

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Anagrelidă Accord 0,5 mg capsule
Anagrelidă Accord 1 mg capsule

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare capsulă conține anagrelidă 0,5 mg (sub formă de clorhidrat de anagrelidă monohidrat).
Excipienți cu efect cunoscut

Fiecare capsulă conține lactoză monohidrat (28,0 mg) și lactoză anhidră (32,9 mg).

Fiecare capsulă conține anagrelidă 1 mg (sub formă de clorhidrat de anagrelidă monohidrat).
Excipienți cu efect cunoscut

Fiecare capsulă conține lactoză monohidrat (56,1 mg) și lactoză anhidră (65,8 mg).

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Capsulă.

Capsulă (mărimea 4, 14,3 x 5,3 mm) cu corp și capac de culoare albă, opacă. Capsula conține o pulbere de culoare albă până la aproape albă.

Capsulă (mărimea 4, 14,3 x 5,3 mm) cu corp și capac de culoare gri, opacă. Capsula conține o pulbere de culoare albă până la aproape albă.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

ANAGRELIDĂ ACCORD este indicat pentru reducerea numărului crescut de trombocite în cazul pacienților cu risc de trombocitemie esențială (TE), care nu tolerează tratamentul existent sau al căror număr mare de trombocite nu este redus la o valoare acceptabilă cu ajutorul tratamentului care li se administrează.

Pacient cu risc

Un pacient cu risc de trombocitemie esențială prezintă una sau mai multe dintre caracteristicile următoare:

- vârsta > 60 de ani sau
- numărul trombocitelor > 1000 x 10⁹/l sau
- antecedente de evenimente trombo-hemoragice.

4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul cu ANAGRELIDĂ ACCORD trebuie inițiat de un clinician cu experiență în abordarea

terapeutică a trombocitemiei esențiale.

Doze

Doza inițială recomandată de anagrelidă este 1 mg pe zi, care trebuie administrată oral, împărțită în două doze (0,5 mg pe doză).

Doza inițială trebuie menținută cel puțin o săptămână. După o săptămână, doza poate fi scăzută treptat, pentru fiecare pacient, pentru a obține doza minimă eficace necesară pentru a reduce și/sau menține un număr al trombocitelor sub $600 \times 10^9/l$ și, în mod ideal, la valori cuprinse între $150 \times 10^9/l$ și $400 \times 10^9/l$. Creșterea dozei nu trebuie să depășească 0,5 mg pe zi în oricare săptămână, iar doza unică maximă recomandată nu trebuie să depășească 2,5 mg (vezi pct. 4.9). În timpul desfășurării studiului clinic, au fost utilizate doze de 10 mg pe zi.

Efectele tratamentului cu anagrelidă trebuie monitorizate periodic (vezi pct. 4.4). Dacă doza inițială este > 1 mg pe zi, numărul trombocitelor trebuie verificat o dată la două zile în timpul primei săptămâni de tratament și cel puțin o dată pe săptămână după aceea, până se obține o doză de întreținere stabilă. De obicei, se observă o reducere a numărului trombocitelor în 14 până la 21 de zile de la începerea tratamentului, iar la majoritatea pacienților se observă și se menține un răspuns terapeutic adecvat la o doză de 1 până la 3 mg pe zi (pentru informații suplimentare privind efectele clinice, vezi pct. 5.1).

Vârstnici

Diferențele farmacocinetice observate între vârstnici și tineri cu TE (vezi pct. 5.2) nu justifică un regim diferit de instituire a tratamentului sau diferențe în ceea ce privește pașii de stabilire treptată a dozei, pentru atingerea unui regim de tratament cu anagrelidă optimizat pentru fiecare pacient în parte.

În timpul desfășurării studiului clinic, aproximativ 50% dintre pacienții tratați cu anagrelidă aveau vârsta peste 60 de ani și la acești pacienți nu au fost necesare modificări specifice ale dozei din cauza vârstei. Cu toate acestea, conform așteptărilor, pacienții din această grupă de vârstă au prezentat o incidență dublă a evenimentelor adverse grave (în principal cardiace).

Insuficiență renală

Există date farmacocinetice limitate pentru această grupă de pacienți. Potențialele riscuri și beneficii ale tratamentului cu anagrelidă la pacienții cu insuficiență renală trebuie evaluate înainte de începerea tratamentului (vezi pct. 4.3).

