

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

Thromboreductin[®], 0,5 mg, kapsula tvrda

INN: anagrelid

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna (1) kapsula sadrži 0,5 mg anagrelida u obliku anagrelid-hidrohlorida.

Pomoćna supstanca sa potvrđenim dejstvom: laktoza, monohidrat.
Spisak svih pomoćnih supstanci videti u odeljku 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Kapsula, tvrda.

Tvrde želatinske kapsule, plavog tela i kape, koje sadrže beli prašak.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Lek Thromboreductin je indikovano za smanjenje povećanog broja trombocita i pridruženih kliničkih simptoma esencijalne trombocitemije kod pacijenata sa visokim rizikom. Pacijenti sa visokim rizikom koji imaju esencijalnu trombocitemiju pokazuju jedan ili više od sledećih simptoma:

- Starost ≥ 60 godina
- Broj trombocita $\geq 1\,000\,000$ /mikrolitru
- Povećanje broja trombocita $\geq 300\,000$ /mikrolitru u roku od 3 meseca
- Teški trombohemoragijski ili ishemijski simptomi u anamnezi
- Faktori rizika za vaskularne bolesti

4.2. Doziranje i način primene

Doziranje

Terapiju anagrelidom treba da započne lekar sa iskustvom u lečenju pacijenata sa esencijalnom trombocitemijom. Doza leka Thromboreductin određuje se individualno za svakog pacijenta i mora biti pod kontrolom lekara.

Preporučena početna doza anagrelida je 0,5 mg do 1,0 mg dnevno. Početnu dozu treba primenjivati najmanje tokom jedne nedelje. Nakon toga, doziranje može biti individualno prilagođeno kako bi se odredila najniža doza potrebna za održavanje broja trombocita ispod 600 000/mikrolitru.

Cilj terapije je postizanje idealnog broja trombocita između 150 000/mikrolitru i 400 000/mikrolitru.

Dnevna doza se ne sme povećavati za više od 0,5 mg nedeljno, a maksimalna pojedinačna dnevna doza ne sme da bude veća od 2,5 mg.

Ukupna dnevna doza ne sme da bude veća od 5 mg.

Ukoliko je ukupna dnevna doza veća od 0,5 mg, doza leka Thromboreductin se mora primenjivati podeljena u dve pojedinačne doze (na svakih 12 sati) ili podeljena u 3 pojedinačne doze (na svakih 8 sati).

Terapijski odgovor pacijenta treba redovno pratiti.

Efekte lečenja lekom Thromboreductin treba redovno kontrolisati (videti odeljak 4.4).

Nakon započinjanja terapije broj trombocita treba kontrolisati jednom nedeljno sve dok se ne postigne optimalni terapijski odgovor (normalizacija ili smanjenje broja trombocita na $<600\,000/\text{mikrolitru}$). Nakon toga broj trombocita treba kontrolisati u redovnim intervalima, u skladu sa procenom lekara.

Do smanjenja broja trombocita obično dolazi između 14. i 21. dana nakon započinjanja terapije. Kod većine pacijenata odgovarajući terapijski odgovor može biti dostignut i održavan dozama između 1 i 3 mg dnevno.

Thromboreductin je indikovano za kontinuiranu primenu. Nakon prekida terapije lekom Thromboreductin, do porasta broja trombocita dolazi unutar 4 do 8 dana, a unutar 10 do 14 dana vraća se na vrednosti pre početka terapije.

Prelazak sa prethodno započete terapije treba izvršiti tako da se terapije preklapaju.

Stariji pacijenti

Kod starijih pacijenata nije potrebno prilagođavati dozu leka Thromboreductin, zbog starosti.

Deca i adolescenti (mlađi od 18 godina)

Iskustvo kod dece je ograničeno. Mali broj dece je bio na terapiji anagrelidom. Nije bilo značajnih razlika u doziranju kod ove populacije u poređenju sa doziranjem kod odraslih.

Pacijenti sa oštećenom funkcijom bubrega

Trenutno nema dostupnih farmakokinetičkih podataka za ovu populaciju. Zbog toga, pre započinjanja terapije anagrelidom treba proceniti odnos koristi i rizika (videti odeljke 4.3, 4.4 i 5.1).

Pacijenti sa oštećenom funkcijom jetre

Trenutno nema dostupnih farmakokinetičkih podataka za ovu populaciju. Međutim, lek se većim delom metabolizuje preko jetre i stoga se može očekivati da funkcija jetre utiče na metabolizam leka. Zbog toga, pre započinjanja terapije anagrelidom kod pacijenata sa blažim oštećenjem funkcije jetre treba proceniti odnos koristi i rizika primene leka (videti odeljke 4.3 i 4.4).

