

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Anagrelide/ AOP 0,5 mg καψάκια, σκληρά

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε καψάκιο περιέχει μονοένυδρη υδροχλωρική αναγρελίδη που ισοδυναμεί με 0,5 mg αναγρελίδης.

Έκδοχο με γνωστή δράση

Κάθε καψάκιο περιέχει 94 mg μονοϋδρικής λακτόζης.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Σκληρό καψάκιο.

Μπλε σκληρό καψάκιο μεγέθους 4 με διαστάσεις 14,3±0,3 mm γεμισμένο με λευκή κόνι.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Anagrelide/ AOP ενδείκνυται για τη μείωση του αυξημένου αριθμού αιμοπεταλίων και των σχετικών κλινικών συμπτωμάτων σε ασθενείς με ιδιοπαθή θρομβοκυττάρωση που βρίσκονται σε υψηλό κίνδυνο.

Οι ασθενείς με ιδιοπαθή θρομβοκυττάρωση θεωρούνται ότι βρίσκονται σε υψηλό κίνδυνο αν συντρέχουν ένας ή περισσότεροι από τους ακόλουθους παράγοντες:

- Ηλικία ≥ 60 έτη
- Αριθμός αιμοπεταλίων $\geq 1,000 \times 10^9/l$
- Αύξηση του αριθμού των αιμοπεταλίων $\geq 300 \times 10^9/l$ εντός 3 μηνών
- Σοβαρά θρομβοαιμορραγικά ή ισχαιμικά συμπτώματα στο αναμνηστικό ιστορικό
- Παράγοντες αγγειακού κινδύνου

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Δοσολογία

Η αγωγή με Anagrelide /AOP θα πρέπει να γίνεται από ιατρούς με εμπειρία στην αντιμετώπιση των ασθενών με ιδιοπαθή θρομβοκυττάρωση.

Η δοσολογία του Anagrelide /AOP πρέπει να προσδιορίζεται εξατομικευμένα για κάθε ασθενή και είναι απαραίτητο να ελέγχεται από τον ιατρό.

Η συνιστώμενη δόση έναρξης του Anagrelide/ AOP είναι 0,5 έως 1,0 mg ανά ημέρα. Η δόση έναρξης θα πρέπει να διατηρηθεί τουλάχιστον για μία εβδομάδα. Μετά από μία εβδομάδα, η δόση μπορεί να προσαρμοστεί εξατομικευμένα για να ληφθεί η χαμηλότερη δόση που απαιτείται ώστε να διατηρηθεί ο αριθμός των αιμοπεταλίων $<600 \times 10^9/l$. Ο ιδανικός αριθμός αιμοπεταλίων βρίσκεται μεταξύ $150 \times 10^9/l$ και $400 \times 10^9/l$.

Η αύξηση της ημερήσιας δόσης δεν πρέπει να υπερβαίνει τα 0.5 mg ανά εβδομάδα και η μέγιστη εφάπαξ δόση δεν πρέπει να υπερβαίνει τα 2.5 mg. Δεν πρέπει να χορηγείται δοσολογία μεγαλύτερη από 5 mg ανά ημέρα.

Εάν η συνολική ημερήσια δόση είναι υψηλότερη από 0.5 mg ανά ημέρα, το Anagrelide/ AOP πρέπει να χορηγείται δύο φορές την ημέρα (κάθε 12 ώρες) ή τρεις φορές την ημέρα (κάθε 8 ώρες).

Η επίδραση της θεραπείας με το Anagrelide/ AOP πρέπει να ελέγχεται τακτικά (βλ. Παράγραφο 4.4). Μετά την έναρξη της θεραπείας, πρέπει να μετράται ο αριθμός των αιμοπεταλίων σε εβδομαδιαία βάση μέχρι να επιτευχθεί η εξατομικευμένη βέλτιστη ανταπόκριση (επαναφορά του αριθμού των αιμοπεταλίων στο φυσιολογικό ή μείωση σε επίπεδο $<600 \times 10^9/l$). Στη συνέχεια ο αριθμός των αιμοπεταλίων πρέπει να ελέγχεται σε τακτά διαστήματα κατά την κρίση του ιατρού.

Συνήθως, η μείωση στον αριθμό των αιμοπεταλίων μπορεί να διαπιστωθεί εντός 14 έως 21 ημερών από την έναρξη της θεραπείας. Στους περισσότερους ασθενείς, μία επαρκής θεραπευτική ανταπόκριση μπορεί να επιτευχθεί και να διατηρηθεί με δόση μεταξύ 1 και 3 mg ανά ημέρα.

Το Anagrelide /AOP προορίζεται για συνεχή χρήση. Μετά τη διακοπή του Anagrelide /AOP, ο αριθμός των αιμοπεταλίων θα αυξηθεί εντός 4 έως 8 ημερών και θα επανέλθει στις προθεραπευτικές τιμές εντός 10 έως 14 ημερών.

Ηλικιωμένοι

Δεν απαιτούνται ειδικές δοσολογικές μεταβολές σε σχέση με την ηλικία για τη θεραπεία ηλικιωμένων ασθενών με αναγρελίδη.

