

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

THROMBOREDUCTIN 0.5 mg Kapsül

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Anagrelid hidroklorür (0.5 mg anagrelid'e eşdeğer) : 0.57 mg

Yardımcı maddeler:

Laktoz monohidrat: 93.93 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Kapsül

Mavi renkli kapsüller içerisinde, beyaz renkli toz.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

THROMBOREDUCTIN, hidroksiüre ve aspirin tedavisine yanıt vermeyen, venöz trombozu olan veya hidroksiüre kullanımı sonrası tolere edilemeyecek derecede anemi ve/veya lökopeni gelişen yüksek vasküler riskli esansiyel trombositemi tedavisinde endikedir.

Ayrıca, THROMBOREDUCTIN, miyeloproliferatif hastalıklar (miyelofibrosiz, polisitemia vera, kronik myeloid lösemi, trombositomozla giden atipik miyeloproliferatif/ myelodisplastik sendromlu) seyrinde gelişen trombositoz tedavisinde, yukarıdaki koşullarda hidroksiüre ile yanıt elde edilemezse kullanılabilir.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

THROMBOREDUCTIN tedavisi, trombositemili hastaların tedavisinde deneyimli hekimler tarafından yapılmalıdır.

Pozoloji/Uygulama sıklığı ve süresi:

THROMBOREDUCTIN dozu hekim tarafından hastaların durumuna göre düzenlenmeli ve izlenmelidir. Anagrelid'in önerilen başlangıç dozu günde 0.5-1.0 mg'dır. Başlangıç dozu en az bir hafta uygulanmalıdır. Daha sonra doz, trombosit sayısının 600.000/ μ l altında olmasını sağlayan gerekli en düşük dozu elde etmek için bireysel olarak ayarlanır. 150.000/ μ l-400.000/ μ l arasındaki ideal bir trombosit sayısı amaçlanmalıdır. Günlük doz artışı haftada 0.5 mg'ı aşmamalı ve günlük maksimum tek doz 2.5 mg'ı geçmemelidir. Günde 5 mg'dan daha fazla bir doz uygulanmamalıdır.

Günlük toplam dozun 0.5 mg'dan daha fazla olması halinde, dozlar ikiye (12 saatte bir) ya da üçe (8 saatte bir) bölünerek uygulanmalıdır.

Terapötik yanıt düzenli olarak kontrol edilmelidir.

THROMBOREDUCTIN tedavisinin etkisi düzenli olarak kontrol edilmelidir (bkz. 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).

Tedaviye bağlı olarak, başlangıç trombosit sayısı, bireysel optimal yanıtı ulaşıncaya kadar (trombosit sayısının normalleşmesi veya 600.000/ μ l'nin altına düşmesi) haftalık olarak gözlenmelidir. Trombosit sayısı daha sonra hekimlerin takdirine göre düzenli aralıklarla kontrol edilmelidir. Normal koşullarda tedavinin başlangıcından sonraki 14-21 gün içerisinde trombosit sayısında bir azalma görülebilir. Çoğu hastada yeterli terapötik yanıtı günde 1-3 mg/doz aralığında ulaşılabilir ve idame ettirilebilir.

THROMBOREDUCTIN, sürekli kullanılması halinde endikedir. THROMBOREDUCTIN'in kesilmesi halinde 4-8 gün içerisinde trombosit sayısı azalır ve 10-14 gün içerisinde tedavi öncesi değerlere ulaşılır. Başka bir medikasyon değişikliği, THROMBOREDUCTIN tedavisi ile örtüşerek uygulanmalıdır.

Uygulama şekli:

THROMBOREDUCTIN az miktarda su ile alınır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği: Böbrek yetmezliği olan hastalar için özel bir farmakokinetik veri bulunmamaktadır. Bu nedenle böbrek fonksiyon yetersizliği olan hastalarda anagrelid tedavisinin potansiyel riskleri ve yararları tedaviye başlamadan önce değerlendirilmelidir (bkz. 4.3 Kontrendikasyonlar, 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri, 5.1 Farmakodinamik özellikler).

