

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

GRELİNE 0.5 mg Sert Kapsül

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Anagrelid hidroklorür (0,5 mg anagrelid'e eşdeğer) : 0,57 mg

Yardımcı maddeler:

Laktoz monohidrat 200 (Sığır kaynaklı): 70,54 mg

Tartrazin : 0,228 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Kapsül

Turuncu renkli kapsül içerisinde, beyaz homojen toz.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1.Terapötik endikasyonlar

GRELİNE, 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, GRELİNE, 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

GRELİNE tedavisi, trombositemili hastaların tedavisinde deneyimli hekimler tarafından yapılmalıdır.

Pozoloji/Uygulama sıklığı ve süresi:

GRELİNE 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/mikrolitre altında olmasını sağlayan gerekli en düşük dozu elde etmek için bireysel olarak ayarlanır. 150.000/mikrolitre-400.000/mikrolitre 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.

GRELINE 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/mikrolitrenin 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.

GRELINE, sürekli kullanılması halinde endikedir.

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

Uygulama şekli:

GRELINE 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: Anagrelidin güvenliği ve etkililiği 18 yaşına kadar olan çocuklarda saptanmamıştır. Güncel olarak mevcut veriler bölüm 5.2'de tarif edilmiştir fakat pozoloji üzerine tavsiye verilememektedir.

Geriatrik popülasyon: GRELINE ile yaşlı hastaların tedavisinde yaşa özel bir doz değişikliği gerekli değildir.

4.3.Kontrendikasyonlar

- Daha önce anagrelide, laktoza ya da diğer yardımcı maddelere karşı tolerans göstermiş 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, kontrendikedir.

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), böbrek fonksiyonu (serum kreatinin), elektrolit (potasyum, magnezyum, kalsiyum) ile ilgili testleri içeren hastanın yakın klinik denetimini gerektirir.

Kardiyovasküler etkiler:

Anagrelid ile tedavisi sırasında torsade de pointes, ventriküler taşikardi, kardiyomiyopati, kardiyomegali ve konjestif kalp yetmezliği de dahil olmak üzere ciddi kardiyovasküler advers etkiler rapor edilmiştir (bkz. 4.8 İstenmeyen etkiler).

Anagrelid, siklik AMP-fosfodiesteraz III'ü inhibe eder. Pozitif inotropik ve kronotropik etkisinden dolayı bilinen ya da şüpheli kalp hastalığı olan her yaş grubundaki hastada dikkatli kullanılmalıdır. Ayrıca ciddi kardiyovasküler advers etkiler, şüpheli bir kalp hastalığı olmayan ve normal kardiyovasküler bulgulara sahip hastalarda da meydana gelmiştir.

Uzun QT aralığı riski bulunan hastalarda (Konjenital uzun QT sendromu veya bilinen edinilmiş QTc uzaması geçmişi olan hastalar ya da hipokalemi ve uzun QTc sendromuna neden olan ilaç kullanım geçmişi olan hastalar gibi) uygulanırken dikkatli olunmalıdır.

Anagrelid ya da aktif metaboliti olan 3-hidroksi anagrelidin maksimum plazma konsantrasyonu (Cmaks), hepatik yetmezlik ya da CYP1A2 inhibitörleri ile birlikte kullanım durumlarında daha yüksek olabileceğinden, bu popülasyonlarda dikkatli kullanılmalıdır.

QTc aralığına etkisi açısından yakın takip edilmesi tavsiye edilir.

Anagrelid tedavisine başlamadan önce, bazal EKG ve ekokardiyografinin de içinde olduğu kardiyovasküler değerlendirme yapılması önemlidir.

Hastalar muayene ve izlem gerektiren kardiyovasküler etkiler açısından tedavi sırasında takip edilmelidir.

Hipokalemi ve hipomagnezeminin anagrelid tedavisi öncesi düzeltilmesi gerekmekte olup, tedavi sırasında periyodik olarak izlenmelidir.

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

Özellikle tedavinin başlangıcında sıkça palpitasyonlar ve baş ağrısı gözlenir (bakınız Bölüm 4.8.). Bu istenmeyen etkiler günlük 0,5 - 1,0 mg arasındaki başlangıç dozunun yavaş arttırılmasıyla azaltılabilir ve birkaç hafta içinde hafifler.