Ne preporučuje se lečenje anagrelidom pacijenata sa umerenim ili teškim oštećenjem jetre (videti odeljak 4.3).

Način primene

Lek Thromboreductin se uzima sa malom količinom tečnosti.

4.3. Kontraindikacije

- Preosetljivost na anagrelid ili neku od pomoćnih supstanci preparata (videti odeljak 6.1);
- Kardiovaskularna oboljenja 3. stepena kod kojih postoji negativan odnos korist/rizik, ili 4. stepen (kriterijumi za toksičnost, *South West Oncology Group*);
- Teška insuficijencija bubrega (klirens kreatinina $< 30\text{ mL/min}$);
- Umerena do teška insuficijencija jetre.

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Opšta upozorenja i mere opreza

Terapija zahteva detaljno nadgledanje pacijenta, uključujući kompletnu krvnu sliku (hemoglobin, ćelije bele krvne loze i broj trombocita), testove kojima se ispituje funkcija jetre (npr. GPT/ALAT i GOT/ASAT), testove bubrežne funkcije (serumski kreatinin i urea) i elektrolite (kalijum, magnezijum i kalcijum).

Kardiovaskularni efekti:

Prijavljena su ozbiljni kardiovaskularni neželjeni događaji uključujući slučajeve *torsades de pointes*, ventrikularne tahikardije, kardiomiopatije, kardiomegalije i kongestivne srčane slabosti (videti odeljak 4.8).

Potreban je oprez kad se anagrelid primenjuje kod pacijenata sa poznatim faktorima rizika za produženje QT intervala, kao što je kongenitalni sindrom dugog QT intervala, stečeno produženje QTc intervala u anamnezi, lekovi koji mogu produžiti QTc interval i hipokalemija.

Potreban je oprez i kod pacijenata koji mogu imati veće maksimalne koncentracije (C_{max}) anagrelida ili njegovog aktivnog metabolita u plazmi, 3-hidroksianagrelida, npr. kod oštećenja funkcije jetre ili primene inhibitora CYP1A2 (videti odeljak 4.5).

Savetuje se pažljivo praćenje uticaja na QTc interval.

Pre početka terapije anagrelidom, preporučuje se da se odradi kardiološki pregled pacijenta, uključujući početni EKG i ehokardiografiju. Pacijente treba pratiti za vreme lečenja zbog pojave kardiovaskularnog dejstva koje može zahtevati dalje kardiovaskularne preglede i ispitivanja. Hipokalemija ili hipomagnezemija moraju da se koriguju pre primene anagrelida i moraju se redovno kontrolisati tokom terapije.

Anagrelid je inhibitor ciklične AMP-fosfodiesteraze III pa ga zbog svojih pozitivnih inotropnih i hronotropnih efekata treba primenjivati sa oprezom kod pacijenata za koje se zna da imaju srčano oboljenje ili onih kod kojih se sumnja na srčano oboljenje, nezavisno od godina pacijenta. Štaviše, ozbiljna kardiovaskularna neželjena dejstva javila su se i kod pacijenata kod kojih nije postojala sumnja na srčano oboljenje, kao i kod pacijenata sa normalnim nalazom kardiovaskularnog pregleda pre početka lečenja.

Anagrelid treba primenjivati samo ako su moguće koristi terapije veće od mogućih rizika.

Palpitacije i glavobolja često se javljaju, uglavnom na početku terapije (videti odeljak 4.8). Ova neželjena dejstva mogu biti smanjena sporim povećanjem doze, sa početnom dozom od 0,5 do 1 mg dnevno, i ona se uglavnom povlače u toku nekoliko nedelja.

Oštećenje funkcije jetre (videti odeljke 4.2 i 4.3):

Kod pacijenata sa oštećenom funkcijom jetre neophodno je često ispitivanje funkcije jetre, posebno na početku terapije.

Oštećenje funkcije bubrega (videti odeljke 4.2 i 4.3):

Kod pacijenata sa oštećenom bubrežnom funkcijom neophodno je često ispitivanje funkcije bubrega, posebno na početku terapije.

Thromboreductin sadrži laktozu, monohidrat. Pacijenti sa retkim naslednim oboljenjem intolerancije na galaktozu, nedostatkom laktaze ili glukozno–galaktoznom malapsorpcijom, ne smeju koristiti ovaj lek.