Karaciğer yetmezliği: Karaciğer yetmezliği olan hastalar için özel bir farmakokinetik veri bulunmamaktadır. Bununla birlikte, hepatik metabolizma ilaç klerensinin majör yolunu temsil eder ve bu nedenle karaciğer fonksiyonunun bu prosesi etkilemesi beklenir. Hafif karaciğer yetmezliği olan hastaların tedavisinde öncelikle anagrelid ile tedavinin potansiyel riskleri ve avantajları düşünülmelidir (bkz. 4.3 Kontrendikasyonlar, 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).

Orta ve ciddi düzeyde karaciğer yetmezliği olan hastaların anagrelid ile tedavisi önerilmez (bkz. 4.3 Kontrendikasyonlar, 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).

Pediyatrik popülasyon: Sınırlı sayıda çocuk THROMBOREDUCTIN ile tedavi edildiği için çocuklardaki deneyim sınırlıdır. Yetişkinlere verilen doz ile karşılaştırıldığında belirli bir farklılık bulunmamaktadır.

Geriyatrik popülasyon: THROMBOREDUCTIN ile yaşlı hastaların tedavisinde yaşa özel bir doz değişikliği gerekli değildir.

4.3.Kontrendikasyonlar

- Daha önce anagrelid'e, laktoza ya da diğer yardımcı maddelere karşı tolerans göstermemiş hastalarda,

- 4. derece veya negatif yarar/risk değerlendirmeli 3. derece kalp rahatsızlığı olanlarda (South West Oncology Group),
- Ciddi böbrek yetersizliğinde (kreatin klerensi <30 ml/dk),
- Ciddi karaciğer yetersizliğinde.

4.4.Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Genel

Tedavi, tam kan sayımı (hemoglobin, lökosit ve trombosit sayıları) ve karaciğer fonksiyon (örneğin, GPT/ALAT ve GOT/ASAT) ve böbrek fonksiyonu (serum kreatinin) ile ilgili testleri içeren hastanın yakın klinik denetimini gerektirir.

Trombositler:

THROMBOREDUCTIN tedavisinin kesilmesinden sonraki 4 gün içinde trombosit sayısı yükselir ve 10 ile 14 gün içinde tedavi öncesi düzeylere döner.

Kardiyovasküler etkiler:

Anagrelid ile tedavisi sırasında kardiyomiyopati, kardiyomegali, konjestif kalp yetmezliği ve kardiyak ritim bozuklukları da dahil olmak üzere ciddi kardiyovasküler advers olaylar rapor edilmiştir (bkz. 4.8 İstenmeyen etkiler).

Bilinen ya da şüphe edilen kalp rahatsızlığı olan hastalarda anagrelid hastanın yaşından bağımsız olarak dikkatle uygulanmalıdır. Ayrıca, şüpheli kalp hastalığı olmayan ve normal kardiyovasküler tedavi görenlerde de ciddi kardiyovasküler advers olaylar gözlemlenmiştir.

Anagrelid, sadece tedavinin potansiyel yararları potansiyel risklerden fazla geliyorsa kullanılmalıdır.

Anagrelid, siklik AMP-fosfodiesteraz III'ü inhibe eder ve pozitif inotropik etkisinden dolayı tedaviye başlamadan önce kardiyovasküler incelemeler (örneğin, ekokardiyografi ve elektrokardiyogramı içeren) önerilir. Tedavi süresince hasta, ilave kardiyovasküler incelemeleri gerektirebilecek kardiyovasküler değişiklikler için izlenmelidir.

Tedavinin başlangıcında çarpıntı ve baş ağrısı sık olarak gözlenmiştir. Günde 0.5-1.0 mg başlangıç dozunun ardından dozajın yavaş artırılması sonucunda bu gibi istenmeyen yan etkiler azaltılabilir ve normalde birkaç hafta içerisinde ortadan kalkar.