Pulmoner hipertansiyon

Anagrelidle tedavi edilen hastalarda pulmoner hipertansiyon vakaları rapor edilmiştir. Hastalar anagrelid tedavisine başlamadan önce ve tedavi sırasında altta yatan kardiyopulmoner

hastalığın işaretleri ve semptomları için değerlendirilmelidir.

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.

Laktoz uyarısı:

GRELINE laktoz monohidrat içerir. Nadir kalıtsal galaktoz intoleransı, Lapp laktoz yetmezliği ya da glikoz galaktoz malabsorpsiyon problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

Tartrazin uyarısı:

GRELINE tartrazin içerir. Alerjik reaksiyonlara sebep olabilir.

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 GRELINE ile birlikte kullanılmıştır: asetilsalisilik asit, parasetamol, β -blokörler, ACE-inhibitörleri, klopidoğrel, kumarin, folik asit, amlodipin, karbamazepin, hidroklorotiazid, indapamid, furosemid, demir, isosorbid mononitrat, levotiroksin sodyum, simvastatin, diklopidin, ranitidin, hidroksiüre, allopurinol, digoksin. Asetilsalisilik asit dışında (kanama için yüksek risk), hiçbir önemli etkileşme gözlenmemiştir.

Anagrelid üzerinde diğer maddelerin etkileri:

- Anagrelid, öncelikle CYP1A2 tarafından metabolize edilir. CYP1A2, fluvoksamin ve omeprazolün de dahil olduğu birtakım ilaçlar tarafından inhibe edildiği için, bu gibi ilaçlar anagrelidin klerensini olumsuz yönde etkileyebilir.
- İnsanlarda yapılan *in vivo* etkileşim çalışmaları; varfarin ve digoksinin, anagrelidin farmakokinetik özelliklerini; anagrelidin de varfarin ve digoksinin farmakokinetik özelliklerini etkilemediğini göstermiştir.
- QTc aralığını uzatabilen ve hipokalemiye neden olabilen ilaçlar kullanan hastalarda anagrelid kullanılırken dikkatli olunmalıdır.

Diğer tıbbi ürünler üzerinde anagrelidin etkileri:

- Anagrelid CYP1A2'ye karşı kısmen sınırlı inhibitör aktivite gösterir; bu durum, klirens mekanizmasını paylaşan diğer beraber uygulanan ilaçlarla etkileşim için potansiyel yaratabilmektedir. (örn. teofilin)
- Anagrelid, PDE III'ün bir inhibitörüdür. İnotrop milrinon, enoksimon, amrinon, olprinon ve silostazol gibi benzer özellikli ilaçların etkileri anagrelid ile şiddetlendirilebilir.
- Anagrelid bazı hastalarda bağırsak bozukluğuna neden olabilir ve hormonal oral kontraseptiflerin absorpsiyonunu azaltabilmektedir.
- 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 değerlendirilmelidir.
- Esansiyel trombositemi tedavisinde kullanım için tavsiye edilen dozlarda, anagrelid, asetilsalisilik asit gibi trombosit fonksiyonunu inhibe eden veya azaltan diğer ilaçların etkilerini teorik olarak attırabilir. Klinik geliştirme esnasında, asetilsalisilik asit ile bu gibi etkiler gözlenmemiştir.

Gıda etkileşimleri:

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

Son zamanlarda heparinle tedavi görüldüyse, GRELINE 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)

GRELINE oral yolla alınan doğum kontrol ilaçları ile etkileşime geçmektedir. Bu nedenle, tedavi süresince alternatif, etkili ve güvenilir bir doğum kontrol yöntemi uygulanmalıdır.

Gebelik dönemi

GRELINE için hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, gebelik ve/veya embriyonal/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.

GRELINE gebelik süresince önerilmez. Eğer GRELINE gebelik süresince kullanılır ise veya ilacı kullanım esnasında hasta hamile kalırsa, fetusa üzerindeki potansiyel risk konusunda bilgilendirilmelidir. GRELINE ile 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. Hayvanlardaki mevcut veriler süte anagrelidin/metabolitlerinin ekskresyonunun bulunduğunu göstermiştir. Yenidoğan/infant için risk göz ardı edilemez. Anagrelid ile tedavi sırasında emzirme bırakılmalıdır.