Νεφρική δυσλειτουργία

Δεν υπάρχουν ειδικά φαρμακοκινητικά δεδομένα για αυτόν τον πληθυσμό ασθενών. Συνεπώς, πριν την έναρξη της αγωγής με αναγρελίδη σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια, θα πρέπει να αξιολογούνται οι πιθανοί κίνδυνοι και τα οφέλη από την αγωγή (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.1). Η θεραπεία με αναγρελίδη σε ασθενείς με βαριά νεφρική ανεπάρκεια (κάθαρση κρεατινίνης $< 30 \text{ ml/min}$) αντενδείκνυται (βλ. παράγραφο 4.3).

Ηπατική δυσλειτουργία

Δεν υπάρχουν ειδικά φαρμακοκινητικά δεδομένα για αυτόν τον πληθυσμό ασθενών. Ο ηπατικός μεταβολισμός αντιπροσωπεύει την κύρια οδό απέκκρισης του φαρμάκου και συνεπώς μπορεί να αναμένεται ότι θα επηρεάζει αυτή τη διαδικασία. Οι πιθανοί κίνδυνοι και τα πλεονεκτήματα της θεραπείας με αναγρελίδη πρέπει να ληφθούν υπόψη πριν από τη θεραπεία ασθενών με ήπια ηπατική δυσλειτουργία (βλ. παραγράφους 4.3 και 4.4).

Η θεραπεία με αναγρελίδη σε ασθενείς με μέτρια ή σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια αντενδείκνυται (βλ. παράγραφο 4.3).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της αναγρελίδης σε παιδιά ηλικίας έως και 18 ετών δεν έχουν τεκμηριωθεί. Τα παρόντα διαθέσιμα δεδομένα περιγράφονται στην παράγραφο 5.2, αλλά δεν μπορεί να γίνει σύσταση για τη δοσολογία.

Τρόπος χορήγησης

Για από στόματος χρήση. Τα καψάκια Anagrelide/ AOP πρέπει να καταπίνονται ολόκληρα με μία μικρή ποσότητα υγρού.

4.3 Αντενδείξεις

- Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1

- Καρδιαγγειακή νόσος βαθμού 3 με αρνητική αξιολόγηση οφέλους/κινδύνου ή βαθμού 4 (κριτήρια South West Oncology Group)
- Βαριά νεφρική ανεπάρκεια (κάθαρση κρεατινίνης < 30 ml/min)
- Μέτρια έως βαριά ηπατική ανεπάρκεια

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Γενικά

Η αναγρελίδη θα πρέπει να χρησιμοποιείται μόνο αν τα πιθανά οφέλη από τη θεραπεία υπερτερούν των πιθανών κινδύνων.

Η θεραπεία απαιτεί στενή κλινική παρακολούθηση του ασθενούς, η οποία θα περιλαμβάνει πλήρη αιματολογικό έλεγχο (αιμοσφαιρίνη και καταμέτρηση λευκοκυττάρων και αιμοπεταλίων) και εξετάσεις αξιολόγησης της ηπατικής λειτουργίας (π.χ. ALT και AST), της νεφρικής λειτουργίας (κρεατινίνη ορού και ουρία) και των ηλεκτρολυτών (κάλιο, μαγνήσιο και ασβέστιο).

Καρδιαγγειακές επιδράσεις

Έχουν αναφερθεί σοβαρές καρδιαγγειακές ανεπιθύμητες ενέργειες συμπεριλαμβανομένων περιπτώσεων κοιλιακής ταχυκαρδίας δίκην ριπιδίου (torsade de pointes), κοιλιακής ταχυκαρδίας, μυοκαρδιοπάθειας, καρδιομεγαλίας και συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας (βλ. παράγραφο 4.8).

Θα πρέπει να δίνεται προσοχή κατά τη χρήση της αναγρελίδης σε ασθενείς με γνωστούς παράγοντες κινδύνου για παράταση του διαστήματος QT, όπως συγγενές σύνδρομο μακρού QT, γνωστό ιστορικό επίκτητης παράτασης του QTc, φαρμακευτικά προϊόντα που μπορούν να παρατείνουν το διάστημα QTc και υποκαλιαιμία.

Συνιστάται στενή παρακολούθηση για τυχόν επίδραση στο διάστημα QTc.

Θα πρέπει επίσης να ληφθεί μέριμνα σε πληθυσμούς που μπορεί να έχουν υψηλότερη μέγιστη συγκέντρωση στο πλάσμα (Cmax) αναγρελίδης ή του ενεργού μεταβολίτη της, 3-υδροξυ-αναγρελίδης, π.χ. σε περίπτωση ηπατικής δυσλειτουργίας ή χρήσης με αναστολείς του CYP1A2 (βλ. παράγραφο 4.5).

Συνιστάται η διενέργεια καρδιαγγειακής εξέτασης, συμπεριλαμβανομένων του αρχικού ΗΚΓ και ηχοκαρδιογραφίας πριν από την έναρξη της θεραπείας με αναγρελίδη. Όλοι οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται κατά τη διάρκεια της αγωγής για ενδείξεις καρδιαγγειακών επιδράσεων που μπορεί να χρειαστούν περαιτέρω καρδιαγγειακή εξέταση και διερεύνηση. Η υποκαλιαιμία ή η υπομαγνησσαιμία πρέπει να διορθώνονται πριν από τη χορήγηση της αναγρελίδης και θα πρέπει να παρακολουθούνται περιοδικά κατά τη διάρκεια της θεραπείας.