Karaciğer yetmezliği (bkz. 4.2 Pozoloji ve uygulama şekli ve 4.3 Kontrendikasyonlar):

Yetersiz karaciğer fonksiyonlu hastalarda karaciğer fonksiyon testlerinin özellikle tedavinin başlangıcında sık olarak yapılması gerekir.

Anagrelid, transaminaz düzeyi üst sınırın 5 katından daha fazla olan hastalarda önerilmemektedir.

Böbrek yetmezliği (bkz.4.2 Pozoloji ve uygulama şekli ve 4.3 Kontrendikasyonlar):

Yetersiz böbrek fonksiyonlu hastalarda, böbrek fonksiyon testlerinin, özellikle tedavinin başlangıcında sık olarak yapılması gerekir.

Pediyatrik hastalar:

Pediyatrik popülasyonda anagrelid kullanımına ilişkin kısıtlı veri bulunmaktadır ve anagrelid bu hasta grubunda dikkatli kullanılmalıdır.

Laktöz uyarısı:

THROMBOREDUCTİN laktöz monohidrat içerir. Nadir kalıtsal galaktoz intoleransı, Lapp laktöz yetmezliği ya da glikozgalaktoz malabsorpsiyon problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

4.5.Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Anagrelid ve diğer tıbbi ürünler arasındaki olası etkileşimleri araştıran kısıtlı sayıda farmakokinetik ve/veya farmakodinamik çalışmalar mevcuttur.

Aşağıdaki ilaçlar THROMBOREDUCTİN ile birlikte kullanılmıştır: asetilsalisilik asit, parasetamol, furosemid, demir, ranitidin, hidroksiüre, interferon alfa, allopurinol, digoksin, enalapril, pentoksifilin, kaptopril, amoksisilin, isosorbid, lisinopril, atorvastin, omeprazol, tiyamin, verapamil, enoksaparin sodyum, molsidomin. Asetilsalisilik asit dışında (kanama için yüksek risk), hiçbir önemli etkileşme gözlenmemiştir.

Anagrelid üzerinde diğer maddelerin etkileri:

- Anagrelid, teofilin gibi klerans mekanizmasını paylaşan, birlikte uygulanan diğer ilaçlarla etkileşim için teorik potansiyel gösterebilen CYP1A2'ye karşı bazı sınırlı inhibitör aktivite göstermiştir.
- Anagrelid, öncelikle CYP1A2 tarafından metabolize edilir. CYP1A2, fluvoksamin ve omeprazolün de dahil olduğu birtakım ilaçlar tarafından inhibe edildiği için, bu gibi ilaçlar anagrelidin kleransını olumsuz yönde etkileyebilir.
- Anagrelid, PDE III'ün bir inhibitörüdür. İnotrop milrinon, enoksimon, amrinon, olprinon ve silostazol gibi benzer özellikli ilaçların etkileri anagrelid ile şiddetlendirilebilir.
- İnsan tam kanındaki *in vitro* bir çalışma, asetilsalisilik asitin antiagregatör etkilerinin, anagrelid varlığı ile sinerjik olarak artmadığını göstermesine rağmen aditif olarak arttığını göstermektedir. Anagrelid ve asetilsalisilik asitin bir arada kullanımıyla tedavi edilen bazı esansiyel trombositemi hastalarında major hemoraji oluşmuştur. Bu nedenle tedaviye başlamadan önce, özellikle yüksek hemoraji risk profili taşıyan hastalarda, anagrelid ve asetilsalisilik asitin bir arada kullanımının potansiyel riskleri değerlendirilmedi.
- Esansiyel trombositemi tedavisinde kullanım için tavsiye edilen dozlarda, anagrelid, asetilsalisilik asit gibi trombosit fonksiyonunu inhibe eden veya azaltan diğer ilaçların

etkilerini teorik olarak atırabilir. Klinik geliştirme esnasında, asetilsalisilik asit ile bu gibi etkiler gözlenmemiştir.