Üreme yeteneği/Fertilite

Anagrelidin insandaki fertilite üzerindeki etkisine dair veriler mevcut değildir. Erkek sıçanlarda anagrelid ile fertilite üzerine veya üreme performansı üzerine etki olmamıştır. Dişi sıçanlarda terapötik aralığın eksez dozlarının kullanılması sonucunda anagrelid, implantasyonu bozmuştur (Bkz. Bölüm 5.3).

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.

GRELINE 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 GRELINE'nin 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 arttırılması 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, hipoestezi

Göz hastalıkları

Yaygın olmayan: Görme bozukluğu, konjunktivit

Kulak ve iç kulak hastalıkları

Yaygın olmayan: Kulak çınlaması

Kardiyak/Vasküler hastalıklar

Yaygın: Kalp çarpıntısı, taşikardi, hipertansiyon

Yaygın olmayan: Aritmi, kardiyak yetmezlik, konjestif kalp yetmezliği, supraventriküler taşikardi, ventriküler taşikardi, senkop

Seyrek: Miyokard enfarktüsü, anjina pectoris, postural hipotansiyon, atriyal fibrilasyon

Bilinmiyor: Torsade de pointes

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar

Yaygın: Burun kanaması

Yaygın olmayan: Pulmoner hipertansiyon, Dispne, solunum enfeksiyonları

Seyrek: Plevral efüzyon, pnömoni, astım

Bilinmeyen: Pulmoner fibrozis

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: Ekzema

Yaygın olmayan: Prurit, saç dökülmesi

Seyrek: Deri döküntüsü

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

Bilinmeyen: Tubulointerstisyel nefrit

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıkları

Yaygın: Yorgunluk

Yaygın olmayan: Ağrı, halsizlik

Seyrek: Grip semptomları, titreme, keyifsizlik

GRELINE ile tedavi sırasında başka yan etkiler literatürde bildirilmiş olup, aşağıda yer almaktadır:

Pansitopeni, sıvı birikimi, kilo kaybı, konfüzyon, amnezi, uyku hali, koordinasyon kaybı, dizartri, diplopi, kardiyomegali, kardiyomiyopati, perikard efüzyonu, 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.

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir. (www.titck.gov.tr; e- posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99)

4.9.Doz aşımı ve tedavisi

Önerilen dozlardan daha fazla anagrelid kullanımı, tansiyonun yanı sıra taşikardiye de yol açabilecek bir kan basıncı düşmesine neden olur. 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 dönünceye kadar doz oranı azaltılmalıdır veya uygulamaya son verilmelidir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Antineoplastikler ve immünomodülatör ajanlar, diğer antineoplastik ilaçlar

ATC kodu: L01XX35

Etki mekanizması

Anagrelid insanlarda platelet sayısını doza bağımlı ve seçici olarak düşürür; spesifik etki mekanizması henüz tam olarak anlaşılamamıştır.

Anagrelid siklik AMP PDE III'ün inhibitörüdür.

İnsanlardaki megakaryositoz üzerine in vitro çalışmalar göstermiştir ki platelet üretimindeki inhibitör etki maturasyondaki gecikme ile ve megakaryositlerin büyüklüğünü ve kromozom sayısını azaltmasıyla ortaya çıkar. Tedavi edilen hastaların kemik iliği biyopsileri, benzer in vivo etkiler için kanıt sağlamıştır.

Kalp atım hızı ve QTc intervaline etkisi

Sağlıklı yetişkin kadın ve erkeklerde, çift kör, randomize, plasebo ve aktif kontrollü çapraz bir çalışmada anagrelidin 0,5 mg ve 2,5 mg doz düzeylerinin kalp atım hızı ve QTc intervaline etkileri değerlendirilmiştir.

Doza bağlı kalp atım hızında artış, anagrelidin maksimum konsantrasyona ulaştığı zaman en yüksek olmak üzere, ilk 12 saatte gözlenmiştir. Ortalama kalp atım hızında maksimum değişim uygulamadan 2 saat sonra meydana gelmiş ve 0,5 mg için +7,8 bpm, 2,5 mg için +29,1 bpm olmuştur.