Η αναγρελίδη είναι αναστολέας της κυκλικής AMP φωσφοδιεστεράσης III (PDE III) και εξαιτίας των θετικών ινοτρόπων και χρονοτρόπων επιδράσεών της θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς οποιασδήποτε ηλικίας με γνωστή ή πιθανολογούμενη καρδιακή νόσο. Επιπλέον, σοβαρές καρδιαγγειακές ανεπιθύμητες ενέργειες έχουν επίσης εμφανιστεί σε ασθενείς χωρίς πιθανολογούμενη καρδιακή νόσο και με φυσιολογική καρδιαγγειακή εξέταση πριν από την έναρξη της αγωγής.

Αίσθημα παλμών και κεφαλαλγία παρατηρήθηκαν κυρίως κατά την έναρξη της θεραπείας (βλ. παράγραφο 4.8).

Αυτές οι ανεπιθύμητες ενέργειες μπορούν να μειωθούν με βραδεία αύξηση της δοσολογίας, με δόση έναρξης από 0,5 έως 1,0 mg ανά ημέρα και συνήθως υποχωρούν εντός λίγων εβδομάδων.

Πνευμονική υπέρταση

Έχουν αναφερθεί περιπτώσεις πνευμονικής υπέρτασης σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με αναγρελίδη. Οι ασθενείς θα πρέπει να αξιολογούνται για σημεία και συμπτώματα υποκείμενης καρδιοαναπνευστικής νόσου πριν την έναρξη και κατά τη διάρκεια της θεραπείας με αναγρελίδη.

Ηπατική δυσλειτουργία (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.3)

Σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία είναι απαραίτητοι οι συχνοί έλεγχοι της ηπατικής λειτουργίας, ιδίως στην αρχή της θεραπείας.

Νεφρική δυσλειτουργία (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.3)

Σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία είναι απαραίτητοι οι συχνοί έλεγχοι της νεφρικής λειτουργίας, ιδίως στην αρχή της θεραπείας.

Το Anagrelide /AOP περιέχει λακτόζη

Οι ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα δυσανεξίας στη γαλακτόζη, πλήρη ανεπάρκεια λακτάσης ή κακή απορρόφηση γλυκόζης- γαλακτόζης δεν πρέπει να πάρουν αυτό το φάρμακο.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Έχουν πραγματοποιηθεί περιορισμένες φαρμακοκινητικές και/ή φαρμακοδυναμικές μελέτες για τη διερεύνηση των πιθανών αλληλεπιδράσεων μεταξύ της αναγρελίδης και άλλων φαρμακευτικών προϊόντων.

Τα ακόλουθα φάρμακα χρησιμοποιήθηκαν ταυτόχρονα με την αναγρελίδη: ακετυλοσαλικυλικό οξύ, ακεταμινοφαίνη, β-αναστολείς, αναστολείς ΜΕΑ, κλοπιδογρέλη, κουμαρίνη, φολικό οξύ, αμλοδιπίνη, καρβαμαζεπίνη, υδροχλωροθειαζίδη, ινδαπαμίδη, φουροσεμίδη, σίδηρος, μονονιτρικός ισοσορβίτης, νατριούχος λεβοθυροξίνη, σιμβαστατίνη, τικλοπιδίνη, ρανιτιδίνη, υδροξυουρία, αλλοπουρινόλη και διγοξίνη.

Με την εξαίρεση του ακετυλοσαλικυλικού οξέος (αυξημένος κίνδυνος αιμορραγίας), δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές αλληλεπιδράσεις.

Επιδράσεις άλλων δραστικών ουσιών στην αναγρελίδη:

- Η αναγρελίδη μεταβολίζεται κυρίως από το CYP1A2. Το CYP1A2 αναστέλλεται από αρκετά φαρμακευτικά προϊόντα, συμπεριλαμβανομένων της φλουβοξαμίνης, της ενοξασίνης και της ομεπραζόλης, και αυτά τα φαρμακευτικά προϊόντα θεωρητικά θα μπορούσαν να επηρεάσουν αρνητικά την κάθαρση της αναγρελίδης.
- Μελέτες αλληλεπίδρασης in vivo σε ανθρώπους έχουν καταδείξει ότι η διγοξίνη και η βαρφαρίνη δεν επηρεάζουν τις φαρμακοκινητικές ιδιότητες της αναγρελίδης.
- Η αναγρελίδη πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς που λαμβάνουν φαρμακευτικά προϊόντα που μπορούν να παρατείνουν το διάστημα QTc και οι οποίοι έχουν υποκαλιαιμία.