- İnsanlarda yapılan in vivo etkileşim çalışmaları; varfarin ve digoksinin, anagrelidin farmakokinetik özelliklerini; anagrelidin de varfarin ve digoksinin farmakokinetik özelliklerini etkilemediğini göstermiştir.

Diğer ilaçlar üzerinde anagrelidin etkileri:

- Anagrelid bazı hastalarda bağırsak bozukluğuna neden olabilir ve hormonal oral kontraseptiflerin absorpsiyonunu azaltabilmektedir.

Gıda etkileşimleri:

Gıdalar, anagrelidin absorpsiyonunu geciktirir, fakat sistemik maruziyeti önemli ölçüde değiştirmez. Klinik olarak anagrelid'in biyoyararlanımı üzerinde gıdaların etkili olduğu düşünülmektedir. Greyfurt suyunun CYP1A2'yi inhibe ettiği gösterilmiş olup, bu nedenle anagrelidin klerensini azaltabilir.

Son zamanlarda heparinle tedavi görüldüyse, THROMBOREDUCTIN kullanılmaya başlamadan önce hekim bu konuda bilgilendirilmelidir.

4.6.Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: C

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

THROMBOREDUCTIN için hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, gebelik ve/veya embriyonel/fetal gelişim ve/veya doğum ve/veya doğum sonrası gelişim üzerindeki etkiler bakımından yetersizdir. İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir. Bu nedenle bu ilacı kullanan hastalar etkin doğum kontrolü uygulamalıdır.

Gebelik dönemi

THROMBOREDUCTIN gebelik süresince önerilmez. Eğer THROMBOREDUCTIN gebelik süresince kullanılır ise veya ilacı kullanım esnasında hasta hamile kalırsa, fetusa üzerindeki potansiyel risk konusunda bilgilendirilmelidir. THROMBOREDUCTIN'le tedavi sırasında gebeliği önleyici önlemler yeterli düzeyde uygulanmak zorundadır. Bu önlemler doktor önerisi doğrultusunda alınmalı; buna rağmen gebe kalındığı takdirde doktora başvurulmalıdır. Gebelik planları konusunda doktorla tartışılmalı; gebelik zamanı ve emzirme dönemi için yeterli terapötik seçenekler üzerinde doktor önerisi göz önünde bulundurulmalıdır.

Laktasyon dönemi

Anagrelidin anne sütüne geçip geçmediği bilinmemektedir. Fakat birçok ilacın insan sütüne geçtiği göz önüne alınırsa, anagrelidin emziren bebeklerde ciddi yan etkilere neden olma olasılığı

bulunmaktadır. Bu açıdan, emzirme dönemi süresince THROMBOREDUCTIN kullanılmamalıdır.

Üreme yeteneği/Fertilite

Üreme yeteneği üzerine etkisi bilinmemektedir.

4.7.Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkileri konusunda hiçbir çalışma yapılmamıştır. Klinik geliştirme sırasında, yaygın olarak baş dönmesi bildirilmiştir.

THROMBOREDUCTIN kullanımı sırasında baş dönmesi ile karşılaşanların araç ve makine kullanmamaları tavsiye edilir.

4.8.İstenmeyen etkiler

Terapinin devamı sırasında azalan ve çoğunlukla hafif şiddetli olan THROMBOREDUCTIN'in en sık görülen istenmeyen etkileri baş ağrısı, çarpıntı, ödem, bulantı ve ishaldir.

Bu istenmeyen etkilerin anagrelidin farmakolojik etkisine (fosfodiesteraz III inhibisyonu; bakınız 5.1 Farmakodinamik özellikler) bağlı olduğu düşünülmektedir. Günde 0.5-1.0 mg'lık başlangıç dozunun yavaşça artırılması ile bu etkiler indirgenebilir.

Ciddi yan etkiler nadirdir. Klinik çalışmalarda aşağıdaki yan etkiler bildirilmiştir.