Insuficiență hepatică

Există date farmacocinetice limitate pentru această grupă de pacienți. Totuși, metabolismul hepatic reprezintă calea principală a eliminării anagrelidei și, de aceea, se așteaptă ca funcția hepatică să influențeze acest proces. În consecință, se recomandă ca pacienții cu insuficiență hepatică moderată sau severă să nu fie tratați cu anagrelidă. Potențialele riscuri și beneficii ale tratamentului cu anagrelidă la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară trebuie evaluate înainte de începerea tratamentului (vezi pct. 4.3 și 4.4).

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea anagrelidei la copii nu au fost stabilite. Experiența utilizării la copii și adolescenți este foarte limitată; anagrelida trebuie utilizată cu precauție la acest grup de pacienți. În absența unor linii directoare specifice pentru copii și adolescenți, criteriile de diagnostic OMS pentru diagnosticarea TE la adulți sunt considerate relevante pentru populația de copii și adolescenți. Liniile directoare de diagnostic pentru trombocitemia esențială trebuie urmate cu precauție și diagnosticul trebuie reevaluat periodic în caz de incertitudine, făcându-se efortul de a distinge față de trombocitoza ereditară sau secundară, ceea ce poate include analiză genetică și biopsie de măduvă osoasă.

În mod tipic, terapia citoreductivă se ia în considerare la pacienții copii și adolescenți cu risc înalt.

Tratamentul cu anagrelidă trebuie inițiat numai în cazurile în care pacientul prezintă semne de progresie a bolii ori suferă de tromboză. Dacă se inițiază tratamentul, beneficiile și riscurile

tratamentului cu anagrelidă trebuie monitorizate cu regularitate, iar necesitatea continuării tratamentului trebuie evaluată periodic.

Obiectivele privind numărul de trombocite se stabilesc pentru fiecare pacient în parte, de către medicul curant.

Trebuie luată în considerare încetarea tratamentului la pacienții copii și adolescenți care nu prezintă un răspuns satisfăcător la tratament după aproximativ 3 luni.

Datele disponibile în prezent sunt descrise la pct. 4.8, 5.1 și 5.2, dar nu se poate face nicio recomandare privind dozele.

Mod de administrare

Administrare orală. Capsulele trebuie înghițite întregi. Nu le zdrobiți și nu diluați conținutul în lichid.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la anagrelidă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

Pacienți cu insuficiență hepatică moderată sau severă.

Pacienți cu insuficiență renală moderată sau severă (clearance al creatininei < 50 ml/minut).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Insuficiență hepatică

La pacienții cu insuficiență hepatică ușoară, înainte de începerea tratamentului, trebuie evaluate potențialele riscuri și beneficii ale terapiei cu anagrelidă. Tratamentul nu este recomandat pacienților cu valori mari ale transaminazelor (> 5 ori față de limita superioară a valorilor normale) (vezi pct. pct. 4.2 și 4.3).

Insuficiență renală

La pacienții cu insuficiență renală, înainte de începerea tratamentului, trebuie evaluate riscurile potențiale și beneficiile terapiei cu anagrelidă (vezi pct. pct. 4.2 și 4.3).

Monitorizare

Tratamentul necesită supravegherea clinică atentă a pacientului, care va include analize complete ale sângelui (hemoglobina și numărul leucocitelor și trombocitelor), evaluarea funcției hepatice (ALT și AST), a funcției renale (creatininemia și uremia) și a electroliților (potasiu, magneziu și calciu).

Trombocite

Numărul trombocitelor va crește în decurs de 4 zile de la întreruperea tratamentului cu anagrelidă și va reveni la valorile dinaintea tratamentului în decurs de 10 până la 14 zile, cu posibilitatea ca numărul să fie peste valorile inițiale. Prin urmare, trombocitele trebuie monitorizate frecvent.

Cardiovasculare

Au fost raportate reacții adverse cardiovasculare grave, incluzând cazuri de torsadă a vârfurilor, tahicardie ventriculară, cardiomiopatie, cardiomegalie și insuficiență cardiacă congestivă (vezi pct. 4.8).

Se impune prudență atunci când se administrează anagrelidă la pacienți cu factori de risc cunoscuți în ceea ce privește prelungirea intervalului QT, cum sunt sindrom de interval QT lung congenital, antecedente cunoscute de prelungire a intervalului QTc dobândită, medicamente care pot prelungi intervalul QTc și hipopotasemie.

De asemenea se impune prudență la grupele de pacienți care prezintă o concentrație plasmatică maximă (C_{max}) mai mare a anagrelidei sau a metabolitului activ al acesteia, 3-hidroxi-anagrelidă, de exemplu la pacienții cu insuficiență hepatică sau la care se administrează inhibitori ai CYP1A2 (vezi pct. 4.5).

