

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Xagrid 0,5 mg σκληρά καψάκια.

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε σκληρό καψάκιο περιέχει 0,5 mg αναγρελίδης (ισοδυναμεί με υδροχλωρικής αναγρελίδης).

Έκδοχα

Κάθε σκληρό καψάκιο περιέχει μονοένυδρη λακτόζη (53,7 mg) και άνυδρη λακτόζη (65,8 mg).

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

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Σκληρό καψάκιο.

Αδιαφανές λευκό σκληρό καψάκιο με τυπωμένα τα στοιχεία S 063.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Xagrid ενδείκνυται για τη μείωση του αυξημένου αριθμού αιμοπεταλίων σε ασθενείς με ιδιοπαθή θρομβοκυττάρωση (ΙΘ) που βρίσκονται σε κίνδυνο και δεν ανέχονται την τρέχουσα θεραπεία τους ή των οποίων ο αυξημένος αριθμός αιμοπεταλίων δεν μειώνεται σε αποδεκτό επίπεδο με την τρέχουσα θεραπεία τους.

Ασθενείς που βρίσκονται σε κίνδυνο

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

- ηλικία > των 60 ετών ή
- αριθμός αιμοπεταλίων > $1000 \times 10^9/l$ ή
- ιστορικό θρομβο-αιμορραγικών συμβαμάτων.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η έναρξη της αγωγής με τα καψάκια Xagrid θα πρέπει να γίνεται από ένα κλινικό ιατρό με εμπειρία στην αντιμετώπιση της ιδιοπαθούς θρομβοκυττάρωσης.

Η συνιστώμενη δόση έναρξης της αναγρελίδης είναι 1 mg/ημέρα, η οποία θα πρέπει να χορηγείται από του στόματος σε δύο διαιρεμένες δόσεις (0,5 mg/δόση).

Η δόση έναρξης θα πρέπει να διατηρηθεί τουλάχιστον για μία εβδομάδα. Μετά από μία εβδομάδα η δόση μπορεί να τιτλοποιηθεί σε ατομική βάση, ώστε να επιτευχθεί η χαμηλότερη αποτελεσματική δόση που απαιτείται για να μειωθεί ή/και να διατηρηθεί ο αριθμός των αιμοπεταλίων κάτω από $600 \times 10^9/l$ και, ιδανικά, σε επίπεδα μεταξύ $150 \times 10^9/l$ και $400 \times 10^9/l$. Η ποσότητα με την οποία αυξάνεται σταδιακά η δόση δεν θα πρέπει να ξεπερνά το 0,5 mg/ημέρα σε οποιαδήποτε περίοδο μίας εβδομάδας και η συνιστώμενη μέγιστη εφάπαξ δόση δεν θα πρέπει να ξεπερνά τα 2,5 mg (βλέπε παράγραφο 4.9). Κατά τη διάρκεια της κλινικής ανάπτυξης χρησιμοποιήθηκαν δόσεις των 10 mg/ημέρα.

Οι επιδράσεις της αγωγής με αναγρελίδη θα πρέπει να παρακολουθούνται συστηματικά (βλέπε παράγραφο 4.4). Εάν η δόση έναρξης είναι > 1 mg/ημέρα, θα πρέπει να γίνεται καταμέτρηση του αριθμού των αιμοπεταλίων κάθε δύο ημέρες κατά τη διάρκεια της πρώτης εβδομάδας αγωγής και τουλάχιστον εβδομαδιαία εφεξής, μέχρι να επιτευχθεί μία σταθερή δόση συντήρησης. Τυπικά, η μείωση στον αριθμό των αιμοπεταλίων θα παρατηρηθεί εντός 14 έως 21 ημερών από την έναρξη της αγωγής και στους περισσότερους ασθενείς μία επαρκής θεραπευτική ανταπόκριση θα παρατηρηθεί και θα διατηρηθεί με μία δόση από 1 έως 3 mg/ημέρα (για περισσότερες πληροφορίες όσον αφορά τις κλινικές επιδράσεις ανατρέξτε στην παράγραφο 5.1).