Επιδράσεις της αναγρελίδης σε άλλες ουσίες:

- Η αναγρελίδη εμφανίζει κάποια περιορισμένη ανασταλτική δραστηριότητα προς το CYP1A2, πράγμα που μπορεί να αποτελεί δυνατότητα για αλληλεπίδραση με άλλα συγχωρηγούμενα φαρμακευτικά προϊόντα που έχουν τον ίδιο μηχανισμό κάθαρσης, π.χ. θεοφυλλίνη.
- Η αναγρελίδη είναι αναστολέας της PDE III. Οι επιδράσεις των φαρμακευτικών προϊόντων με παρόμοιες ιδιότητες, όπως τα ινότροπα μιλρινόνη, ενοξιμόνη, αμρινόνη, ολπρινόνη και σιλοσταζόλη, μπορεί να ενταθούν από την αναγρελίδη.
- Μία μελέτη in vitro σε ανθρώπινο ολικό αίμα κατέδειξε ότι οι αντισυσσωματικές επιδράσεις του ακετυλοσαλικυλικού οξέος αυξήθηκαν αθροιστικά, αλλά όχι συνεργιστικά, από την παρουσία της αναγρελίδης.
- Στις δόσεις που συνιστώνται για την αγωγή της ιδιοπαθούς θρομβοκυττάρωσης, η αναγρελίδη μπορεί θεωρητικά να ενισχύσει τις επιδράσεις άλλων φαρμακευτικών προϊόντων που αναστέλλουν ή τροποποιούν τη λειτουργία των αιμοπεταλίων, π.χ. ακετυλοσαλικυλικό οξύ.
- Η συγχωρήγηση επαναλαμβανόμενων δόσεων αναγρελίδης και ακετυλοσαλικυλικού οξέος μπορεί να ενισχύσει τις επιδράσεις κατά της συσσώρευσης των αιμοπεταλίων του κάθε φαρμάκου σε σύγκριση με τη μεμονωμένη χορήγηση του ακετυλοσαλικυλικού οξέος. Σε μερικούς ασθενείς με ΙΘ στους οποίους χορηγήθηκε ταυτόχρονα ακετυλοσαλικυλικό οξύ και αναγρελίδη, παρατηρήθηκαν σοβαρές αιμορραγίες. Συνεπώς, λόγω έλλειψης δεδομένων σε

ασθενείς με ΙΘ, οι πιθανοί κίνδυνοι της ταυτόχρονης χρήσης αναγρελίδης με ακετυλοσαλικυλικό οξύ πρέπει να αξιολογούνται πριν την έναρξη της θεραπείας, ιδίως σε ασθενείς με προφίλ υψηλού κινδύνου για αιμορραγία.

- Η αναγρελίδη μπορεί να προκαλέσει εντερική διαταραχή σε ορισμένους ασθενείς και να καταστείλει την απορρόφηση των ορμονικών αντισυλληπτικών από στόματος.

Αλληλεπιδράσεις με την τροφή

Η τροφή καθυστερεί την απορρόφηση της αναγρελίδης, αλλά δεν μεταβάλλει σημαντικά τη συστηματική έκθεση. Οι επιδράσεις της τροφής στη βιοδιαθεσιμότητα δεν θεωρούνται κλινικά σημαντικές για τη χρήση της αναγρελίδης.

Έχει καταδειχθεί ότι ο χυμός γκρέιπφρουτ αναστέλλει το CYP1A2 και κατά συνέπεια μπορεί να μειώσει την κάθαρση της αναγρελίδης.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Κύηση

Δεν διατίθενται επαρκή δεδομένα σχετικά με τη χρήση της αναγρελίδης στις έγκυες γυναίκες. Μελέτες σε ζώα κατέδειξαν αναπαραγωγική τοξικότητα (βλ. παράγραφο 5.3). Ο πιθανός κίνδυνος για ανθρώπους δεν είναι γνωστός και συνεπώς, η αναγρελίδη δεν συνιστάται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Εάν η αναγρελίδη χρησιμοποιηθεί κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, ή εάν η ασθενής μείνει έγκυος ενώ λαμβάνει το φαρμακευτικό προϊόν, θα πρέπει να ενημερωθεί για τον πιθανό κίνδυνο για το έμβryo.

Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία

Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία θα πρέπει να χρησιμοποιούν επαρκή αντισυλληπτικά μέσα κατά τη διάρκεια της θεραπείας με αναγρελίδη.

Θηλασμός

Δεν είναι γνωστό εάν η αναγρελίδη/οι μεταβολίτες απεκκρίνονται στο ανθρώπινο γάλα. Τα διαθέσιμα δεδομένα σε ζώα έδειξαν απέκκριση της αναγρελίδης/μεταβολιτών στο γάλα. Ο κίνδυνος για το νεογέννητο/βρέφος δεν μπορεί να αποκλειστεί. Ο θηλασμός πρέπει να διακόπτεται κατά την διάρκεια της θεραπείας με αναγρελίδη.

Γονιμότητα

Δεν διατίθενται δεδομένα από ανθρώπους για την επίδραση της αναγρελίδης στη γονιμότητα. Σε αρσενικούς αρουραίους, δεν υπήρξε καμία επίδραση στη γονιμότητα ή την αναπαραγωγική ικανότητα με την αναγρελίδη. Σε θηλυκούς αρουραίους, η αναγρελίδη διατάραξε την εμφύτευση σε δόσεις άνω του θεραπευτικού εύρους (βλ. παράγραφο 5.3).