Se recomandă monitorizarea strictă a efectului asupra intervalului QTc.

Înainte de administrarea tratamentului se recomandă un examen cardiovascular, incluzând efectuarea unei ECG și a unei ecocardiografii inițiale pentru toți pacienții, înainte de începerea tratamentului cu anagrelidă. Toți pacienții trebuie monitorizați cu regularitate în timpul tratamentului (de exemplu, prin ECG sau ecocardiografie) pentru dovezi ale efectelor cardiovasculare care pot necesita examene și investigații cardiovasculare suplimentare. Hipopotasemia sau hipomagneziemia trebuie corectate înainte de administrarea anagrelidei și trebuie monitorizate periodic în timpul tratamentului.

Anagrelida este un inhibitor al fosfodiesterazei III AMP ciclice și, din cauza efectelor inotrop și cronotrop pozitive, anagrelida trebuie utilizată cu precauție la pacienții de orice vârstă cu afecțiuni cardiace cunoscute sau suspectate. În plus, reacții adverse cardiovasculare grave au apărut de asemenea la pacienți fără boală cardiacă suspectată și cu investigații cardiovasculare cu rezultate normale înainte de administrarea tratamentului.

Anagrelida trebuie administrată numai în cazul în care beneficiile potențiale ale tratamentului depășesc potențialele riscuri.

Hipertensiune pulmonară

Au fost raportate cazuri de hipertensiune pulmonară la pacienții tratați cu anagrelidă. Pacienții trebuie evaluați pentru depistarea semnelor și simptomelor de boală cardiopulmonară subiacentă înainte de inițierea și pe parcursul tratamentului cu anagrelidă.

Copii și adolescenți

Sunt disponibile date foarte limitate cu privire la utilizarea anagrelidei la copii și adolescenți, și anagrelida trebuie utilizată cu precauție la această grupă de pacienți (vezi pct. 4.2, 4.8, 5.1 și 5.2).

Ca și în cazul populației adulte, trebuie efectuate o hemogramă completă și evaluarea funcțiilor cardiace, hepatice și renale, înainte de tratament și cu regularitate pe durata acestuia. Boala poate progresa către mielofibroză sau LMA (leucemie mieloidă acută). Deși rata unor astfel de progrese nu este cunoscută, copiii și adolescenții au un parcurs de durată mai lungă al bolii și, ca atare, pot fi supuși unui risc sporit de transformare malignă, comparativ cu adulții. Copiii și adolescenții trebuie monitorizați cu regularitate pentru progresia bolii, în conformitate cu practicile clinice standard, cum ar fi examenul fizic, evaluarea markerilor relevanți ai bolii și biopsia de măduvă osoasă.

Orice anomalii trebuie evaluate cu promptitudine și trebuie luate măsurile corespunzătoare, care pot include și reducerea dozei, întreruperea sau încetarea tratamentului.

Interacțiuni relevante din punct de vedere clinic

Anagrelida este un inhibitor al fosfodiesterazei III AMP ciclic (PDE III). Nu se recomandă utilizarea concomitentă a anagrelidei cu alți inhibitori ai PDE III, cum sunt: milrinonă, amrinonă, enoximonă, olprinonă și cilostazol.

Utilizarea concomitentă a anagrelidei și acidului acetilsalicilic a fost asociată cu evenimente hemoragice majore (vezi pct. 4.5).

Excipienți

ANAGRELIDĂ ACCORD conține lactoză. Pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit de lactază (Lapp) sau sindrom de malabsorbție al glucozei-galactozei nu trebuie să utilizeze acest medicament.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Au fost efectuate puține studii farmacocinetice și/sau farmacodinamice care să investigheze posibilele interacțiuni între anagrelidă și alte medicamente.

Efectele altor substanțe active asupra anagrelidei

- Studiile de interacțiune *in vivo* efectuate la om au demonstrat că digoxina și warfarina nu

influențează proprietățile farmacocinetice ale anagrelidei.

Inhibitori ai CYP1A2

• Anagrelida este metabolizată în principal de către CYP1A2. Se știe că CYP1A2 este inhibat de mai multe medicamente, inclusiv fluvoxamină și enoxacină, iar aceste medicamente ar putea, teoretic, să influențeze în mod negativ eliminarea anagrelidei.