Ηλικιωμένοι

Οι παρατηρηθείσες φαρμακοκινητικές διαφορές ανάμεσα σε ηλικιωμένους και νεαρούς ασθενείς με ΙΘ (βλ. παράγραφο 5.2) δεν απαιτούν τη χρήση διαφορετικού δοσολογικού σχήματος ή διαφορετικής τιτλοποίησης των δόσεων προκειμένου να επιτευχθεί ένα εξατομικευμένο δοσολογικό σχήμα αναγρελίδης βελτιστοποιημένο για κάθε ασθενή.

Κατά τη διάρκεια της κλινικής ανάπτυξης περίπου το 50% των ασθενών που έλαβαν αγωγή με αναγρελίδη είχαν ηλικία μεγαλύτερη των 60 ετών και δεν χρειάστηκε ειδική προσαρμογή στη δόση λόγω ηλικίας σε αυτούς τους ασθενείς. Ωστόσο, οι ασθενείς αυτής της ηλικιακής ομάδας είχαν διπλάσια συχνότητα εμφάνισης σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών (κυρίως καρδιακών), όπως ήταν αναμενόμενο.

Νεφρική δυσλειτουργία

Υπάρχουν περιορισμένα φαρμακοκινητικά δεδομένα για αυτό τον πληθυσμό ασθενών. Οι πιθανοί κίνδυνοι και τα οφέλη της αγωγής με αναγρελίδη σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία θα πρέπει να αξιολογούνται προτού αρχίσει η αγωγή.

Ηπατική δυσλειτουργία

Υπάρχουν περιορισμένα φαρμακοκινητικά δεδομένα για αυτό τον πληθυσμό ασθενών. Παρόλα αυτά, ο ηπατικός μεταβολισμός αντιπροσωπεύει την κύρια οδό απέκκρισης του φαρμάκου και συνεπώς μπορεί να αναμένεται ότι η ηπατική λειτουργία θα επηρεάζει αυτή τη διαδικασία. Συνεπώς, για τους ασθενείς που έχουν μέτρια ή σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία συνιστάται να μην ακολουθούν αγωγή με αναγρελίδη. Οι πιθανοί κίνδυνοι και τα οφέλη της αγωγής με αναγρελίδη σε ασθενείς με ήπια ηπατική δυσλειτουργία θα πρέπει να αξιολογούνται πριν την έναρξη της αγωγής (βλέπε παραγράφους 4.3 και 4.4).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η εμπειρία στα παιδιά είναι περιορισμένη. Η αναγρελίδη θα πρέπει να χρησιμοποιείται σε αυτή την ομάδα ασθενών με προσοχή. Τα παρόντα διαθέσιμα δεδομένα περιγράφονται στην παράγραφο 5.1 και 5.2, αλλά δεν μπορεί να γίνει σύσταση για τη δοσολογία.

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στην αναγρελίδη ή σε κάποιο από τα έκδοχα.

Ασθενείς με μέτρια ή σοβαρή ηπατική ανεπάρκεια.

Ασθενείς με μέτρια ή σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης < 50 ml/λεπτό).

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Ηπατική δυσλειτουργία

Πριν την έναρξη της αγωγής με αναγρελίδη σε ασθενείς με ήπια ηπατική δυσλειτουργία, θα πρέπει να αξιολογούνται οι πιθανοί κίνδυνοι και τα οφέλη από την αγωγή. Δεν ενδείκνυται σε ασθενείς με αυξημένες τρανσαμινάσες (> 5 φορές από το ανώτατο φυσιολογικό όριο) (βλέπε παραγράφους 4.2 και 4.3).

Νεφρική δυσλειτουργία

Πριν την έναρξη της αγωγής με αναγρελίδη σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία, θα πρέπει να αξιολογούνται οι πιθανοί κίνδυνοι και τα οφέλη από την αγωγή (βλέπε παραγράφους 4.2 και 4.3).

Παρακολούθηση

Η θεραπεία απαιτεί στενή κλινική παρακολούθηση του ασθενούς, η οποία θα περιλαμβάνει πλήρη αιματολογικό έλεγχο (αιμοσφαιρίνη και καταμέτρηση λευκοκυττάρων και αιμοπεταλίων), και ελέγχους αξιολόγησης της ηπατικής λειτουργίας (ALT και AST) και της νεφρικής λειτουργίας (κρεατινίνη και ουρία ορού).