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Do sada je sproveden ograničen broj farmakokinetičkih i/ili farmakodinamskih studija koje ispituju moguće interakcije leka Thromboreductin sa drugim lekovima.

Sledeći lekovi su bili primenjeni istovremeno sa lekom Thromboreductin: acetilsalicilna kiselina, acetaminofen, β-blokatori, ACE-inhibitori, klopogrel, kumarin, folna kiselina, amlodipin, karbamazepin, hidrohlorotiazid, indapamid, furosemid, gvožđe, izosorbid-mononitrat, levotiroksin-Na, simvastatin, tiklopidin, ranitidin, hidroksiurea, alopurinol i digoksin. Sa izuzetkom acetilsalicilne kiseline (povećan rizik od krvarenja), nisu primećene značajne interakcije.

Uticaj drugih supstanci na anagrelid:

- Anagrelid se primarno metaboliše preko CYP1A2. Poznato je da nekoliko lekova, uključujući fluvoksamin i omeprazol inhibiraju CYP1A2, i ovi lekovi mogu teoretski da imaju neželjeni uticaj na klirens anagrelida.
- *In vivo* studije interakcija kod ljudi su pokazale da digoksin i varfarin ne utiču na farmakokinetiku anagrelida.

Uticaj anagrelida na druge supstance:

- Anagrelid pokazuje izvestan ograničeni inhibitorni uticaj na CYP1A2, što teoretski može predstavljati potencijal za interakciju sa drugim, u isto vreme primenjenim lekovima koji se metabolišu istim putem (npr. teofilin).
- Anagrelid je inhibitor PDE III. Dejstvo lekova sličnih svojstava kao što su inotropni lekovi milrinon, enoksimon, amrinon, olprinon i cilostazol mogu biti pojačani dejstvom anagrelida.
- *In vitro* studije sa ljudskom punom krvlju pokazuju da su antiagregacijski efekti acetilsalicilne kiseline bili aditivni, ali ne sinergistički povećani prisustvom anagrelida.
- U dozama preporučenim za lečenje esencijalne trombocitemije anagrelid može teoretski pojačati dejstvo drugih lekova koji inhibiraju, ili modifikuju funkciju trombocita, npr. acetilsalicilna kiselina.

Istovremena primena ponovljene doze anagrelida i acetilsalicilne kiseline može pojačati antiagregacijsko dejstvo oba leka u poređenju sa primenom samo acetilsalicilne kiseline.

Dakle, zbog nedostatka podataka za pacijente sa esencijalnom trombocitemijom, potrebno je pre nego što se započne sa terapijom, proceniti moguće rizike istovremene primene anagrelida sa acetilsalicilnom kiselinom, posebno kod pacijenata sa visokim rizikom od krvarenja.

Uticaj anagrelida na druge lekove:

- Anagrelid može uzrokovati intestinalne poremećaje kod nekih pacijenata i kompromitovati resorpciju hormonskih oralnih kontraceptivnih sredstava.

Interakcija sa hranom:

Hrana usporava resorpciju anagrelida, ali ne utiče značajno na sistemsku izloženost. Smatra se da uticaj hrane na bioraspoloživost nije klinički značajan za upotrebu anagrelida. Pokazano je da sok od grejpfruta inhibira CYP1A2 i tako može da smanji klirens anagrelida.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Postoji nedovoljno podataka o upotrebi leka anagrelid tokom trudnoće kod ljudi. Studije na životinjama su pokazale reproduktivnu toksičnost kod primene veoma visokih doza (videti odeljak 5.3.). Zato se upotreba anagrelida ne preporučuje tokom trudnoće. Ukoliko se anagrelid koristi tokom trudnoće, ili ako pacijentkinja zatrudni za vreme upotrebe leka, treba je posavetovati o potencijalnim rizicima za fetus.

Žene u reproduktivnom periodu treba da koriste odgovarajuću kontracepciju, tokom lečenja anagrelidom.

Dojenje

Nije poznato da li se anagrelid izlučuje u majčino mleko. S obzirom da se mnogi lekovi izlučuju u humano mleko i zbog mogućih neželjenih dejstava na odojčad, majke treba da prekinu dojenje tokom terapije anagrelidom.

Plodnost

Nisu dostupni podaci o uticaju anagrelida na plodnost.

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Nisu sprovedene studije uticaja leka anagrelid na sposobnost upravljanja vozilom i rukovanje mašinama. Tokom kliničkog razvoja leka, vrtoglavica je bila često neželjeno dejstvo.