Inductori ai CYP1A2

• Inductorii CYP1A2 (cum este omeprazolul) pot diminua expunerea la anagrelidă, crescând concentrațiile plasmatice ale principalului metabolit activ al acesteia. Consecințele asupra profilului de siguranță și eficacitate al anagrelidei nu au fost stabilite. Prin urmare, la pacienții care utilizează concomitent inductori ai CYP1A2 se recomandă monitorizarea clinică și investigații de laborator. Dacă este necesar, se poate efectua o ajustare a dozei de anagrelidă.

Efectele anagrelidei asupra altor substanțe active

- Anagrelida prezintă o acțiune inhibitoare limitată asupra CYP1A2, ceea ce poate prezenta un potențial teoretic pentru interacțiunea cu alte medicamente administrate simultan care împart același mecanism de eliminare, de exemplu, teofilina.
- Anagrelida este un inhibitor al PDE III. Efectele medicamentelor cu proprietăți similare, cum sunt inotropicele milrinonă, enoximonă, amrinonă, olprinonă și cilostazol, pot fi exacerbate de anagrelidă.
- Studiile de interacțiune *in vivo* la om au demonstrat că anagrelida nu afectează proprietățile farmacocinetice ale digoxinei sau warfarinei.
- La dozele recomandate pentru utilizare în tratamentul trombocitemiei esențiale, anagrelida poate amplifica efectele altor medicamente care inhibă sau modifică funcția trombocitelor, de exemplu, acidul acetilsalicilic.
- În cadrul unui studiu clinic de interacțiune medicamentoasă, desfășurat la subiecți sănătoși, administrarea concomitentă a anagrelidei în doze repetate de 1 mg o dată pe zi și a acidului acetilsalicilic 75 mg o dată pe zi poate mări efectul antiagregant plachetar al fiecărei substanțe active în comparație cu administrarea numai a acidului acetilsalicilic. La unii pacienți cu TE, cărora li s-a administrat tratament concomitent cu acid acetilsalicilic și anagrelidă, au apărut hemoragii majore. Prin urmare trebuie evaluate riscurile posibile ale utilizării concomitente ale anagrelidei și acidului acetilsalicilic, în special la pacienții cu un profil mare de risc hemoragic înaintea inițierii tratamentului.
- Anagrelida poate provoca tulburări intestinale în cazul unor pacienți și poate compromite absorbția contraceptivelor hormonale orale.

Interacțiuni cu alimente

- Alimentele întârzie absorbția anagrelidei, dar nu modifică în mod semnificativ expunerea sistemică.
- Efectele alimentelor asupra biodisponibilității nu sunt considerate relevante din punct de vedere clinic pentru utilizarea anagrelidei.

Copii și adolescenți

Au fost efectuate studii privind interacțiunile numai la adulți.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Femei aflate la vârsta fertilă

Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să folosească metode contraceptive adecvate în timpul tratamentului cu anagrelidă.

Sarcina

Nu există date adecvate provenite din utilizarea anagrelidei la femeile gravide. Studiile la animale au evidențiat efecte toxice asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3). Riscul potențial pentru om este necunoscut. Prin urmare, ANAGRELIDĂ ACCORD nu este recomandat în timpul sarcinii.

În cazul în care, în timpul sarcinii se utilizează anagrelidă sau dacă pacienta rămâne gravidă în timpul utilizării medicamentului, aceasta trebuie informată cu privire la riscul potențial asupra fătului.

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă anagrelida/metaboliții acesteia se excretă în laptele uman. Datele disponibile la animale au evidențiat excreția anagrelidei/metaboliților acesteia în lapte. Nu se poate exclude un risc pentru nou-născut/sugar. Alăptarea trebuie întreruptă în timpul tratamentului cu anagrelidă.

Fertilitatea

Nu există date disponibile la om privind efectul anagrelidei asupra fertilității. La masculii de șobolan, nu a existat niciun efect asupra fertilității sau a performanței de reproducere în asociere cu anagrelida. La femelele de șobolan, utilizând doze superioare intervalului terapeutic, anagrelida a afectat implantarea (vezi pct. 5.3).

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

În studiile clinice, s-au raportat frecvent amețeli. Pacienților li se recomandă să nu conducă vehicule sau să folosească utilaje în timpul tratamentului cu anagrelidă dacă au amețeli.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Siguranța anagrelidei a fost examinată în 4 studii clinice deschise. În 3 dintre studii, 942 pacienți cărora li s-a administrat anagrelidă la o doză medie de aproximativ 2 mg pe zi au fost evaluați din punctul de vedere al siguranței. În aceste studii, la 22 pacienți li s-a administrat anagrelidă timp de până la 4 ani.