Αιμοπετάλια

Ο αριθμός των αιμοπεταλίων θα αυξηθεί εντός 4 ημερών από τη διακοπή της αγωγής με καπνάκια Xagrid και θα επιστρέψει στα προ-θεραπευτικά επίπεδα μέσα σε 10 έως 14 ημέρες.

Καρδιαγγειακό

Έχουν αναφερθεί σοβαρές καρδιαγγειακές ανεπιθύμητες ενέργειες συμπεριλαμβανομένων περιπτώσεων καρδιομυοπάθειας, καρδιομεγαλίας, συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας και καρδιακών αρρυθμιών (βλ. παράγραφο 4.8).

Η αναγρελίδη 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.

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

Η αναγρελίδη είναι αναστολέας της κυκλικής AMP φωσφοδιεστεράσης III και εξαιτίας των θετικών ινотρόπων επιδράσεών της συνιστάται καρδιαγγειακή εξέταση (συμπεριλαμβανομένης περαιτέρω διερεύνησης, όπως ηχοκαρδιογραφία, ηλεκτροκαρδιογράφημα) πριν από την έναρξη της αγωγής. Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται κατά τη διάρκεια της αγωγής για ενδείξεις καρδιαγγειακών επιδράσεων που μπορεί να χρειαστούν περαιτέρω καρδιαγγειακή εξέταση και διερεύνηση.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Περιορισμένα στοιχεία είναι διαθέσιμα για τη χρήση της αναγρελίδης στον παιδιατρικό πληθυσμό και η αναγρελίδη θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε αυτή την ομάδα ασθενών (Βλέπε παράγραφο 5.1).

Κλινικά σημαντικές αλληλεπιδράσεις

Η αναγρελίδη είναι ένας αναστολέας της κυκλικής AMP φωσφοδιεστεράσης III (PDE III). Δεν συνιστάται η ταυτόχρονη χρήση της αναγρελίδης με άλλους αναστολείς (PDE III) όπως μιλρινόνη, αμρινόνη, ενοξιμόνη, ολπρινόνη και σιλοσταζόλη.

Εκδοχα

Το Xagrid περιέχει λακτόζη. Ασθενείς με σπάνια κληρονομική δυσανεξία στη γαλακτόζη, με ανεπάρκεια λακτάσης του Lapp ή δυσανοχή της γλυκόζης και της γαλακτόζης δε θα πρέπει να λαμβάνουν το παρόν φαρμακευτικό προϊόν.

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.

Φαρμακευτικές αλληλεπιδράσεις: Επιδράσεις άλλων ουσιών στην αναγρελίδη

- Η αναγρελίδη μεταβολίζεται κυρίως από το CYP1A2. Είναι γνωστό ότι το CYP1A2 αναστέλλεται από αρκετά φαρμακευτικά προϊόντα, συμπεριλαμβανομένων της φλουβοξαμίνης 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 δείξει ότι η διγοξίνη και η βαρφαρίνη δεν επηρεάζουν τις φαρμακοκινητικές ιδιότητες της αναγρελίδης.

