

МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВЕОПАЗВАНЕТО	
Публикуване на разрешение за употреба № 11-14013/14.08.06	
700 / 04.07-06	<i>Мен</i>

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ТЪРГОВСКО ИМЕ НА ПРОДУКТА

Thromboreductin® 0.5 mg Capsules

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка капсула съдържа 0.5 mg Anagrelide base като хидрохлорид.
За помощни вещества вж. 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Капсула в син матов цвят.

4. КЛИНИЧНИ ХАРАКТЕРИСТИКИ

4.1. Терапевтични индикации

Thromboreductin® е предназначен за лечение на есенциална тромбоцитемия. Решението за прилагане трябва да се взема индивидуално за всеки пациент в зависимост от броя на тромбоцитите, възрастта, анамнезата и клиничната симптоматика, скоростта на нарастване броя на тромбоцитите след поставяне на диагнозата, придружаващите заболявания и рисковите фактори за тромбоемболични инциденти и провежданото текущо лечение (Hydroxyurea или interferon α).

4.2. Дозировка и начин на приложение

Провеждането на лечение с Anagrelide трябва да се извършва от лекари с опит в лечението на есенциална тромбоцитемия. Thromboreductin® трябва да се дозира индивидуално за всеки пациент. Лечението трябва да започне с 0.5 mg/дневно за една седмица и дозата да бъде увеличавана постепенно с 0.5 mg/дневно на седмица, до постигане на желания терапевтичен ефект. Обичайно терапевтичен отговор се забелязва в рамките на две седмици при прилагане на 1 до 3 mg/дневно. Общата дневна доза трябва да бъде разделена на два приема (на всеки 12 часа) или на три приема (на всеки 8 часа).

Общата дневна доза не трябва да надвишава 5 mg.

Терапевтичният отговор трябва се контролира периодично. В началото на лечението броят на тромбоцитите трябва да се проверява ежеседмично до постигане на оптимален отговор (нормализиране броя на тромбоцитите или намаляване до $<600.000/\mu\text{l}$ или намаляване с 50%), след което трябва да се извършва регулярно по лекарско предписание.



Промяната на предишната терапия (напр. Hydroxyurea или interferon α) към Anagrelide или комбинираната терапия с Anagrelide, трябва да се извърши със застъпване.

Anagrelide се препоръчва за продължителна употреба. При спиране на лечението, броят на тромбоцитите се възвръща към изходно ниво в рамките на няколко дни.

В случай на терапевтична резистентност към Anagrelide, трябва да се обсъди друго терапевтично поведение. По време на провеждане на лечението, периодично трябва да се измерва броя на тромбоцитите.

С внимание трябва да се подхожда към пациенти със сърдечно-съдови заболявания (Вж. Противопоказания и Специални предупреждения и специални мерки при употреба). Налице са ограничени данни за пациенти с чернодробни и бъбречни заболявания, следователно при такива пациенти Anagrelide трябва да се прилага след внимателна преценка на съотношението полза/риск.

Употреба при хора в напреднала възраст. Броят на пациентите в напреднала възраст, лекувани с Anagrelide, е ограничен. С повишено внимание трябва да се провежда лечението при възрастни хора със сърдечно-съдови заболявания.

Употреба при деца. Броят на децата под 16 години, лекувани с Anagrelide е ограничен. Дозировката при тях не се различава съществено от тази при възрастни пациенти.

4.3. Противопоказания

Свръхчувствителност към Anagrelide или към някое от помощните вещества.
 Пациенти с тежка чернодробна недостатъчност (група C по класификацията на Child-Pugh или по друга клинична скала).
 Пациенти с тежка бъбречна недостатъчност (креатининов клирънс $<30\text{ml/min}$).
 При клинични проучвания върху пациенти със сърдечно-съдови заболявания 4. или 3. степен (Toxicity criteria of the South West Oncology Group, 1992) с негативно съотношение полза/риск.

4.4. Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Резултати от изследвания in vitro показват, че Anagrelide притежава дозо-зависим ефект върху активността на тромбоцитния фосфодиестеразен ензим, който опосредства тромбоцитната агрегация. При хора, концентрацията на Anagrelide, която води до антиагрегантен ефект, е поне десет пъти по-голяма от тази, която е необходима за намаляване броя на тромбоцитите. Въпреки това, синергичен ефект с ацетилсалициловата киселина (напр. Aspirin[®]) не може да бъде изключен. Едновременната употреба на Anagrelide с Aspirin[®] трябва да бъде проучена след



внимателно обсъждане на съотношението полза/риск по отношение на евентуални кръвоизливи.

В началото на лечението пациентите могат да получат странични сърдечно-съдови ефекти (напр. сърцебиене при 11.3%), които обичайно преминават за няколко седмици. За намаляване на неудобството и потенциалния риск, началната дневна дозировка е определена на 0.5 mg, което е четири до осем пъти по-малко от дозата, прилагана в по-ранните клинични проучвания.