QTc'de geçici artış her iki doz için de kalp atım hızının arttığı periyot süresince gözlemlenmiş olup, QTcF'de maksimum değişim 0,5 mg için 2 saatte +0,5 ms, 2,5 mg için 1 saatte +10,0 ms'dir.

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. Anagrelidin 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 (Tmaks) ulaşma süresi yaklaşık 1,38 saat olup, eliminasyon yarı ömrü de yaklaşık 1,38 saattir.

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:

C¹⁴ 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 çocuk ve adolesan (yaş aralığı 7-16 yaş) hastalardan aç karnına elde edilen farmakokinetik veriler yetişkinlerinki ile karşılaştırıldığında, anagrelidin doz ve normalize maruz kalan vücut ağırlığı, C_{max} ve EAA'nın pediyatrik hastalarda daha düşük olduğunu göstermektedir. Aktif metabolite daha düşük maruz kalma eğilimi de vardır. Bu gözlemler, daha genç deneklerde, daha etkin metabolik klirensin 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. Erkek köpekler için etki gözlenmeyen seviye (NOEL) (0.3 mg/kg/gün); insanlarda 2 mg/gün anagrelid, metabolitler BCH24426 ve RL603 için EAA'nın sırasıyla 0.1, 0.1 ve 1.6 katına karşılık gelir.

Reproduktif toksisite

Fertilite

Erkek sıçanlarda 240 mg/kg/gün'e (vücut yüzey alanına göre 2 mg/gün dozunun >1000 katı) kadar oral dozlarda anagrelidin fertilite ve reproduktif performans üzerinde bir etkisi olmadığı görülmüştür. Dişi sıçanlarda 30 mg/kg/gün dozunda pre ve post-implantasyon kayıplarını arttırdığı ve canlı embriyoların ortalama sayısını düşürdüğü gözlenmiştir. Bu etkinin NOEL değeri (10 mg/kg/gün); insanlarda 2 mg/gün anagrelid, metabolitler BCH24426 ve RL603 için EAA'nın sırasıyla 143, 12 ve 11 katına karşılık gelir.

Embriyofötal gelişim çalışmaları

Anagrelidin maternal toksik dozları sıçarlarda ve tavşanlarda artmış embriyo rezorpsiyon ve fötal mortalite ile ilişkilendirilmiştir.

Pre- ve post-natal gelişim çalışmasında dişi sıçarlarda ≥ 10 mg/kg oral dozda anagrelid, advers olmayan bir gebelik süresinde uzamaya neden olmuştur. NOEL dozunda (3 mg/kg/gün) anagrelid, metabolitler BCH24426 ve RL603 için EAA; insanlarda 2 mg/gün oral doz anagrelid uygulamasının EAA'sına karşılık sırasıyla 14, 2 ve 2 katına denk gelir.

≥ 60 mg/kg dozda anagrelid hayvanda doğum zamanını ve fetüste mortaliteyi arttırmıştır. NOEL dozunda (30 mg/kg/gün), anagrelid, metabolitler BCH24426 ve RL603 için EAA; insanlarda 2 mg/gün oral doz anagrelid uygulamasının EAA'sına karşılık sırasıyla 425, 31 ve 13 katına denk gelir.

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 EAA'sının 37 katına karşılık gelmektedir. Uterus adenokarsinomlarının epigenetik kaynağı, CYP1 ailesinin bir enzim indüksiyonuyla ilişkili olabilir. Bunlar günde iki kez 1 mg dozdan sonra oluşan insan EAA'sının 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 200 (Sığır kaynaklı)

Mikrokristalin selüloz 101

Krospovidon

Hipromelloz K4M

Magnezyum stearat

Titanyum dioksit

Tartrazin

Allura Red

6.2.Geçimsizlikler

Bilinen herhangi bir geçimsizliği bulunmamaktadır.

6.3. Raf ömrü

24 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C altındaki oda sıcaklığında saklanmalıdır.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

Karton kutuda 100 kapsülden oluşan çocuk emniyet kilitli kapaklı, HDPE şişe içerisinde.

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

Farma-Tek İlaç San. ve Tic. A.Ş.
Şerifali Mah. Bayraktar Bulvarı Beyan Sok.
No:12 34775 Ümraniye / İstanbul

8. RUHSAT NUMARASI

2020/121

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 28/05/2020

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ

-