Φαρμακευτικές αλληλεπιδράσεις: Επιδράσεις της αναγρελίδης σε άλλες ουσίες

- Η αναγρελίδη εμφανίζει κάποια περιορισμένη ανασταλτική δραστηριότητα προς το CYP1A2, πράγμα που μπορεί να αποτελεί θεωρητική 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 ινотρόπα μιλρινόνη, ενοξιμόνη, αμρινόνη, ολπρινόνη και σιλοσταζόλη μπορεί να ενταθούν από την αναγρελίδη.
- Μελέτες αλληλεπίδρασης *in vivo* σε ανθρώπους έχουν δείξει ότι η αναγρελίδη δεν επηρεάζει τις φαρμακοκινητικές ιδιότητες της διγοξίνης ή της βαρφαρίνης.
- Στις δόσεις που συνιστώνται για την αγωγή της ιδιοπαθούς θρομβοκυττάρωσης, η αναγρελίδη μπορεί να ενισχύσει τις επιδράσεις άλλων φαρμακευτικών προϊόντων που αναστέλλουν ή τροποποιούν τη λειτουργία των αιμοπεταλίων, π.χ. ακετυλοσαλικυλικό οξύ.
- Σε μια μελέτη κλινικής αλληλεπίδρασης που διενεργήθηκαν σε υγιή άτομα, η συγχωρήγηση επαναλαμβανόμενης δόσης 1 mg αναγρελίδης μια φορά ημερησίως και 75 mg ακετυλοσαλικυλικού οξέος μια φορά ημερησίως κατέδειξε μεγαλύτερες αντι-συγκολλητικές επιδράσεις παρά η χορήγηση μόνο ακετυλοσαλικυλικού οξέος. Σε μερικούς ασθενείς με ΙΘ που τους χορηγήθηκε ταυτόχρονα ακετυλοσαλικυλικό οξύ και αναγρελίδη, παρατηρήθηκαν σοβαρές αιμορραγίες. Ως εκ τούτου, οι δυνητικοί κίνδυνοι της συντρέχουσας χρήσης αναγρελίδης και ακετυλοσαλικυλικού οξέος θα πρέπει να αξιολογηθούν, ιδιαίτερα σε ασθενείς με προφύλ υψηλού κινδύνου για αιμορραγία πριν από την έναρξη της θεραπείας.
- Η αναγρελίδη μπορεί να προκαλέσει εντερική διαταραχή σε ορισμένους ασθενείς και να καταστέλλει την απορρόφηση των ορμονικών αντισυλληπτικών από του 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.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Μελέτες αλληλεπιδράσεων έχουν πραγματοποιηθεί μόνο σε ενήλικες.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία

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

Εγκυμοσύνη

Δεν υπάρχουν επαρκή στοιχεία από τη χρήση της αναγρελίδης σε έγκυες γυναίκες. Μελέτες σε ζώα έχουν δείξει αναπαραγωγική τοξικότητα (βλέπε παράγραφο 5.3). Ο πιθανός κίνδυνος για ανθρώπους δεν είναι γνωστός. Ως εκ τούτου, το Xagrid δεν συνιστάται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης.

Εάν το Xagrid χρησιμοποιηθεί κατά τη διάρκεια της κύησης, ή εάν η ασθενής μείνει έγκυος ενώ λαμβάνει το φαρμακευτικό προϊόν, θα πρέπει να ενημερωθεί για τον πιθανό κίνδυνο για το έμβρυο.

Θηλασμός

Δεν είναι γνωστό εάν η υδροχλωρική αναγρελίδη/μεταβολίτες απεκκρίνονται στο μητρικό γάλα. Ο κίνδυνος στο νεογνίτητο/βρέφος δεν μπορεί να αποκλειστεί. Ο θηλασμός θα πρέπει να διακόπτεται κατά την διάρκεια της θεραπείας με Xagrid.

Γονιμότητα

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα γονιμότητας για την αναγρελίδη.

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες σχετικά με τις επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών.

Κατά τη διάρκεια της κλινικής ανάπτυξης αναφέρθηκε συχνά ζάλη. Συνιστάται στους ασθενείς να μην οδηγούν ή να μη χειρίζονται μηχανήματα εάν εμφανίσουν ζάλη ενώ λαμβάνουν Xagrid.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Η ασφάλεια της αναγρελίδης εξετάστηκε σε 4 ανοικτές κλινικές μελέτες. Σε 3 από τις μελέτες αξιολογήθηκαν ως προς την ασφάλεια 942 ασθενείς που λάμβαναν αναγρελίδη με μέση δόση περίπου 2 mg/ημέρα. Σε αυτές τις μελέτες 22 ασθενείς έλαβαν αναγρελίδη για χρονικό διάστημα έως και 4 χρόνια.

Στην τελευταία μελέτη 3660 ασθενείς που έλαβαν αναγρελίδη με μέση δόση περίπου 2 mg/ημέρα αξιολογήθηκαν ως προς την ασφάλεια. Σε αυτή τη μελέτη 34 ασθενείς έλαβαν αναγρελίδη για χρονικό διάστημα έως και 5 χρόνια.

Οι πιο συχνά αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με το φάρμακο ήταν η κεφαλαλγία σε ποσοστό περίπου 14%, το αίσθημα παλμών σε ποσοστό περίπου 9%, η κατακράτηση υγρών και η ναυτία σε ποσοστό περίπου 6% για την καθεμία, και η διάρροια σε ποσοστό 5%. Αυτές οι ανεπιθύμητες ενέργειες είναι αναμενόμενες με βάση τη φαρμακολογία της αναγρελίδης (αναστολή της PDE III). Η σταδιακή τιτλοποίηση της δόσης μπορεί να βοηθήσει στην ελάττωση αυτών των επιδράσεων (βλέπε παράγραφο 4.2).

