението броят на



тромбоцитите се възвръща към изходно ниво за 4 до 8 дни.

Старческа възраст

Анализирани са фармакокинетичните данни при пациенти с миелопролиферативно заболяване, лекувани с анагрелид за 4 седмици. Плазмените нива са били сравнени с пациенти на възраст < 65 години (n=16) и ≥ 65 години (n=18).

Педиатрична популация

Фармакокинетичните данни при деца и юноши, на гладно (възрастов диапазон 7 – 16 години) с есенциална тромбоцитемия показват, че нормализираната експозиция, C_{max} и AUC на анагрелид са били по-високи при деца/юноши в сравнение с възрастни. Имало е и тенденция към по-висока експозиция на активния метаболит.

5.3. Предклинични данни за безопасност

Токсичност при многократно приложение

След многократно перорално приложение на анагрелид при кучета, субендокардиален кръвоизлив и фокална миокардна некроза са наблюдавани при дози 1 mg/kg/ден (12 до 16 пъти максималната терапевтична доза) или по-високи при мъжки и женски, като мъжките са били по-чувствителни. Нивото без наблюдаван ефект (no observed effect level, NOEL) за мъжки кучета (0,3 mg/kg/ден) съответства на 0,1, 0,1 и 1,6 пъти AUC при хора съответно за анагрелид 2 mg дневно и метаболитите BCH24426 и RL603.

Репродуктивна токсичност

Фертилитет

При мъжки плъхове е установено, че анагрелид при перорални дози до 240 mg/kg/ден (> 1000 пъти от доза от 2 mg/ден на база телесна повърхност) няма ефект върху фертилитета и репродуктивната способност. При женски плъхове се наблюдава увеличение на загубите преди и след имплантиране и намаляване на средния брой живи ембриони при 30 mg/kg/ден. NOEL (10 mg/kg/ден) за такъв ефект е 143, 12 и 11 пъти по-високо от AUC при хора, на които е приложена доза анагрелид 2 mg/ден, и метаболитите BCH24426 и RL603, съответно.

Проучвания за ембриофеталното развитие

Майчините токсични дози анагрелид при плъхове и зайци са свързани с повишена ембрионална резорбция и фетална смъртност.

При проучване пре- и постнаталното развитие при женски плъхове анагрелид при перорални дози ≥10 mg/kg предизвиква увеличение на гестационната продължителност без неблагоприятен ефект. При дозата NOEL (3 mg/kg дневно) AUC за анагрелид и метаболитите BCH24426 и RL603 са съответно 14, 2 и 2 пъти по-високи от AUC при хора, на които е приложена перорална доза 2 mg анагрелид на ден.

Анагрелид при ≥60 mg/kg увеличава времето за раждане и смъртността съответно в майката и плода. При дозата NOEL (30 mg/kg дневно) AUC за анагрелид и метаболитите BCH24426 и RL603 са съответно 425, 31 и 13 пъти по-високи от AUC при хора, на които е приложена перорална доза анагрелид 2 mg/ден.

Мутагенен и канцерогенен потенциал

Проучвания върху генотоксичният потенциал на анагрелид не показват мутагенни или кластогенни ефекти.

При едно двугодишно проучване за канцерогенност при плъхове се наблюдават ненеопластични находки, свързани със засилен фармакологичен ефект. Сред тях, честотата на надбъбречните феохромоцитомы се увеличава спрямо контролната група при мъжките при всички дозови нива (≥3 mg/kg ден), а при женските, получаващи 10 mg/kg/ден и повече. Най-ниската доза при



мъжките (3 mg/kg/ден) съответства на 37 пъти експозицията на AUC при хора след доза от 1 mg два пъти дневно. Маточните аденокарциноми с епигенетичен произход могат да бъдат свързани с ензимно индуциране на семейството на CYP1. Те са наблюдавани при женски плъхове, получаващи 30 mg/kg/ден, което съответства на 572 пъти експозицията на AUC при хора след прилагане на доза от 1 mg два пъти дневно.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1. Списък на помощните вещества

Състав на праха в капсулата

Лактоза монохидрат, повидон К30, кросповидон тип А; микрокристална целулоза (Е460); магнезиев стеарат (Е470b)

Капсулна обвивка

Титанов диоксид Е 171, индиго кармин Е 132, желатин, вода

6.2. Несъвместимости

Неприложимо.

6.3. Срок на годност

3 години

Изхвърлете това лекарство 100 дни след първо отваряне.

6.4. Специални условия на съхранение

Да се съхранява под 30°C.

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

6.5. Вид и съдържание на опаковката

Бутилка от полиетилен с висока плътност (HDPE), с капачка на винт от полипропилен, със сушител и защитена от отваряне от деца.

Една опаковка съдържа 42 или 100 твърди капсули.

6.6. Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Няма специални изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH
Leopold-Ungar-Platz 2
A-1190 Vienna
Австрия

8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Reg. № 20060389



9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 14 август 2006 г.

Дата на последно подновяване: 18 юли 2013 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

12/2022