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες για τις επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Κατά τη διάρκεια της κλινικής ανάπτυξης, η ζάλη ήταν μία ανεπιθύμητη ενέργεια που αναφέρθηκε συχνά.

Συνιστάται στους ασθενείς να μην οδηγούν ή να μη χειρίζονται μηχανήματα εάν εμφανίσουν ζάλη ενώ λαμβάνουν Anagrelide /AOP.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες της αναγρελίδης, οι οποίες ήταν κυρίως ήπιες σε ένταση και μειώθηκαν κατά τη διάρκεια της θεραπείας, ήταν: κεφαλαλγίες, αίσθημα παλμών, οιδήματα, ναυτία και διάρροια.

Αυτές οι ανεπιθύμητες ενέργειες είναι αναμενόμενες λόγω της φαρμακολογικής επίδρασης της αναγρελίδης (αναστολή της φωσφοδιεστεράσης III, βλ. παράγραφο 5.1). Με τη βραδεία αύξηση της

δοσολογίας με δόση έναρξης από 0,5 έως 1,0 mg ανά ημέρα, αυτές οι επιδράσεις μπορούν να μειωθούν.

Οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες κατατάσσονται ανάλογα με την κατηγορία οργανικού συστήματος και τη συχνότητά τους:

Πολύ συχνές ($\geq 1/10$)

Συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$)

Όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$)

Σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$)

Πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$)

Μη γνωστές (η συχνότητα δεν μπορεί να εκτιμηθεί με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα)

Διαταραχές του αίματος και του λεμφικού συστήματος

Συχνές: αναιμία, εκχύμωση

Όχι συχνές: θρομβοπενία, αιμορραγία, αιμάτωμα

Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης

Συχνές: οίδημα

Όχι συχνές: αύξηση σωματικού βάρους

Διαταραχές του νευρικού συστήματος

Πολύ συχνές: κεφαλαλγίες

Συχνές: ίλιγγος, παραισθησία, αϋπνία

Όχι συχνές: κατάθλιψη, νευρικότητα, ξηροστομία, ημικρανία

Οφθαλμικές διαταραχές

Όχι συχνές: ανωμαλίες της όρασης, επιπεφυκίτιδα

Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου

Όχι συχνές: εμβοές

Καρδιακές διαταραχές

Συχνές: αίσθημα παλμών, ταχυκαρδία, υπέρταση

Όχι συχνές: καρδιακή ανεπάρκεια, συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, αρρυθμία, υπερκοιλιακή ταχυκαρδία, κοιλιακή ταχυκαρδία, συγκοπή

Σπάνιες: κολπική μαρμαρυγή, στηθάγχη, έμφραγμα μυοκαρδίου, ορθοστατική υπόταση

Μη γνωστές: Κοιλιακή ταχυκαρδία δίκην ριπιδίου (torsade de pointes)

Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωρακίου

Συχνές: επίσταξη

Όχι συχνές: πνευμονική υπέρταση, δύσπνοια, λοίμωξη του αναπνευστικού συστήματος

Σπάνιες: πλευριτική συλλογή, πνευμονία, άσθμα

Μη γνωστές: πνευμονική ίνωση

Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος

Συχνές: ναυτία, διάρροια, δυσπεψία

Όχι συχνές: έμετος, μετεωρισμός, δυσκοιλιότητα, κοιλιακό άλγος

Σπάνιες: γαστρίτιδα, απώλεια της όρεξης

Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού

Συχνές: έκζεμα

Όχι συχνές: αλωπεκία, κνησμός

Σπάνιες: δερματικό εξάνθημα

Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος, του συνδετικού ιστού και των οστών

Συχνές: οσφυαλγίες

Όχι συχνές: μυαλγία, αρθραλγία

Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών

Όχι συχνές: νεφρική ανεπάρκεια, λοίμωξη του ουροποιητικού συστήματος

Σπάνιες: νυκτουρία

Μη γνωστές: διάμεση νεφρίτιδα των ουροφόρων σωληναρίων

Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων

Σπάνιες: αυξημένες τιμές ηπατικών ενζύμων

Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης

Συχνές: κόπωση

Όχι συχνές: άλγος, αδυναμία

Σπάνιες: συμπτώματα που προσομοιάζουν με γρίπη, ελώδης πυρετός, κακουχία

Οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες της αναγρελίδης έχουν αναφερθεί στη βιβλιογραφία: Πανκυτταροπενία, κατακράτηση υγρών, απώλεια σωματικού βάρους, σύγχυση, αμνησία, υπνηλία, απώλεια συντονισμού, δυσαρθρία, διπλωπία, καρδιομεγαλία, μυοκαρδιοπάθεια, περικαρδιακή συλλογή, αγγειοδιαστολή, πλευριτική συλλογή, πνευμονική υπέρταση, πνευμονικές διηθήσεις, αλλεργική κυψελιδίτιδα, ανορεξία, παγκρεατίτιδα, αιμορραγία του γαστρεντερικού σωλήνα, διαταραχή του γαστρεντερικού συστήματος, κολίτιδα, αιμορραγία των ούλων, ξηροδερμία, αυξημένες τιμές κρεατινίνης στον ορό, θωρακικό άλγος, πυρετός, εξασθένηση, ανικανότητα