Πινακοποιημένη περίληψη των ανεπιθύμητων αντιδράσεων

Ανεπιθύμητες αντιδράσεις που απορρέουν από κλινικές μελέτες, μετεγκριτικές μελέτες για την ασφάλεια και αυθόρμητες αναφορές παρουσιάζονται στον παρακάτω πίνακα. Εντός των κατηγοριών οργανικού συστήματος, παρατίθενται υπό τις ακόλουθες κεφαλίδες: Πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$, $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1,000$, $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10,000$, $< 1/1,000$), πολύ σπάνιες ($< 1/10,000$), μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα).

Κατηγορία/οργανικό σύστημα σύμφωνα με τη βάση δεδομένων MedDRA	Συχνότητα Ανεπιθύμητων Αντιδράσεων				
	Πολύ συχνές	Συχνές	Όχι συχνές	Σπάνιες	Μη γνωστές
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος		Αναιμία	Θρομβοκυτταροπενία Πανκυτταροπενία Εκχύμωση Αιμορραγία		
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης		Κατακράτησ η υγρών	Οίδημα Απώλεια βάρους	Αύξηση βάρους	
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Κεφαλαλγία	Ζάλη	Παραίσθησία Αϋπνία Κατάθλιψη Σύγχυση Υπαισθησία Νευρική κούραση Ξηροστομία Αμνησία	Υπνηλία Μη φυσιολογικός συντονισμός Δυσαρθρία Ημικρανία	
Οφθαλμικές διαταραχές				Όραση ανώμαλη Διπλωπία	

Κατηγορία/οργανικό σύστημα σύμφωνα με τη βάση δεδομένων MedDRA	Συχνότητα Ανεπιθύμητων Αντιδράσεων				
	Πολύ συχνές	Συχνές	Όχι συχνές	Σπάνιες	Μη γνωστές
Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου				Εμβοές	
Καρδιακές διαταραχές		Αίσθημα παλμών Ταχυκαρδία	Συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια Υπέρταση Αρρυθμία Κολπική μαρμαρυγή Υπερκοιλιακή ταχυκαρδία Κοιλιακή ταχυκαρδία Συγκοπή	Στηθάγχη Έμφραγμα μυοκαρδίου Καρδιομεγαλία Καρδιομυοπάθεια Περικαρδιακή συλλογή Αγγειοδιαστολή Ορθοστατική υπόταση	
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου			Δύσπνοια Επίσταση Υπεζωκοτική συλλογή Πνευμονία	Πνευμονική υπέρταση Πνευμονικές διηθήσεις	Αλλεργική κυψελίτιδα , συμπεριλαμβανομένης της διάμεσης πνευμονοπάθειας και της πνευμονίτιδας
Διαταραχές του γαστρεντερικού		Ναυτία Διάρροια Κοιλιακό άλγος Μετωρισμός Έμετος	Δυσπεψία Ανορεξία Παγκρεατίτιδα Δυσκοιλιότητα Γαστρεντερική αιμορραγία Γαστρεντερική διαταραχή	Κολίτιδα Γαστρίτιδα Ουλορραγία	
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων			Αύξηση των ηπατικών ενζύμων		Ηπατίτιδα
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού		Εξάνθημα	Αλωπεκία Δυσχρωματισμός δέρματος Κνησμός	Ξηροδερμία	
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού			Μυαλγία Αρθραλγία Οσφυαλγία		
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών			Ανικανότητα	Νυκτουρία Νεφρική ανεπάρκεια	Σωληναριακή διάμεσος νεφρίτιδα
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης		Κόπωση	Θωρακικό άλγος Αδυναμία Ρίγη	Εξασθένιση Άλγος Γριππώδης	

Κατηγορία/οργανικό σύστημα σύμφωνα με τη βάση δεδομένων MedDRA	Συχνότητα Ανεπιθύμητων Αντιδράσεων				
	Πολύ συχνές	Συχνές	Όχι συχνές	Σπάνιες	Μη γνωστές
			Αίσθημα κακουχίας Πυρετός	συνδρομή	
Παρακλινικές εξετάσεις				Κρεατινίνη αίματος αυξημένη	

4.9 Υπερδοσολογία

Μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου στην αγορά, ελήφθησαν αναφορές σκόπιμης υπερδοσολογίας με αναγρελίδη. Τα αναφερθέντα συμπτώματα περιλαμβάνουν κοιλική ταχυκαρδία και έμετο. Τα συμπτώματα υποχώρησαν με συντηρητική αγωγή.