În studiul ulterior, 3660 pacienți cărora li s-a administrat anagrelidă la o doză medie de aproximativ 2 mg pe zi au fost examinați din punctul de vedere al siguranței. În acest studiu, la 34 pacienți li s-a administrat anagrelidă timp de până la 5 ani.

Reacțiile adverse raportate cel mai frecvent în asociere cu anagrelida au fost cefaleea, care a apărut la aproximativ 14% din cazuri, palpitațiile, care au apărut la aproximativ 9%, retenția lichidelor și greața, ambele apărând la aproximativ 6%, și diareea, care a apărut la 5% dintre pacienți. Având în vedere proprietățile farmacologice ale anagrelidei (inhibarea PDE III), se așteaptă apariția acestor reacții adverse la medicament. Stabilirea treptată a dozei poate ajuta la diminuarea acestor reacții (vezi pct. 4.2).

Lista reacțiilor adverse sub formă de tabel

În tabelul de mai jos sunt prezentate reacțiile adverse rezultate din studiile clinice, din studiile privind siguranța după punerea medicamentului pe piață și din raportările spontane. În cadrul clasificării pe aparate, sisteme și organe, reacțiile adverse sunt clasificate astfel: Foarte frecvente ($\geq 1/10$); Frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$); Mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$); Rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$); Foarte rare ($< 1/10000$), cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile). În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Clasificarea	Frecvența reacțiilor adverse				Cu frecvență necunoscută
	Foarte frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente	Rare	
<i>Tulburări hematologice și limfatice</i>		Anemie	Pancitopenie Trombocitopenie Hemoragie Echimoze		
<i>Tulburări metabolice și de nutriție</i>		Retenție de lichid	Edem Pierdere în greutate	Creștere în greutate	

<i>Tulburări ale sistemului nervos</i>	Cefalee	Amețeli	Depresie Amnezie Confuzie Insomnie Parestezie Hipoestezie Nervozitate Xerostomie	Migrenă Dizartrie Somnolență Coordonare anormală	
<i>Tulburări Oculare</i>				Diplopie Vedere anormală	
<i>Tulburări acustice și vestibulare</i>				Tinitus	
<i>Tulburări Cardiace</i>		Tahicardie Palpitații	Tahicardie ventriculară Insuficiență cardiacă congestivă Fibrilație atrială Tahicardie supraventriculară Aritmie Hipertensiune arterială Sincopă	Infarct miocardic Cardiomiopatie Cardiomegalie Revărsat pericardic Angină pectorală Hipotensiune arterială posturală	Torsada vârfurilor
<i>Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale</i>			Hipertensiune pulmonară Pneumonie Revărsat pleural Dispnee Epistaxis	Infiltrate pulmonare	Boală pulmonară interstițială incluzând pneumonită și alveolită alergică
<i>Tulburări gastro- intestinale</i>		Diaree Vărsături Dureri abdominale Greață Flatulență	Hemoragie gastro-intestinală Pancreatită Anorexie Dispepsie Constipație Tulburări gastro-intestinale	Colită Gastrită Gingivoragii	
<i>Tulburări hepatobiliare</i>			Concentrații plasmatică crescute ale enzimelor hepatice		Hepatită
<i>Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat</i>		Erupții cutanate	Alopecie Prurit Modificări de culoare ale pielii	Xerodermie	
<i>Tulburări musculo- scheletice și ale țesutului conjunctiv</i>			Artralgie Mialgie Durere de spate		

<i>Tulburări renale și ale căilor urinare</i>			Impotență	Insuficiență renală Nicturie	Nefrită tubulo-interstițială
<i>Tulburări generale și la nivelul locului de administrare</i>		Fatigabilitate	Durere toracică Febră Frisoane Stare generală de rău Slăbiciune	Sindrom pseudo-gripal Durere Astenie	
<i>Investigații diagnostice</i>				Creșterea creatininemie	

Copii și adolescenți

Anagrelida a fost administrată la 48 de pacienți cu vârsta cuprinsă între 6-17 ani (19 copii și 29 de adolescenți), timp de până la 6,5 ani, fie în cadrul studiilor clinice, fie ca parte a unui studiu bazat pe datele registrelor cu privire la boală (vezi pct. 5.1).

Majoritatea evenimentelor adverse observate au fost dintre cele enumerate în RCP. Cu toate acestea, datele de siguranță sunt limitate și nu permit realizarea unei comparații semnificative între pacienții adulți și cei copii și adolescenți (vezi pct. 4.4).