Докато при пациенти със сърдечни заболявания употребата на фосфодиестеразни инхибитори е противопоказана и съответно положителните ефекти от комбинираното прилагане с бета-блокери не са напълно доказани, то при пациенти с предшестващо или суспектно сърдечно заболяване, Anagrelide трябва да се прилага само след консултация с кардиолог (Вж. 4.3. Противопоказания).

При прилагане на единични високи дози (5 mg), поради вазодилатацията могат да се проявят хипотония и виене на свят. Прилагането на по-малки дози - 2 mg, може да доведе по леко и преходно спадане на кръвното налягане.

Anagrelide трябва да се прилага внимателно при пациенти с предшестващо бъбречно или чернодробно заболяване. Прилагането на 8 пъти по-високи дози (AUC) Anagrelide, може да доведе до умерена чернодробна увреда. Променените съотношения между активната субстанция Anagrelide и активните метаболити, понякога изискват намаляване на дозата, с цел съхраняване на клиничния отговор при добра сърдечно-съдова толерантност.

Лабораторно мониториране на лечението. Лечението с Anagrelide изисква честа проверка на цялата кръвна картина (хемоглобин, левкоцити и тромбоцити). Проверката на чернодробните параметри (напр. ALT и AST) и бъбречните функционални тестове (серумен креатинин и урея) трябва да се извършва периодично, особено при наличието на предшестващи чернодробни или бъбречни заболявания.

4.5. Взаимодействия с други медикаменти и други форми на взаимодействия

Едновременно с Anagrelide са прилагани следните лекарства: acetylsalicylic acid (Вж. Също 4.4. Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба), acetaminophen, furosemide, iron, ranitidine, hydroxyurea, allopurinol и digoxin. С изключение на acetylsalicylic acid, няма съобщения за значителни взаимодействия, въпреки, че не са провеждани контролирани проучвания.

От експериментални проучвания върху зайци е установено, че Anagrelide може да потенцира действието на heparin, следователно този ефект трябва да се мониторира в хода на лечението.

4.6. Бременност и кърмене

Anagrelide е противопоказан по време на бременност. По време на провеждане на лечението трябва да се осъществява контрацепция. Не е известно дали Anagrelide се екскретира в майчината кърма.



4.7. Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини.

Не са известни.

4.8. Нежелани лекарствени реакции.

Отбелязани са следните нежелани ефекти при лечение с Anagrelide: главоболие, сърцебиене, диария, слабост, отоци, гадене, коремни болки, виене на свят, диспнея, метеоризъм, повръщане, треска, обриви, болки в гръдния кош, анорексия, тахикардия, фарингит, неспокойствие, кашлица, парестезии, болки в гърба, сърбеж, диспепсия. Повечето странични ефекти са с малка интензивност, проявяват се в началото на лечението и постепенно намаляват по брой и интензитет, и изчезват.

Нежелани реакции могат да се проявят от страна на следните органи и системи: сърдечно-съдова система, гастро-интестинален тракт, хемопоетична и лимфна система, черен дроб, мускулно-скелетна система, нервна система, дихателна система, кожа и придатъци, сензорни органи, пикочо-полова система, грип-подобни състояния, дехидратация.

В случай на главоболие (проявява се обикновено в началото на лечението) трябва да се приложи асетапипорфен, в случай на диария трябва да се предпише лактаза (напр. Laluk[®]). Трябва да се има пред вид лактозна непоносимост (Вж Противопоказания).

Отбелязани са следните тежки странични ефекти: сърдечна недостатъчност, миокарден инфаркт, кардиомиопатия, сърдечен блок, предсърдно мъждене, мозъчно-съдови инциденти, перикардити, белодробни инфилтрати, белодробна фиброза, белодробна хипертензия, панкреатити, стомашно-чревни язви, припадъци.

4.9. Предозиране

Няма данни за предозиране на Anagrelide. В съответствие с фармакологичния механизъм на действие на Anagrelide, се очаква намаляване на тромбоцитите, което би могло да причини кръвоизлив. Могат да се очакват също странични ефекти от страна на сърдечно-съдовата система. Могат да се очакват хипотония и тахикардия поради периферния вазодилатативен ефект. Могат да се проявят също ефекти от страна на сърдечно-съдовата и централната нервна система, като главоболие и замаяност. Препоръчва се стриктно проследяване на броя на тромбоцитите у предозирани пациенти.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ ДАННИ

Фармакотерапевтична група L01, АТС код: L01XX35.

5.1. Фармакодинамични свойства.

Anagrelide причинява дозо-зависимо намаляване броя на тромбоцитите по неизвестен механизъм на действие. Механизмът на действие е видово-специфичен за хората, няма данни за намаляване броя на тромбоцитите при експериментални



моделни на животни. Възможно е Anagrelide да действа чрез метаболит, който се образува у хората.

Anagrelide упражнява въздействие като намалява размера и броя на мегакариоцитите в пост-митотичната фаза на съзряването.

Anagrelide не предизвиква съществени промени в белия кръвен ред коагулационните параметри, отбелязани са минимални промени в червения кръвен ред.