Το Xagrid, σε δόσεις μεγαλύτερες των συνιστώμενων, έχει δείξει ότι προκαλεί μείωση της πίεσης του αίματος με περιστασιακά περιστατικά υπότασης. Μία μεμονωμένη δόση αναγρελίδης 5 mg μπορεί να οδηγήσει σε πτώση της πίεσης του αίματος η οποία συνήθως συνοδεύεται από ζάλη.

Δεν έχει προσδιοριστεί ειδικό αντίδοτο για την αναγρελίδη. Σε περίπτωση υπερδοσολογίας, απαιτείται στενή κλινική παρακολούθηση του ασθενή. Αυτό περιλαμβάνει την παρακολούθηση του αριθμού των αιμοπεταλίων για θρομβοκυτταροπενία. Μείωση της δόσης ή διακοπή της θεραπείας, αν απαιτείται, μέχρις ότου ο αριθμός των αιμοπεταλίων επιστρέψει εντός των φυσιολογικών ορίων.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Άλλοι αντνεοπλασματικοί παράγοντες, Κωδικός ATC: L01XX35

Ο ειδικός μηχανισμός δράσης μέσω του οποίου η αναγρελίδη μειώνει τον αριθμό των αιμοπεταλίων δεν είναι ακόμη πλήρως κατανοητός, παρόλο που έχει επιβεβαιωθεί από πληροφορίες που έχουν προκύψει από μελέτες *in vitro* και *in vivo* ότι η αναγρελίδη έχει εκλεκτικότητα ως προς τα αιμοπετάλια.

Μελέτες *in vitro* για τη δημιουργία μεγακαρυοκυττάρων σε ανθρώπους τεκμηρίωσαν ότι οι ανασταλτικές δράσεις της αναγρελίδης στο σχηματισμό των αιμοπεταλίων στον άνθρωπο διεξάγονται μέσω καθυστέρησης της ωρίμανσης των μεγακαρυοκυττάρων, και μείωσης του μεγέθους και της πλοειδίας τους. Ενδείξεις για παρόμοιες *in vivo* επιδράσεις παρατηρήθηκαν σε δείγματα βιοψίας μυελού των οστών από ασθενείς που λάμβαναν το φάρμακο.

Η αναγρελίδη είναι αναστολέας της κυκλικής AMP φωσφοδιεστεράσης III.

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της αναγρελίδης ως παράγοντα μείωσης των αιμοπεταλίων αξιολογήθηκε σε τέσσερις ανοικτές, μη ελεγχόμενες κλινικές μελέτες (αριθμοί μελετών 700-012, 700-014, 700-999 και 13970-301) που περιέλαβαν περισσότερους από 4000 ασθενείς με μυελοδysπλαστικές διαταραχές (ΜΥΔ). Σε ασθενείς με ιδιοπαθή θρομβοκυττάρωση, η πλήρης απόκριση ορίστηκε ως η μείωση του αριθμού των αιμοπεταλίων σε $\leq 600 \times 10^9/l$ ή μία μείωση $\geq 50\%$ σε σχέση με την αρχική μέτρηση και διατήρηση της μείωσης για τουλάχιστον 4 εβδομάδες. Στις μελέτες 700-012, 700-014, 700-999 και τη μελέτη 13970-301 ο χρόνος που μεσολάβησε μέχρι την πλήρη απόκριση κυμάνθηκε από 4 έως 12 εβδομάδες. Το κλινικό όφελος όσον αφορά τα θρομβοαιμορραγικά συμβάματα δεν καταδείχθηκε επαρκώς.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Σε μια ανοιχτή κλινική μελέτη με περίοδο θεραπείας 3 μηνών δεν ανέκυψαν ανησυχίες ασφάλειας της αναγρελίδης σε 17 παιδιά/εφήβους ασθενείς με ιδιοπαθή θρομβοκυττάρωση (εύρος ηλικίας 7 - 14 ετών) σε σύγκριση με 18 ενήλικους ασθενείς. Νωρίτερα κατά τη διάρκεια της κλινικής ανάπτυξης ένας περιορισμένος αριθμός (12) παιδιών (εύρος ηλικίας 5 - 17 ετών) με ιδιοπαθή θρομβοκυττάρωση έλαβε αγωγή με αναγρελίδη.