Pacijentima se savetuje da ne voze, ili rukuju mašinama dok uzimaju Thromboreductin ukoliko im se javi vrtoglavica.

4.8. Neželjena dejstva

Najčešća neželjena dejstva anagrelida, od kojih je većina bila blaga i postepeno se smanjivala tokom terapije su: glavobolja, palpitacije, edemi, mučnina i dijareja.

Ova neželjena dejstva su očekivana zbog farmakoloških efekata anagrelida (inhibicije fosfodiesteraze III; videti odeljak 5.1). Ovi efekti se mogu smanjiti postepenim povećavanjem doze, sa početnom dozom od 0,5 do 1,0 mg po danu.

Neželjena dejstva su klasifikovana prema učestalosti javljanja i klasama sistema organa. Učestalost neželjenih dejstava opisuje se prema sledećim smernicama: veoma česta ($\geq 1/10$); česta ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); povremena ($\geq 1/1000$ do $\leq 1/100$); retka ($\geq 1/10\ 000$ do $\leq 1/1\ 000$); veoma retka ($\leq 1/10\ 000$); nije poznato (ne može se proceniti na osnovu raspoloživih podataka).

Poremećaji krvi i limfnog sistema

Česta: anemija, ekhimoze

Povremena: trombocitopenija, krvarenje, hematomi

Poremećaji metabolizma i ishrane

Česta: edemi

Povremena: povećanje telesne mase

Poremećaji nervnog sistema

Veoma česta: glavobolja

Česta: vrtoglavica, parestezije, nesanica

Povremena: depresija, nervoza, suva usta, migrena

Poremećaji oka

Povremena: poremećaji vida, konjuktivitis

Poremećaji uha i labirinta

Povremena: tinitus

Kardiološki poremećaji

Česta: palpitacije, tahikardija, hipertoniya

Povremena: srčana insuficijencija, kongestivna srčana slabost, aritmija, supraventrikularna tahikardija, ventrikularna tahikardija, sinkopa

Retka: atrijska fibrilacija, angina pectoris, infarkt miokarda, ortostatska hipotoniya

Nije poznato: *Torsades de pointes*

Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji

Česta: epistaksa

Povremena: dispneja, respiratorne infekcije

Retka: efuzija pleure, pneumonija, astma

Nije poznato: plućna fibroza

Gastrointestinalni poremećaji

Česta: mučnina, proliv, dispepsija

Povremena: povraćanje, nadimanje, opstipacija, abdominalni bol

Retka: gastritis, gubitak apetita

Poremećaji kože i potkožnog tkiva

Česta: ekcem

Povremena: alopecija, pruritis

Retka: osip

Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva

Česta: bol u leđima

Povremena: mialgija, artralgija

Poremećaji bubrega i urinarnog sistema

Povremena: bubrežna insuficijencija, infekcije urinarnog trakta

Retka: noćno mokrenje

Nije poznato: tubulointersticijalni nefritis

Hepatobilijarni poremećaji

Retka: povišene vrednosti enzima jetre

Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene

Česta: zamor

Povremena: bol, slabost

Retka: stanje slično gripu, groznica, nelagoda

Sledeća neželjena dejstva anagrelida zabeležena su u literaturi:

Pancitopenija, retencija tečnosti, gubitak težine, konfuzija, amnezija, somnolencija, poremećaj koordinacije, dizarija, diplopija, kardiomegalija, kardiomiopatija, efuzija perikarda, vazodilatacija, efuzija pleure, plućna hipertenzija, plućni infiltrati, alergijski alveolitis, anoreksija, pankreatitis, gastrointestinalne hemoragije, gastrointestinalni poremećaji, kolitis, krvavljenje iz desni, suva koža, povišenje kreatinina u serumu, bol u grudima, temperatura, astenija, impotencija.

Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije

Nacionalni centar za farmakovigilancu

Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd

Republika Srbija

fax: +381 (0)11 39 51 131

website: www.alims.gov.rs

e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

4.9. Predoziranje

Prilikom uzimanja većih doza anagrelida od propisanih dolazi do smanjenja krvnog pritiska, što može uzrokovati hipotenziju, kao i tahikardiju. Pojedinačna doza od 5 mg anagrelida može smanjiti krvni pritisak što je obično praćeno vertigom.

Malo je podataka o predoziranju anagrelidom. Zabeleženi simptomi uključuju sinusnu tahikardiju i povraćanje. Simptomi se povlače primenom konzervativne terapije.