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς:

Ελλάδα

Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων

Μεσογείων 284

GR-15562 Χολαργός, Αθήνα

Τηλ: + 30 21 32040380/337

Φαξ: + 30 21 06549585

Ιστότοπος: <http://www.eof.gr>

4.9 Υπερδοσολογία

Σε υψηλότερες από τις συνιστώμενες δοσολογίες, η αναγρελίδη προκαλεί μείωση της αρτηριακής πίεσης, η οποία μπορεί να προκαλέσει υπόταση καθώς και ταχυκαρδία. Μία εφάπαξ δόση 5 mg αναγρελίδης μπορεί να μειώσει την αρτηριακή πίεση και συνήθως συνοδεύεται από ίλιγγο.

Έχει υπάρξει μικρός αριθμός αναφορών υπερδοσολογίας με αναγρελίδη. Τα αναφερθέντα συμπτώματα περιλαμβάνουν κολπική ταχυκαρδία και έμετο. Τα συμπτώματα υποχώρησαν με συντηρητική αγωγή.

Δεν έχει προσδιοριστεί ειδικό αντίδοτο για την αναγρελίδη.

Σε περίπτωση υπερδοσολογίας, είναι απαραίτητη η στενή κλινική παρακολούθηση του ασθενή. Αυτό συμπεριλαμβάνει την παρακολούθηση του αριθμού των αιμοπεταλίων σε σχέση με θρομβοπενία. Εάν απαιτείται, η δόση πρέπει να μειωθεί ή να διακοπεί η χορήγηση μέχρις ότου ο αριθμός των αιμοπεταλίων επιστρέψει εντός των φυσιολογικών ορίων.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: άλλες αντνεοπλασματικές ουσίες, κωδικός ATC: L01XX35

Μηχανισμός δράσης

Η αναγρελίδη προκαλεί μία δοσοεξαρτώμενη και εκλεκτική μείωση του αριθμού των αιμοπεταλίων σε ανθρώπους. Ο ειδικός μηχανισμός δράσης δεν είναι ακόμη πλήρως κατανοητός.

Η αναγρελίδη είναι αναστολέας της κυκλικής AMP PDE III.

Μελέτες *in vitro* σε μεγακαρυοκυττοποίηση σε ανθρώπους κατέδειξαν ότι η ανασταλτική επίδραση στην παραγωγή αιμοπεταλίων προκαλείται από καθυστέρηση στην ωρίμανση και μείωση του μεγέθους και της πλοειδικότητας των μεγακαρυοκυττάρων. Βιοψίες μυελού των οστών από ασθενείς που έλαβαν θεραπεία έδωσαν στοιχεία για παρόμοιες επιδράσεις *in vivo*.

Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Επιδράσεις στην καρδιακή συχνότητα και το διάστημα QTc

Η επίδραση των δύο επιπέδων δόσης της αναγρελίδης (0,5 mg και 2,5 mg εφάπαξ δόσεις) στην καρδιακή συχνότητα και το διάστημα QTc αξιολογήθηκε σε μια διπλά τυφλή, τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη με εικονικό και δραστικό φάρμακο, διασταυρούμενη μελέτη σε υγιείς ενήλικες άνδρες και γυναίκες.

Μια δοσοεξαρτώμενη αύξηση στην καρδιακή συχνότητα παρατηρήθηκε κατά τις πρώτες 12 ώρες, με τη μέγιστη αύξηση να εμφανίζεται κατά τη διάρκεια των μέγιστων συγκεντρώσεων. Η μέγιστη αλλαγή στη μέση καρδιακή συχνότητα εμφανίστηκε στις 2 ώρες μετά τη χορήγηση και ήταν +7,8 παλμοί ανά λεπτό (bpm) για το 0,5 mg και +29,1 bpm για τα 2,5 mg.

Μια παροδική αύξηση στο μέσο QTc παρατηρήθηκε και για τις δύο δόσεις κατά τις περιόδους αυξημένης καρδιακής συχνότητας και η μέγιστη αλλαγή στο μέσο QTcF (διόρθωση κατά Fridericia) ήταν +5,0 msec που εμφανίστηκε στις 2 ώρες για το 0,5 mg και +10,0 msec που εμφανίστηκε στη 1 ώρα για τα 2,5 mg.

Σε θεραπευτικές δόσεις, η αναγρελίδη δεν προκαλεί σημαντικές μεταβολές στα λευκά αιμοσφαίρια και τις παραμέτρους πήξης, αλλά μπορεί να προκαλέσει μικρές μεταβολές στα ερυθρά αιμοσφαίρια.

Σε υψηλές, μη θεραπευτικές δόσεις η αναγρελίδη αναστέλλει τη c-AMP φωσφοδιεστεράση και τη συσσώρευση θρομβοκυττάρων που επάγεται από το ADP και το κολλαγόνο.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Απορρόφηση

Περίπου το 75% της αναγρελίδης απορροφάται από τη γαστρεντερική οδό σε ανθρώπους μετά την από στόματος χορήγηση. Σε υγιείς εθελοντές, ο χρόνος μέχρι το μέγιστο επίπεδο στο πλάσμα (T_{max}) ήταν περίπου 1,38 ώρες, η ημιπερίοδος απέκκρισης ήταν επίσης περίπου 1,38 ώρες.