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν έχει εγκριθεί με τη διαδικασία των «εξαιρετικών περιστάσεων».

Αυτό σημαίνει ότι λόγω της σπανιότητας αυτής της ασθένειας δεν έχει καταστεί δυνατόν να ληφθεί πλήρης πληροφόρηση για το φαρμακευτικό προϊόν.

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων θα αξιολογεί ετησίως κάθε νέο πληροφοριακό στοιχείο που θα είναι διαθέσιμο και η παρούσα Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος θα ενημερώνεται αναλόγως.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Μετά από χορήγηση αναγρελίδης από του στόματος στον άνθρωπο, τουλάχιστον το 70% απορροφάται από τη γαστρεντερική οδό. Σε νηστικά άτομα τα μέγιστα επίπεδα στο πλάσμα εμφανίζονται περίπου 1 ώρα μετά από μία δόση 0,5 mg, ενώ η ημιπερίοδος ζωής στο πλάσμα είναι μικρή, περίπου 1,3 ώρες. Διαπιστώθηκε αναλογική σχέση στις δόσεις μεταξύ 0,5 mg και 2 mg.

Η αναγρελίδη μεταβολίζεται κυρίως από το CYP1A2. Λιγότερο από το 1% ανευρίσκεται στα ούρα ως αναγρελίδη. Έχουν προσδιοριστεί δύο κύριοι μεταβολίτες στα ούρα, η 2-αμινο-5, 6-διχλωρο-3, 4-διυδροκινναζολίνη και η 3-υδροξυ αναγρελίδη. Η μέση ποσότητα της 2-αμινο-5, 6-διχλωρο-3, 4-διυδροκινναζολίνης που εντοπίζεται στα ούρα αντιστοιχεί περίπου στο 18-35% της χορηγούμενης δόσης.

Τα φαρμακοκινητικά δεδομένα που ελήφθησαν από υγιή άτομα απέδειξαν ότι η τροφή μειώνει την τιμή C_{max} της αναγρελίδης κατά 14%, αλλά αυξάνει την τιμή AUC κατά 20%. Η τροφή είχε σημαντικότερη επίδραση στον ενεργό μεταβολίτη και μείωσε την τιμή C_{max} κατά 29%, παρόλο που δεν παρουσίασε καμία επίδραση στην τιμή AUC.

Όπως αναμένεται από την ημιπερίοδο ζωής της, δεν υπάρχει ένδειξη για συγκέντρωση της αναγρελίδης στο πλάσμα. Επιπλέον αυτά τα αποτελέσματα δεν δίνουν καμία ένδειξη αυτεπαγωγής της κάθαρσης της αναγρελίδης.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Τα φαρμακοκινητικά δεδομένα από παιδιά και εφήβους σε νηστεία (εύρος ηλικίας 7 - 14 ετών) με ιδιοπαθή θρομβοκυττάρωση έδειξαν ότι οι κανονικοποιημένες ως προς το σωματικό βάρος και τη δόση τιμές έκθεσης, C_{max} και AUC, στην αναγρελίδη ήταν μικρότερες σε παιδιά/εφήβους από ό,τι σε ενήλικες. Υπήρχε επίσης μια τάση μειωμένης έκθεσης στον ενεργό μεταβολίτη. Αυτές οι παρατηρήσεις ενδέχεται να αποτελούν απεικόνιση μιας αποτελεσματικότερης μεταβολικής κάθαρσης σε νεαρότερα άτομα.