При прилагане във високи нетерапевтични дози, Anagrelide инхибира с-АмР Phosphodiesterase и ADP и колаген-индуцираната тромбоцитна агрегация.

5.2. Фармакокинетични свойства

Бионаличността на Anagrelide след перорално прилагане е 70% (по данни от маса/баланс проучване). У здрави доброволци времето за достигане на максимално плазмено ниво (T_{max}) е 1-2 часа, а елиминационния полуживот е кратък (1-2 часа). Anagrelide има висок обем на разпределение (120 l/kg), като разпределението в различните части не е известно, поради свързване с плазмените протеини. Anagrelide се метаболизира интензивно до поне 4 известни метаболита. След прилагане на C^{14} белязан Anagrelide, 75% от радиоактивността се отделя до 6 час чрез урината и 10% чрез изпражненията.

Клиничният опит при постепи и не-постепи пациенти показва, че няма ефект от вида на храната върху ефикасността на Anagrelide.

Поради краткия полуживот, не се наблюдава натрупване на Anagrelide 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. По публикувани данни ефектът на Anagrelide нараства осем пъти у пациенти с умерена чернодробна увреда. Не е проучвана употребата на Anagrelide у пациенти в напреднала възраст и пациенти с тежка чернодробна недостатъчност. При прилагане на Anagrelide при такива пациенти, трябва да се извършва внимателен мониторинг, особено в началото на лечението (Вж. 4.4. Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба).

5.3. Предклинични данни за безопасност.

За измерване на острата и хронична токсичност са извършени експериментални проучвания при различни животни: мишки, плъхове, кучета и маймуни. Ефектът на Anagrelide върху намаляване броя на тромбоцитите при опитни животни не може да се отчете поради липса или недостатъчен метаболизъм на активната субстанция. Резултатите от тези проучвания са с ограничено ниво на достоверност на информацията и по отношение на безопасност на Anagrelide. Anagrelide се ползва при хора над 15 годишна възраст и няма дори единични съобщения за потенциална канцерогенност или левкемогенност. Тератогенен ефект не може да бъде напълно изключен.



Остра токсичност. Нелетални дози от 2500 mg/kg, 1500 mg/kg и 200 mg/kg са прилагани при мишки, плъхове и маймуни.

Хронична токсичност. Провеждани са продължителни приложения (до 1 година) при различни животински видове (плъхове, кучета и маймуни), които не са показали канцерогенен ефект.

Мутагенен и канцерогенен потенциал. Anagrelide не е показал мутагенен потенциал при три *in vitro* и *in vivo* експерименти. Значението на получените резултати не е напълно ясно, тъй като метаболитната активност е различна в сравнение с опитните животни. Не е провеждано продължително проучване за канцерогенност.

Репродуктивна токсичност. Извършени са проучвания върху плъхове за тератогенен и нетератогенен потенциал. Извършени са и Сегмент I проучвания върху плъхове, Сегмент II проучвания върху плъхове и зайци и Сегмент III проучвания, като няма данни за тератогенност. При Сегмент I са отбелязани дозозависимо нарастване на ранната резорбция, удължен период на бременност, по-малки размери и намален индекс на оцеляване. При Сегмент III се отбелязани нарастване на смъртността и намален индекс на оцеляване през първата седмица на кърмаческия период. Тъй като Anagrelide притежава видово-специфичен ефект само при хората, то данните от изследване на репродуктивната чувствителност при плъхове са с ограничена информативност. Въпреки това Anagrelide е противопоказан по време на бременност (Вж. 4. 6. Бременност и кърмене).

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1. Списък на помощните вещества.

Lactose monohydrate 93.93 mg, povidone 6.0 mg, crospovidone 5.5 mg, microcrystalline cellulose 22.5 mg, magnesiumstearat 1.5 mg, titanium dioxide E 171, indigo carmine E 132, gelatine.

6.2. Несъвместимости.

Не са известни.

6.3. Срок на годност.

36 месеца.

6.4. Специални условия на съхранение.

Съхранение при температура под 25°C.

6.5. Данни за опаковката.



42 или 100 броя капсули Thromboreductin® 0.5 mg в полиетиленово шише с капачка на винт, защитена срещу отваряне от деца.

6. 6. Препоръки при употреба

Отпуска се само по лекарско предписание.

7. ПРОИЗВОДИТЕЛ

AOP Orphan Pharmaceuticals AG
Wilheminenstrasse 91/III/B4
A-1160, Vienna
Austria

8. НОСИТЕЛНА ТЪРГОВСКАТА МАРКА

Orpha Devel Handels- und Vertriebs GmbH
Wintergasse 85/1B
A-3002 Purkersdorf
Austria

*Можете да
не разрешавате
за употреба.*

9. НОМЕР НА РАЗРЕШИТЕЛНО

10. ДАТА НА ПЪРВА РЕГИСТРАЦИЯ.

11. ДАТА НА ПОСЛЕДНА РЕДАКЦИЯ НА ТЕКСТА.

Май 2005 год.