Μία μελέτη της φαρμακοκινητικής αποκάλυψε καθυστερημένη T_{max} καθώς και μειωμένη C_{max} και AUC του Anagrelide/ AOP σε σύγκριση με άλλο φάρμακο που περιέχει αναγρελίδη. Αυτή η καθυστερημένη εισβολή της δραστικής ουσίας του Anagrelide /AOP - παρά την ίδια δραστηριότητα - μπορεί να είναι ο λόγος για το διαφορετικό προφίλ όσον αφορά στις ανεπιθύμητες ενέργειες.

Η απορρόφηση της αναγρελίδης από τη γαστρεντερική οδό καθυστερεί από ταυτόχρονη λήψη τροφής. Η κορύφωση του μέγιστου επιπέδου στο πλάσμα μπορεί να καθυστερήσει έως και 2 ώρες. Το γεγονός αυτό δεν έχει σημαντική επίδραση στη βιοδιαθεσιμότητα και την κλινική δραστηριότητα.

Κατανομή

Η αναγρελίδη έχει υψηλό όγκο κατανομής (12 l/kg). Η κατανομή σε διαφορετικά τμήματα καθώς και ο βαθμός της σύνδεσης με πρωτεΐνες είναι άγνωστα.

Μεταβολισμός

Η αναγρελίδη μεταβολίζεται εκτεταμένα, κυρίως από το CYP1A2 στο ήπαρ για να σχηματίσει την 3-υδροξυαναγρελίδη, η οποία μεταβολίζεται περαιτέρω σε 2-αμινο-5,6-διχλωρο-3,4-διυδροκιναιζολίνη. Όπως και η αναγρελίδη, η 3-υδροξυαναγρελίδη επηρεάζει τη μεγακαρυοποίηση και ασκεί μία ακόμα ισχυρότερη επίδραση όσον αφορά στην αναστολή της φωσφοδιεστεράσης III.

Αποβολή

Μετά από τη χορήγηση αναγρελίδης σεσημασμένης με C¹⁴, το 75% της ραδιενέργειας απεκκρίνεται εντός 6 ημερών μέσω των ούρων, ενώ το 10% μέσω των κοπράνων.

Η συσσώρευση της αναγρελίδης δεν αναμένεται να συμβεί ως μέρος μακροχρόνιας χορήγησης λόγω της βραχείας ημιπερίοδου ζωής. Αυτή η υπόθεση υποστηρίζεται από κλινικά δεδομένα: μόλις σταματήσει η θεραπεία, ο αριθμός των αιμοπεταλίων επανέρχεται στα προθεραπευτικά επίπεδα εντός 4 έως 8 ημερών.

Ηλικιωμένοι

Αναλύθηκαν τα φαρμακοκινητικά δεδομένα ασθενών με μυελοϋπερπλαστική νόσο που έλαβαν θεραπεία με αναγρελίδη για 4 εβδομάδες. Τα επίπεδα στο πλάσμα ήταν συγκρίσιμα σε ασθενείς < 65 ετών (n=16) και ≥ 65 ετών (n=18).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Τα φαρμακοκινητικά δεδομένα από εκτιθέμενα παιδιά και εφήβους σε νηστεία (εύρος ηλικίας 7-16 ετών) με ιδιοπαθή θρομβοκυττάρωση έδειξαν ότι οι κανονικοποιημένες ως προς τη δόση τιμές έκθεσης, C_{max} και AUC, στην αναγρελίδη έτειναν να είναι υψηλότερες σε παιδιά/εφήβους από ότι σε ενήλικες. Υπήρχε επίσης μια τάση υψηλότερης έκθεσης στον ενεργό μεταβολίτη.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Τοξικότητα επαναλαμβανόμενης δόσης

Μετά από επαναλαμβανόμενη από στόματος χορήγηση αναγρελίδης σε σκύλους, παρατηρήθηκε υπενδοκαρδιακή αιμορραγία και εστιακή μυοκαρδιακή νέκρωση σε δόση 1 mg/kg/ημέρα (12 έως 16 φορές πολλαπλάσια της μέγιστης θεραπευτικής δόσης) ή υψηλότερη σε αρσενικά και θηλυκά, με τα αρσενικά να είναι πιο ευαίσθητα. Το ανώτατο επίπεδο στο οποίο δεν παρατηρήθηκαν επιδράσεις (no observed effect level, NOEL) για τους αρσενικούς σκύλους (0,3 mg/kg/ημέρα) αντιστοιχεί σε 0,1, 0,1 και 1,6 φορές την AUC σε ανθρώπους για την αναγρελίδη σε δόση 2 mg/ημέρα, και τους μεταβολίτες BCH24426 και RL603, αντίστοιχα.