Ηλικιωμένοι

Τα φαρμακοκινητικά δεδομένα από ηλικιωμένους ασθενείς με ΙΘ σε νηστεία (εύρος ηλικίας 65 - 75 ετών) σε σύγκριση με ενήλικες ασθενείς σε νηστεία (εύρος ηλικίας 22 - 50 ετών) υποδεικνύουν ότι οι τιμές των C_{max} και AUC της αναγρελίδης ήταν 36% και 61% ψηλότερες αντίστοιχα στους ηλικιωμένους ασθενείς, αλλά ότι οι τιμές C_{max} και AUC του ενεργού μεταβολίτη 3-υδροξυ αναγρελίδης ήταν 42% και 37% χαμηλότερες αντίστοιχα στους ηλικιωμένους ασθενείς. Αυτές οι διαφορές πιθανόν να προκλήθηκαν λόγω χαμηλότερου προσυστημικού μεταβολισμού της αναγρελίδης στην 3-υδροξυ αναγρελίδη στους ηλικιωμένους ασθενείς.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Επιπτώσεις σε μη κλινικές μελέτες παρατηρήθηκαν μόνο σε έκθεση στο φάρμακο που θεωρήθηκε ότι ήταν αρκετά πάνω από το ανώτατο όριο έκθεσης του ανθρώπου, παρουσιάζοντας μικρή σχέση με την κλινική χρήση.

Τοξικότητα επαναλαμβανόμενης δόσης

Μετά από επαναλαμβανόμενη χορήγηση αναγρελίδης σε δόσεις 1 mg/kg/ημέρα ή υψηλότερες, παρουσιάστηκε υπενδοκαρδιακή αιμορραγία και εστιακή μυοκαρδιακή νέκρωση σε σκύλους.

Αναπαραγωγική τοξικολογία

Δόσεις αναγρελίδης που ήταν τοξικές για τις μητέρες (60 mg/kg/ημέρα και άνω) σε αρουραίους και κόνικλους συσχετίστηκαν με αυξημένη εμβρυική απορρόφηση και θνησιμότητα.

Μεταλλαξιογόνο και καρκινογενετικό δυναμικό

Δεν εντοπίστηκαν μεταλλαξιογόνες ή κλαστογόνες επιδράσεις από τις μελέτες για το γενοτοξικό δυναμικό της αναγρελίδης. Δεν έχουν γίνει μακροχρόνιες μελέτες καρκινογένεσης με αναγρελίδη.

Σε μια διετή μελέτη καρκινογένεσης σε αρουραίους, παρατηρήθηκαν μη-νεοπλαστικά και νεοπλαστικά 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 δις ημερησίως. Τα δеноκαρκινώματα μήτρας, επιγενετικής προέλευσης, θα μπορούσαν να συσχετιστούν με ενζυμική επαγωγή της οικογένειας ενζύμων CYP1. Παρατηρήθηκαν σε θηλυκά που έλαβαν δόση 30 mg/kg/day, που αντιστοιχεί σε 572 φορές την ανθρώπινη έκθεση AUC μετά από δόση 1 mg δις ημερησίως.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Περιεχόμενο καψακίου

Ποβιδόνη (E1201)
Λακτόζη άνηδρη
Λακτόζη μονοϋδρική
Κυτταρίνη μικροκρυσταλλική (E460)
Κροσποβιδόνη
Μαγνήσιο στεατικό

Περίβλημα καψακίου

Ζελατίνη
Τιτανίου διοξειδίο (E171)

Μελάνι εκτύπωσης

Κόμμεα λάκκας
Ισχυρό διάλυμα αμμωνίου
Καλίου υδροξειδίο (E525)
Σιδήρου οξειδίο μέλαν (E172)

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται

6.3 Διάρκεια ζωής

4 χρόνια

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Δεν υπάρχουν ειδικές οδηγίες διατήρησης για το προϊόν αυτό.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Φιαλίδια από πολυαιθυλένιο υψηλής πυκνότητας (HDPE) με κλείστρο ασφαλείας για παιδιά και ξηραντικό μέσο τα οποία περιέχουν 100 καψάκια.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης

Καμία ειδική υποχρέωση.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Shire Pharmaceutical Contracts Ltd
Hampshire International Business Park
Chineham
Basingstoke
Hampshire RG24 8EP
Ηνωμένο Βασίλειο

8. ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/04/295/001

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 16-11-2004

Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 16-11-2009

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

01/2013

Λεπτομερή πληροφοριακά στοιχεία για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμα στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.