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Este importantă raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare

Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

București 011478- RO

Tel: + 4 0757 117 259

Fax: +4 0213 163 497

e-mail: adr@anm.ro

4.9 Supradozaj

Au existat raportări de supradozaj intenționat cu anagrelidă, după punerea pe piață. Simptomele raportate includ tahicardia sinusală și vărsăturile. Simptomele au fost îndepărtate prin abordare terapeutică uzuală.

S-a arătat că anagrelida, la doze mai mari decât cele recomandate, provoacă scăderi ale tensiunii arteriale, cu cazuri ocazionale de hipotensiune arterială. O doză unică de 5 mg anagrelidă poate duce la o scădere a tensiunii arteriale, de obicei însoțită de amețeli.

Nu a fost identificat un anumit antidot pentru anagrelidă. În caz de supradozaj, este necesară supravegherea clinică atentă a pacientului; acest lucru include monitorizarea numărului de trombocite pentru trombocitopenie. Doza trebuie redusă sau stopată, după caz, până când numărul trombocitelor revine între limitele normale.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Alte medicamente antineoplazice, codul ATC: L01XX35.

Mecanism de acțiune

Mecanismul precis prin care anagrelida reduce numărul trombocitelor nu este cunoscut. În studiile pe

culturi de celule, anagrelida a suprimat exprimarea factorilor de transcriere, inclusiv GATA-1 și FOG-1, necesari pentru megacariocitopoieză, determinând în cele din urmă o producere redusă a trombocitelor.

Studiile *in vitro* privind megacariocitopoieza umană, au stabilit faptul că acțiunile inhibitoare ale anagrelidei asupra formării trombocitelor la om sunt mediate prin intermediul întârzierii maturizării megacariocitelor, precum și prin reducerea dimensiunii și numărului lor. Au fost observate dovezi ale acțiunilor similare *in vivo* în probele de biopsie din măduva spinării pacienților tratați.

Anagrelida este un inhibitor al fosfodiesterazei III AMP ciclic.

Eficacitate și siguranță clinică

Siguranța și eficacitatea anagrelidei ca reducător al numărului trombocitelor au fost evaluate în patru studii clinice deschise, necontrolate (studiile cu numărul 700-012, 700-014, 700-999 și 13970-301), care au inclus mai mult de 4000 pacienți cu neoplasme mieloproliferative (NMP). La pacienții cu trombocitemie esențială, răspunsul complet a fost definit ca o scădere a numărului trombocitelor la $\leq 600 \times 10^9/l$ sau o reducere de $\geq 50\%$ de la începerea tratamentului și menținerea reducerii timp de cel puțin 4 săptămâni. În studiile 700-012, 700-014, 700-999 și studiul 13970-301 perioada de atingere a răspunsului complet s-a încadrat între 4 și 12 săptămâni. Beneficiul clinic în ceea ce privește evenimentele trombohemoragice nu a fost demonstrat în mod convingător.

Efecte asupra frecvenței cardiace și intervalului QTc

În cadrul unui studiu dublu-orb, randomizat, placebo- și activ-controlat, de tip încrucișat, la care au participat adulți sănătoși de sex masculin și feminin, au fost evaluate efectele a două doze diferite de anagrelidă (doze unice de 0,5 mg și 2,5 mg) asupra frecvenței cardiace și intervalului QTc.

În primele 12 ore s-a observat o creștere a frecvenței cardiace corelată cu doza, creșterea maximă apărând în momentul atingerii concentrațiilor maxime. Modificarea maximă a frecvenței cardiace medii, apărută la 2 ore de la administrare, a fost de +7,8 bătăi pe minut (bpm) pentru doza de 0,5 mg și de +29,1 bpm pentru doza de 2,5 mg.

S-a observat creșterea tranzitorie a valorii medii a QTc pentru ambele doze în perioadele de creștere a frecvenței cardiace, iar modificarea maximă a valorii medii a QTcF (corecție Fridericia) a fost de +5,0 msec, care a apărut la 2 ore pentru doza de 0,5 mg și de +10,0 msec, care a apărut la 1 oră pentru doza de 2,5 mg.

Copii și adolescenți

În cadrul unui studiu clinic deschis pe 8 copii și 10 adolescenți (care a inclus pacienți naivi la tratamentul cu anagrelidă sau cărora li se administrase anagrelidă timp de până la 5 ani anterior studiului), numărul median de trombocite a scăzut la niveluri controlate după 12 săptămâni de tratament. Doza zilnică medie a tins să fie mai mare la adolescenți.