Specifični antidot za anagrelid nije poznat.

U slučaju predoziranja neophodno je pažljivo kliničko praćenje pacijenata. To uključuje kontrolu broja trombocita zbog moguće pojave trombocitopenije. Ukoliko je potrebno, doza treba da se smanji ili primena leka prekine dok se broj trombocita ne normalizuje.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: Antineoplastici i imunomodulatori. Ostali antineoplastici.

ATC šifra: L01XX35

Uticaj na brzinu otkucaja srca i QTc interval

Uticaj dve različite doze anagrelida (pojedinačne doze od 0,5 mg i 2,5 mg) na brzinu otkucaja srca i QTc interval je procenjen u dvostruko slepom, randomiziranom, placebo i aktivno kontrolisanom unakrsnom ispitivanju kod zdravih odraslih muškaraca i žena.

Dozno-zavisno povećanje brzine otkucaja srca bilo je primećeno tokom prvih 12 sati, s tim da je najveće povećanje nastalo u trenutku najveće koncentracije leka. Najveća promena srednje vrednosti brzine otkucaja srca nastala je 2 sata nakon primene i iznosila je + 7,8 otkucaja u minuti kod doze od 0,5 mg, i + 29,1 otkucaj u minuti kod doze od 2,5 mg.

Prolazno povećanje srednje vrednosti QTc bilo je primećeno kod obe doze tokom perioda povećavanja brzine otkucaja srca, a najveća promena u srednjoj vrednosti QTcF (Fridericijina korekcija) bila je + 5,0 milisekundi i nastala je 2 sata nakon doze od 0,5 mg i +10,0 ms koja je nastala 1 sat nakon doze od 2,5 mg.

Anagrelid izaziva dozno-zavisno i selektivno smanjenje broja trombocita kod ljudi; mehanizam dejstva je nepoznat. Ovo dejstvo je specifično za vrstu, tj. ispoljava se samo kod čoveka. Nema podataka o smanjenju broja trombocita kod bilo koje vrste eksperimentalnih životinja. Stoga se pretpostavlja da anagrelid deluje posredstvom metabolita koji se stvara samo u humanom organizmu.

In vitro studije megakariocitopoeze kod ljudi pokazale su da je smanjenje broja trombocita uzrokovano kasnijim sazrevanjem i smanjenjem veličine i ploidije megakariocita. Biopsija koštane srži lečenih pacijenata je pokazala slična *in vivo* dejstva.

Terapijske doze anagrelida ne uzrokuju značajne promene u leukocitima i parametrima koagulacije, ali mogu uzrokovati manje promene u eritrocitima.

Kada se primeni u dozama većim od terapijskih, anagrelid inhibiše cAMP fosfodiesterazu i ADP, kao i agregaciju trombocita izazvanu kolagenom.

5.2. Farmakokinetički podaci

Resorpcija

Kod ljudi se približno 75% anagrelida resorbuje putem gastrointestinalnog trakta nakon peroralne primene. Kod zdravih dobrovoljaca vreme za postizanje maksimalne koncentracije u plazmi (T_{max}) iznosilo je oko 1.38 sati, a poluvreme eliminacije takođe je bilo oko 1.38 sati.

Farmakokinetička ispitivanja su pokazala odloženi T_{max} i smanjen C_{max} i PIK leka Thromboreductin u poređenju sa drugim lekovima koji sadrže anagrelid. Ovo odloženo dejstvo aktivne supstance leka Thromboreductin - uprkos istoj aktivnosti – može biti razlog različitog profila u pogledu neželjenih dejstava.

Resorpcija anagrelida iz gastrointestinalnog trakta je odložena kod istovremenog uzimanja hrane. Postizanje maksimalne koncentracije u plazmi može se odložiti do 2 sata. Ova činjenica nema uticaja na bioraspoloživost i kliničku aktivnost.

Distribucija

Anagrelid ima veliki volumen distribucije (12 L/kg). Nije poznata distribucija u različite kompartmane organizma, kao ni njegovo vezivanje za proteine plazme.

Metabolizam

Anagrelid se intenzivno metaboliše, pri čemu nastaje nekoliko metabolita. Kvantitativno značajni su 3-hidroksianagrelid i 2-amino-5,6-dihloro-3,4-dihidrokinazolin, pri čemu je 2-amino-5,6-dihloro-3,4-dihidrokinazolin biološki neaktivan, a 3-hidroksianagrelid kao anagrelid utiče na megakariocitopoezu i pokazuje još bolje efekte u pogledu inhibicije fosfodiesteraze III.