Αναπαραγωγική τοξικότητα

Γονιμότητα

Σε αρσενικούς αρουραίους, η αναγρελίδη σε από στόματος δόσεις έως και 240 mg/kg/ημέρα (>1000 φορές τη δόση 2 mg/ημέρα, με βάση την επιφάνεια σώματος) βρέθηκε να μην έχει καμία επίδραση στη γονιμότητα και την αναπαραγωγική ικανότητα. Σε θηλυκούς αρουραίους παρατηρήθηκαν αυξήσεις στις απώλειες πριν και μετά την εμφύτευση και μείωση στον μέσο αριθμό ζώντων εμβρύων σε δόση 30 mg/kg/ημέρα. Το NOEL (10 mg/kg/ημέρα) σε αυτή την επίδραση ήταν 143, 12 και 11 φορές υψηλότερο από την AUC σε ανθρώπους που έλαβαν δόση αναγρελίδης 2 mg/ημέρα, και τους μεταβολίτες BCH24426 και RL603, αντίστοιχα.

Μελέτες εμβρυϊκής ανάπτυξης

Δόσεις αναγρελίδης που ήταν τοξικές για τις μητέρες σε αρουραίους και κόνικλους συσχετίστηκαν με αυξημένη εμβρυϊκή απορρόφηση και θνησιμότητα.

Σε μια μελέτη προ- και μεταγεννητικής ανάπτυξης σε θηλυκούς αρουραίους, η αναγρελίδη σε από στόματος δόσεις ≥ 10 mg/kg προκάλεσε μια όχι ανεπιθύμητη αύξηση στη διάρκεια της κύησης. Στη δόση του NOEL (3 mg/kg/ημέρα), οι AUC για την αναγρελίδη και τους μεταβολίτες BCH24426 και RL603 ήταν 14, 2 και 2 φορές υψηλότερες από την AUC σε ανθρώπους που έλαβαν από στόματος δόση αναγρελίδης 2 mg/ημέρα.

Η αναγρελίδη σε δόση ≥ 60 mg/kg αύξησε τη διάρκεια του τοκετού και τη θνησιμότητα στη μητέρα και το έμβryo αντίστοιχα. Στη δόση του NOEL (30 mg/kg/ημέρα), οι AUC για την αναγρελίδη και τους μεταβολίτες BCH24426 και RL603 ήταν 425, 31 και 13 φορές υψηλότερες από την AUC σε ανθρώπους που έλαβαν από στόματος δόση αναγρελίδης 2 mg/ημέρα, αντίστοιχα.

Μεταλλαξιγόνο και καρκινογενετικό δυναμικό

Δεν εντοπίστηκαν μεταλλαξιγόνες ή κλαστογόνες επιδράσεις από τις μελέτες για το γονοτοξικό δυναμικό της αναγρελίδης.

Σε μια διετή μελέτη καρκινογένεσης σε αρουραίους, παρατηρήθηκαν μη νεοπλασματικά ευρήματα και σχετίστηκαν ή αποδόθηκαν σε υπερβολική φαρμακευτική επίδραση. Μεταξύ αυτών, τα περιστατικά φαιοχρωμοκυτωμάτων επινεφριδίων αυξήθηκαν σε σχέση με την ομάδα ελέγχου σε αρσενικά σε όλα τα επίπεδα δοσολογίας (≥ 3 mg/kg/ημέρα) και σε θηλυκά που έλαβαν δόση από 10 mg/kg/ημέρα και άνω. Η μικρότερη δόση σε αρσενικά (3 mg/kg/ημέρα) αντιστοιχεί σε 37 φορές την ανθρώπινη έκθεση AUC μετά από δόση του 1 mg δύο φορές την ημέρα. Τα αδενοκαρκινώματα μήτρας, επιγενετικής προέλευσης, θα μπορούσαν να συσχετιστούν με ενζυμική επαγωγή της οικογένειας ενζύμων CYP1. Παρατηρήθηκαν σε θηλυκά που έλαβαν δόση 30 mg/kg/ημέρα, που αντιστοιχεί σε 572 φορές την ανθρώπινη έκθεση AUC μετά από δόση 1 mg δύο φορές την ημέρα.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Περιεχόμενο καψακίου

Μονοϋδρική λακτόζη, ποβιδόνη K 30, κροσποβιδόνη τύπου A, μικροκρυσταλλική κυτταρίνη (E460), στεατικό μαγνήσιο (E470b)

Περίβλημα καψακίου

Διοξείδιο τιτανίου (E171), ινδικοκαρμίνιο (E 132), ζελατίνη, ύδωρ

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται

6.3 Διάρκεια ζωής

3 χρόνια

Απορρίψτε αυτό το φάρμακο 100 ημέρες μετά το πρώτο άνοιγμα.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 30°C. Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από το φως.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Φιάλες πολυαιθυλενίου υψηλής πυκνότητας (HDPE) με πώμα ασφαλείας για παιδιά από πολυπροπυλένιο με ξηραντικό μέσο. Μέγεθος συσκευασίας των 100 σκληρών καψακίων.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλοι χειρισμοί

Καμία ειδική υποχρέωση.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

AOP Orphan Pharmaceuticals AG
Wilhelminenstraße 91/II f
1160 Vienna
Αυστρία

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

[Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

[Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

[Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]