Bunlar; çok yaygın ($\geq 1/10$), yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$), yaygın olmayan ($\geq 1/1.000$ ila $< 1/100$) ve seyrek ($\geq 1/10.000$ ila $< 1/1.000$), çok seyrek ($< 1/10.000$), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor) olarak sınıflandırılır.

Kan ve lenf sistemi hastalıkları

Yaygın: Anemi, ekimoz

Yaygın olmayan: Trombositopeni, kanama, hematom

Metabolizma ve beslenme hastalıkları

Yaygın: Ödem

Yaygın olmayan: Kilo artışı

Sinir sistemi hastalıkları

Çok yaygın: Baş ağrısı

Yaygın: Baş dönmesi, parestezi, uykusuzluk

Yaygın olmayan: Depresyon, sinirlilik, kserostomi, migren

Göz hastalıkları

Yaygın olmayan: Anormal görüş, konjunktivit

Kulak ve iç kulak hastalıkları

Yaygın olmayan: Kulak çınlaması

Kardiyak/Vasküler hastalıklar

Yaygın: Kalp çarpıntısı, taşikardi

Yaygın olmayan: Aritmi, konjestif kalp yetmezliği, supraventriküler taşikardi, ventriküler taşikardi, senkop, hipertansiyon, atriyal fibrilasyon

Seyrek: Atriyum kasılması, myokard enfarktüsü, anjina pectoris, postural hipotansiyon, kardiyomegali, kardiyomiyopati, perikardiyal efüzyon

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar

Yaygın: Burun kanaması

Yaygın olmayan: Dispne, solunum enfeksiyonları

Seyrek: Plevral efüzyon, pnömoni, astım

Gastrointestinal hastalıklar

Yaygın: Bulantı, ishal, dispepsi

Yaygın olmayan: Kusma, mide ve bağırsakta aşırı gaz, karın ağrısı, kabızlık

Seyrek: Gastrit, iştah kaybı

Hepato-biliyer hastalıklar

Yaygın olmayan: Hepatik enzimlerde artış

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Yaygın: Deri döküntüsü

Yaygın olmayan: Prurit, saç dökülmesi

Seyrek: Cilt kuruması

Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları

Yaygın: Sırt ağrısı

Yaygın olmayan: Artralji, miyalji

Böbrek ve idrar yolu hastalıkları

Yaygın olmayan: Böbrek yetmezliği, idrar yolları enfeksiyonu

Seyrek: Niktüri

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıkları

Yaygın: Yorgunluk

Yaygın olmayan: Ağrı, halsizlik

Seyrek: Grip semptomları, kırgınlık

THROMBOREDUCTIN'le tedavi sırasında başka yan etkiler görülmekle birlikte, ilacın kullanımı ile bu tür yan etkilerin oluşumu arasında nedensel bir ilişki kurulamamıştır:

Pansitopeni, sıvı birikimi, kilo kaybı, konfüzyon, amnezi, uyku hali, koordinasyon kaybı, dizartri, diplopi, vazodilatasyon, plevral efüzyon, pulmoner hipertansiyon, pulmoner infiltratlar, alerjik alveolit, anoreksi, pankreatit, gastrointestinal hemoraji, gastrointestinal bozukluk, kolit, dişeti kanaması, cilt kuruması, serum kreatininde artış, göğüs ağrısı, ateş, asteni, impotens.

Doz aşımı ve tedavisi

Önerilen dozlarda daha fazla THROMBOREDUCTIN kullanımı taşikardinin yanı sıra hipotansiyona neden olabilen kan basıncında düşmeler meydana getirir. 5 mg anagrelidin tek dozu, genellikle baş dönmesi ile birlikte kan basıncını düşürebilir.

Anagrelid ile doz aşımına ilişkin çok az sayıda rapor vardır. Rapor edilen semptomlar sinüs taşikardisi ve kusmayı içermektedir. Semptomlar konservatif tedavi ile çözümlenmiştir.

Anagrelid için spesifik antidot tanımlanmamıştır.