În cadrul unui studiu bazat pe datele registrelor cu privire la boală la copii și adolescenți, numărul de trombocite median s-a redus față de momentul diagnosticului și s-a menținut timp de până la 18 luni la 14 pacienți copii și adolescenți cu trombocitemie esențială (4 copii și 10 adolescenți) prin tratamentul cu anagrelidă. În cadrul studiilor deschise anterioare, reducerea numărului de trombocite median a fost observată la 7 copii și 9 adolescenți tratați pentru o perioadă cuprinsă între 3 luni și 6,5 ani.

Doza zilnică totală medie de anagrelidă în cadrul tuturor studiilor pe pacienți copii și adolescenți cu TE a fost foarte variabilă, dar global, datele sugerează că adolescenții ar putea urma un tratament cu doză inițială și doze de întreținere similare cu ale adulților, pentru copiii cu vârsta mai mare de 6 ani fiind mai adecvată o doză inițială mai mică, de 0,5 mg/zi (vezi pct. 4.2, 4.4, 4.8, 5.2). La toți pacienții copii și adolescenți, este necesară titrarea atentă la o doză zilnică specifică pacientului.

Medicamentul de referință care conține anagrelidă, a fost autorizat în „condiții excepționale”. Aceasta înseamnă că din cauza rarității bolii nu a fost posibilă obținerea informațiilor complete privind acest medicament.

Agenția Europeană pentru Medicamente va revizui în fiecare an orice informații noi disponibile și

acest RCP va fi actualizat, după cum va fi necesar.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

În urma administrării anagrelidei la om, cel puțin 70% este absorbită din tractul gastro-intestinal. La subiecții care nu au consumat deloc alimente, concentrațiile plasmatice maxime apar la aproximativ 1 oră de la administrare. Datele farmacocinetice de la subiecți sănătoși au arătat că alimentele reduc C_{max} a anagrelidei cu 14%, dar cresc ASC cu 20%. Alimentele au redus, de asemenea, C_{max} a metabolitului activ, 3-hidroxi-anagrelida, cu 29%, deși nu au avut niciun efect asupra ASC.

Metabolizare

Anagrelida este metabolizată în principal de către CYP1A2, formând 3-hidroxi-anagrelidă, care este mai departe metabolizată prin intermediul CYP1A2 în metabolitul inactiv, 2-amino-5,6-dicloro-3,4-dihidrochinazolină.

Eliminare

Timpul de înjumătățire plasmatică al anagrelidei este scurt, de aproximativ 1,3 ore, și, așa cum era de așteptat din valoarea timpului său de înjumătățire plasmatică, nu există nicio dovadă privind acumularea anagrelidei în plasmă. Mai puțin de 1% se recuperează în urină ca anagrelidă. Recuperarea medie a 2-amino-5,6-dicloro-3,4-dihidrochinazolinei în urină este de aproximativ 18-35% din doza administrată.

În plus, aceste rezultate nu demonstrează autoinducția eliminării anagrelidei.

Liniaritate

Proportionalitatea cu doza a fost constatată în intervalul de doză de la 0,5 mg la 2 mg.

Copii și adolescenți

Datele farmacocinetice de la copii și adolescenți expuși care nu au consumat alimente (cu vârste cuprinse între 7 și 16 ani) cu trombocitemie esențială arată că expunerea normalizată în funcție de doză, C_{max} și ASC, a anagrelidei tinde să fie mai mare la copii/adolescenți față de adulți. De asemenea, a existat o tendință de creștere a expunerii normalizate în funcție de doză la metabolitul activ.

Vârstnici

Datele farmacocinetice, în condiții de repaus alimentar, de la pacienții vârstnici (cu vârste cuprinse între 65 și 75 de ani) cu TE, comparate cu cele de la pacienții adulți (cu vârste cuprinse între 22 și 50 de ani), indică faptul că C_{max} și ASC pentru anagrelidă au fost cu 36%, respectiv, cu 61% mai mari la pacienții vârstnici, în schimb C_{max} și ASC pentru metabolitul activ, 3-hidroxi-anagrelidă, au fost cu 42%, respectiv, cu 37% mai mici la pacienții vârstnici. Aceste diferențe au fost, probabil, determinate de o metabolizare pre-sistemică mai redusă a anagrelidei la 3-hidroxi-anagrelidă în cazul pacienților vârstnici.