Izlučivanje

Posle primene radioaktivno obeleženog anagrelida (C^{14}) 75% radioaktivnosti izluči se tokom 6 dana urinom, a 10% fecesom.

Ne bi trebalo očekivati da će doći do akumulacije anagrelida prilikom dugotrajne primene, zbog kratkog poluvremena eliminacije. Ova pretpostavka se bazira na kliničkom iskustvu: posle obustavljanja primene leka broj trombocita se vraća na vrednosti koje su bile pre početka terapije u roku od 4 do 8 dana.

Posebne grupe pacijenata

Stariji

Analizirani su farmakokinetički podaci pacijenata sa mijeloproliferativnim oboljenjem koji su tokom 4 nedelje lečeni anagrelidom. Nivo leka u plazmi bio je sličan kod pacijenata < 65 godina (n = 16) i ≥ 65 godina (=18).

Deca i adolescenti

Farmakokinetički podaci kod dece i adolescenata (uzrasta od 7 do 14 godina) sa esencijalnom trombocitemijom, u uslovima gladovanja ukazuju da je izloženost anagrelidu (u odnosu na dozu i telesnu masu), C_{max} i PIK, bila manja u poređenju sa odraslima. Takođe je postojala tendencija smanjene izloženosti aktivnom metabolitu. Ova zapažanja mogu biti odraz efikasnijeg metaboličkog klirensa kod mladih pacijenata.

5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

Toksičnost nakon ponovljene primene

Nakon ponovljenog davanja anagrelida u dozama od 1mg/kg/dan ili većim (12-16 puta od maksimalne terapijske doze) kod pasa su se javile subendokardijalne hemoragije i fokalne miokardne nekroze.

Reproduktivna toksičnost

Toksične doze anagrelida (> 60mg/kg/dan, što odgovara > 720 puta od terapijske doze) kod pacova i kunića bile su povezane sa povećanom embrionalnom resorpcijom i fetalnom smrtnošću.

Mutageni i karcinogeni potencijal

Studije o genotoksičnom potencijalu anagrelida nisu pokazale bilo koji mutageni ili klastogeni efekat.

U dvogodišnjoj studiji karcinogenosti kod pacova primećeni su ne – neoplastični nalazi i povezani su, ili pripisani preteranim farmakološkim efektima. Među njima, pojava feohromocitoma bila je povećana u odnosu na kontrolnu grupu mužjaka pri svim dozama (≥ 3 mg/kg/dan) i kod ženki koje su dobijale 10mg/kg/dan i više. Najniže doze kod mužjaka (3 mg/kg/dan) daju 37 puta veću izloženost (PIK) od izloženosti kod ljudi posle primene dnevne doze od dva puta po 1 mg. Adenokarcinomi materice epigenteskog porekla mogu se povezati sa indukcijom enzima iz CYP1 familije. Primećeni su kod ženki koje su dobijale 30mg/kg/dan, što je dovelo do 572 puta veće izloženosti (PIK) u odnosu na izloženost kod ljudi nakon primene dnevne doze od dva puta po 1 mg.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Sadržaj kapsule:

laktoza, monohidrata
povidon
krospovidon
celuloza, mikrokristalna
magnezijum – stearat

Tvrda želatinska kapsula No. 4:

titan-dioksid (E171)
indigo karmin (E132)
želatin
voda

6.2. Inkompatibilnost

Nema podataka o inkompatibilnosti.

6.3. Rok upotrebe

3 godine.

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Čuvati na temperaturi do 25°C.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Okrugli plastični kontejner od polietilena visoke gustine bele boje, zapremine 50 mL, sa sigurnosnim (*child-resistant*) zatvaračem sa navojem od polipropilena, indikatorom integriteta pakovanja (*tamper-evident ring*) i ugrađenim desikantom.

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi jedan okrugli plastični kontejner sa 100 kapsula i Uputstvo za lek.

6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)

Neupotrebljeni lek se odlaže i uništava u skladu sa važećim propisima.

7. NOSILAC DOZVOLE

PROVIDENS D.O.O., BEOGRAD
Alekse Nenadovića 15/15
Beograd

8. BROJ(EVI) DOZVOLE(A) ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Broj poslednje obnove dozvole: 515-01-01278-16-001

9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Datum prve dozvole: 13.12.2005.

Datum poslednje obnove dozvole: 21.02.2017.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Februar, 2017.