Doz aşımı halinde, hastanın yakından klinik gözetimi gereklidir. Bu, trombositopeniyle ilgili olarak trombosit sayısının izlenmesini içerir. Gerekirse trombosit sayısı normal aralığa dönüncüye kadar doz oranı azaltılmalıdır veya uygulamaya son verilmelidir.

5.FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1.Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Trombosit agregasyon inhibitörleri
ATC kodu: L01XX35

Anagrelid, bilinmeyen bir etki mekanizması ile doza bağlı olarak trombosit sayısının azalmasını sağlamaktadır. Etki mekanizması insan türü için özel olup, deney hayvanları üzerinde trombosit sayısını düşürme etkisi konusunda herhangi bir bilgi bulunmamaktadır. Anagrelid'in etkisinin, insan tarafından oluşturulan bir metaboliti aracılığı ile sağladığı düşünülmektedir. Anagrelid, hacmi düşürerek ve olgunlaşmanın post mitotik fazındaki megakaryositlerin ploidiisi aracılığı ile etki yapar.

Anagrelid, beyaz kan hücreleri ve koagülasyon parametreleri üzerinde anlamlı değişikliklere neden olmaz, kırmızı kan hücreleri üzerinde ise minör değişiklikler gözlenmiştir.

Anagrelid, terapötik olmayan yüksek dozlarda uygulandığı zaman, c-AMP Fosfodiesteraz ve ADP ve kollajen ile indüklenmiş trombosit kümelenmesini inhibe etmektedir.

5.2.Farmakokinetik özellikler

Genel Özellikler

Emilim:

Oral uygulamadan sonra anagrelidin yaklaşık % 75'i insanların gastrointestinal sistemi tarafından emilir. Sağlıklı gönüllülerde maksimum plazma düzeyine (T_{max}) ulaşma süresi yaklaşık 1.38 saat olup, eliminasyon yarı ömrü de yaklaşık 1.38 saattir.

Farmakokinetik üzerindeki yapılan titiz bir çalışma, başka bir anagrelid içeren ilaçla karşılaştırılan THROMBOREDUCTİN'in gecikmiş bir T_{max} 'ını ortaya çıkardı. Aynı aktiviteye rağmen, THROMBOREDUCTİN etkin maddesinin bu gecikmiş invazyonu, istenmeyen etkilerle ilgili farklı profile neden olabilir.

Anagrelidin gastrointestinal sistem tarafından emilimi, eşzamanlı gıda alımıyla geciktirilir. Maksimum plazma düzeyinin bitimi 2 saate kadar uzatılabilir. Bu olgu, biyoyararlılık ve klinik etkililik üzerinde belirgin bir etkiye sahip değildir.

Dağılım:

Anagrelid yüksek dağılım hacmine sahiptir (12 l/kg). Plazma proteinine bağlanması gibi, farklı komponentlerdeki dağılımı konusunda yeterli bilgi bulunmamaktadır.

Biyotransformasyon:

Anagrelid yoğun olarak birkaç metabolite metabolize olur. Anagrelidin 2 ana metaboliti 2-amino-5,6-dikloro-3,4-dihidrokinazolin ve 3-hidroksi anagrelid'dir. 2-amino-5,6-dikloro-3,4-dihidrokinazolin biyolojik olarak inaktif olmasına rağmen, 3-hidroksi anagrelid, megakaryopoieze anagrelid gibi etki eder ve hatta fosfodiesteraz III inhibisyonu bakımından daha iyi bir etki gösterir.

Eliminasyon:

C^{14} etiketli anagrelidin uygulanmasından sonra 6 gün içerisinde radyoaktivitenin % 75'i idrarla, % 10 feçes ile atılır. Uzun süre kullanılmasına rağmen, kısa olan yarı ömrü nedeniyle anagrelid birikmesi oluşmaz. Bu varsayım klinik deneyimle desteklenir. Tedavinin kesilmesinden sonraki 4-8 gün içerisinde trombosit sayısı tedavi öncesi düzeyine ulaşır.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Yaşlı hastalar: Anagrelid ile 4 hafta tedavi gören miyeloproliferatifli hastaların farmakokinetik verileri analiz edildi. Plazma seviyeleri 65 yaşın altındaki 16 hasta ve 65 yaş ve üzeri 18 hastada karşılaştırıldı.