5.3 Date preclinice de siguranță

Toxicitatea după doze repetate

În urma administrării orale repetate a anagrelidei la câine, s-au observat hemoragie subendocardică și necroză miocardică focală la doze de 1 mg/kg și zi sau mai mari la masculii și la femele, masculii fiind mai sensibili. Nivelul de dozaj la care nu s-a observat niciun efect (no observed effect level, NOEL) pentru masculii de câine (0,3 mg/kg și zi) corespunde cu de 0,1, 0,1 și 1,6 ori ASC la om pentru anagrelidă la 2 mg/zi și, respectiv, metabolizării BCH24426 și RL603.

Toxicitate asupra funcției de reproducere

Fertilitatea

La masculii de șobolan, s-a constatat că anagrelida în doze orale de până la 240 mg/kg și zi (>1000 ori doza de 2 mg/zi, pe baza suprafeței corporale) nu are niciun efect asupra fertilității și performanței de

reproducere. La femelele de șobolan, s-au observat creșteri ale pierderilor pre- și post-implantare și o scădere a numărului mediu de embrioni vii la 30 mg/kg și zi. NOEL (10 mg/kg și zi) pentru acest efect a fost de 143, 12 și 11 ori mai mare decât ASC la om pentru o doză administrată de anagrelidă de 2 mg/zi și, respectiv, metaboliții BCH24426 și RL603.

Studii privind dezvoltarea embriofetală

Dozele de anagrelidă toxice pentru mame la șobolan și iepure au fost asociate cu resorbție crescută a embrionului și mortalitatea fătului.

În cadrul unui studiu privind dezvoltarea pre- și post-natală la femele de șobolan, anagrelida în doze orale de ≥ 10 mg/kg a produs o creștere non-adversă a duratei gestației. La doza NOEL (3 mg/kg și zi), ASC pentru anagrelidă și metaboliții BCH24426 și RL603 au fost de 14, 2 și, respectiv, 2 ori mai mari decât ASC la oamenii cărora li s-a administrat o doză orală de anagrelidă de 2 mg/zi.

Anagrelida la ≥ 60 mg/kg a crescut durata parturii și mortalitatea la femelă și respectiv la făt. La doza NOEL (30 mg/kg și zi), ASC pentru anagrelidă și metaboliții BCH24426 și RL603 au fost de 425, 31 și 13 ori mai mari decât ASC la oamenii cărora li s-a administrat o doză orală de anagrelidă de 2 mg/zi.

Potențial mutagen și cancerigen

Studiile privind potențialul genotoxic al anagrelidei nu au identificat niciun efect mutagen sau clastogen.

Într-un studiu de carcinogeneză de doi ani efectuat la șobolan, s-au făcut descoperiri non-neoplazice și neoplazice, legate de sau atribuibile unui efect farmacologic exagerat. Printre acestea, incidența feocromocitomului medulosuprarenalian a crescut în raport cu grupul de control la masculi la toate nivelele de dozaj (≥ 3 mg/kg și zi) și la femele cărora li s-au administrat 10 mg/kg și zi sau mai mult. Cea mai mică doză la masculi (3 mg/kg și zi) corespunde unei valori egală cu de 37 ori expunerea, ASC, la om după o doză de 1 mg de două ori pe zi. Adenocarcinoamele uterine, de origine epigenetică, pot fi legate de efectul inductor asupra enzimelor din familia CYP1. Acestea au fost observate la femelele cărora li s-au administrat 30 mg/kg și zi, corespunzând unei valori egală cu de 572 ori expunerea, ASC, la om după o doză de 1 mg de două ori pe zi.

1. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Conținutul capsulei

Lactoză monohidrat

Croscarmeloză sodică

Povidonă (K29/32)

Lactoză

Celuloză microcristalină

Stearat de magneziu

Capsula

Gelatină

Dioxid de titan (E171)

Capsula

Gelatină

Dioxid de titan (E171)

Oxid negru de fer (E172)

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A nu se păstra la temperaturi peste 30°C.

A se păstra în ambalajul original pentru a se proteja de lumină și umiditate.

A nu se păstra la temperaturi peste 30°C.

A se păstra în ambalajul original pentru a se proteja de lumină și umiditate.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Flacoane din polietilenă de înaltă densitate (PEÎD) prevăzute cu capac cu sistem securizat pentru copii din polipropilenă (PP), cu desicant, ce conține 100 de capsule.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Fără precauții speciale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.
ul. Taśmowa 7, 02-677 Warszawa, Polonia

8. NUMĂRUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

10487/2018/01

10488/2018/01

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: Ianuarie 2018

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Martie 2019