Pediyatrik hastalar: Esansiyel trombositopenili pediyatrik hastalardan aç karnına elde edilen farmakokinetik veriler yetişkinlerinki ile karşılaştırıldığında, anagrelidin doz ve normalize maruz kalan vücut ağırlığı, C_{max} ve AUC'nin pediyatrik hastalarda daha düşük olduğunu göstermektedir. Aktif metabolite daha düşük maruz kalma eğilimi de vardır. Bu gözlemler, daha genç deneklerde, daha etkin metabolik klerensin bir yansıması olabilir.

Klinik öncesi güvenlilik verileri

Tekrarlanan doz toksisitesi

Anagrelidin 1 mg/kg/gün ya da daha yüksek (maksimum terapötik dozun 12-16 katı) dozlarda tekrarlanan uygulamasının ardından, köpeklerde subendokardiyal hemoraji ve fokal miyokardiyal nekroz oluşmuştur.

Reproduktif toksisite

Maternal olarak anagrelidin sıçanlar ve tavşanlardaki toksik dozları (>60 mg/kg/gün; terapötik dozun 720 katından daha fazlasına eşdeğer), artan embriyo rezorpsiyonu ve fetal mortalite ile ilişkilendirilmiştir.

Mutajenik ve karsinojenik potansiyel

Anagrelidin genotoksik potansiyeli üzerinde yapılan çalışmalar, mutajenik veya klastojenik etkiler göstermemiştir.

İki yıllık sıçan karsinojenite çalışmasında neoplastik olmayan bulgular gözlenmiş olup, aşırı bir farmakolojik etkiye bağlandı ya da atfedildi. Bunlar arasında, adrenal feokromositoma insidansı tüm doz düzeylerinde (≥ 3 mg/kg/gün) erkeklerde ve 10 mg/kg/gün ve üzerinde doz alan kadınlarda, kontrole göreceli olarak artmıştır. Erkeklerdeki en düşük doz (3 mg/kg/gün), günde iki kez 1 mg'lık dozdan sonra oluşan insan AUC'sinin 37 katına karşılık gelmektedir. Epijenetik orijinin uterus adenokanserleri, CYP1 ailesinin bir enzim indüksiyonuyla ilişkili olabilir. Bunlar günde iki kez 1 mg dozdan sonra oluşan insan AUC'sinin 572 katına karşılık gelen 30 mg/kg/gün doz alan kadınlarda gözlemlendi.

Mevcut durumda, bu bulguların insanlarda kullanımı ile ilişkili klinik kanıt mevcut değildir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLERİ

6.1.Yardımcı maddelerin listesi

Laktoz monohidrat
Povidon
Krospovidon
Mikrokristal selüloz
Magnezyum stearat
Titanyum dioksit
İndigo karmin
Jelatin

6.2.Geçimsizlikler

Bilinen herhangi bir geçimsizliği bulunmamaktadır.

6.3.Raf ömrü

36 ay

6.4.Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklanmalıdır.

6.5.Ambalajın niteliği ve içeriği

Çocukların açmasına karşı dirençli, çevrilerek açılan kapaklı polietilen şişe içerisinde 100 kapsül bulunmaktadır.

6.6.Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller “Tıbbi Ürünlerin Kontrolü Yönetmeliği” ve “Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği”ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Dem İlaç Sanayi ve Ticaret A.Ş.
Dem Plaza İnönü Mah. Kayışdağı Cad.
No:172 34755 Ataşehir-İstanbul
Tel: 0216 428 40 29
Faks: 0216 428 40 69

8. RUHSAT NUMARASI

118/63

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 04.01.2006

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