

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

Agenzia Italiana del Farmaco

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Anagrelide Mylan 0,5 mg capsule rigide
Anagrelide Mylan 1 mg capsule rigide

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Anagrelide Mylan 0,5 mg capsule rigide

Ciascuna capsula rigida contiene 0,5 mg di anagrelide (come anagrelide cloridrato).

Eccipienti con effetti noti

Ciascuna capsula rigida contiene circa 59,5 mg di lattosio.

Anagrelide Mylan 1 mg capsule rigide

Ciascuna capsula rigida contiene 1 mg di anagrelide (come anagrelide cloridrato).

Eccipienti con effetti noti

Ciascuna capsula rigida contiene circa 119 mg di lattosio.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Capsula rigida (capsula).

Anagrelide Mylan 0,5 mg capsule rigide

Una capsula di misura 4 (approssimativamente 14.3 x 5.3 mm) con un corpo e una testa di colore bianco opaco. La capsula è riempita con polvere di colore da bianco a biancastro.

Anagrelide Mylan 1 mg capsule rigide

Una capsula di misura 4 (approssimativamente 14.3 x 5.3 mm) con un corpo e testa di colore grigio. La capsula è riempita con polvere di colore da bianco a biancastro.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Anagrelide è indicato per la riduzione della conta piastrinica elevata nei pazienti con trombocitemia essenziale (TE) a rischio, i quali mostrano intolleranza nei riguardi della loro attuale terapia, oppure la cui conta piastrinica elevata non possa essere ridotta a un livello accettabile con l'attuale terapia.

Paziente a rischio

Per paziente con TE a rischio si intende un paziente che presenti una o più delle caratteristiche riportate di seguito:

- Età >60 anni, oppure
- Conta piastrinica > 1 000 × 10⁹/l, oppure
- Storia di eventi tromboemorragici.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento con anagrelide deve essere istituito da un medico esperto nel controllo della TE.

Posologia

La dose iniziale di anagrelide raccomandata è di 1 mg/die, da somministrare per via orale in due dosi separate (0,5 mg/dose).

Mantenere costante la dose iniziale per almeno una settimana. Dopo una settimana è possibile titolare la dose, caso per caso, per pervenire alla dose minima efficace per ridurre e/o mantenere la conta piastrinica al di sotto di $600 \times 10^9/l$, e se possibile a un livello fra $150 \times 10^9/l$ e $400 \times 10^9/l$. Non aumentare la dose di oltre 0,5 mg/die nell'arco della stessa settimana; la dose singola massima consigliata non deve superare 2,5 mg (vedere paragrafo 4.9). Durante lo sviluppo clinico si sono utilizzate dosi pari a 10 mg/die.

Controllare regolarmente gli effetti del trattamento con anagrelide (vedere paragrafo 4.4). Se la dose iniziale è > 1 mg/die, procedere a conteggi delle piastrine ogni due giorni nella prima settimana di trattamento, e almeno una volta alla settimana in seguito, fino a giungere a una dose stabile di mantenimento. Tipicamente si osserverà un calo della conta piastrinica entro 14-21 giorni dall'avvio del trattamento e nella maggior parte dei pazienti sarà possibile osservare una risposta terapeutica adeguata e stabile con l'assunzione di 1 – 3 mg/die (per maggiori dettagli circa gli effetti clinici, vedere paragrafo 5.1).

Popolazioni speciali

Anziani

Le differenze di farmacocinetica osservate tra pazienti anziani e pazienti giovani con TE (vedere paragrafo 5.2) non giustificano l'uso di un diverso regime di trattamento iniziale o di una diversa fase di titolazione della dose per raggiungere un regime di anagrelide ottimizzato per il singolo paziente.

Nella fase di sviluppo clinico, circa il 50% dei pazienti trattati con anagrelide era di età superiore a 60 anni e non è stato necessario modificare specificatamente la dose in base all'età in questi pazienti. Tuttavia, come previsto i pazienti in questa fascia di età presentavano un'incidenza doppia di reazioni avverse serie (principalmente di natura cardiaca).

Compromissione renale

I dati farmacocinetici per questa popolazione di pazienti sono limitati. Prima di avviare il trattamento occorre valutare i rischi potenziali e i possibili benefici della terapia con anagrelide nei pazienti con funzione renale compromessa (vedere paragrafo 4.3).

Compromissione epatica

I dati farmacocinetici per questa popolazione di pazienti sono limitati. Tuttavia, il metabolismo epatico rappresenta la principale via di eliminazione per anagrelide, pertanto è prevedibile che la funzione epatica possa influenzare questo processo. Si consiglia pertanto di non trattare con anagrelide pazienti con compromissione epatica moderata o severa. Prima di avviare il trattamento occorre valutare il potenziale rischio e i possibili benefici della terapia con anagrelide nei pazienti con funzione epatica lievemente compromessa (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di anagrelide nei bambini non sono state stabilite. L'esperienza sull'uso di anagrelide nei bambini e negli adolescenti è molto limitata; in questo gruppo di pazienti anagrelide deve essere usato con cautela. In assenza di linee guida pediatriche specifiche, i criteri diagnostici dell'OMS per la diagnosi di trombocitemia essenziale (TE) negli adulti sono considerati pertinenti per la popolazione pediatrica. Le linee guida diagnostiche per la TE devono essere seguite accuratamente e la diagnosi deve essere rivalutata periodicamente in caso di incertezza, cercando di distinguerla dalla

trombocitosi ereditaria o secondaria, eventualmente tramite un'analisi genetica e una biopsia del midollo osseo.

Tipicamente, la possibilità di una terapia citoriduttiva è considerata nei pazienti pediatrici ad alto rischio.

Il trattamento con anagrelide deve essere iniziato solo quando il paziente mostra segni di progressione della malattia o in caso di trombosi. Una volta iniziata la terapia, i benefici e i rischi del trattamento con anagrelide devono essere monitorati regolarmente e deve essere valutata periodicamente la necessità di proseguire il trattamento in corso.

I livelli piastrinici target vengono stabiliti dal medico su base individuale per il singolo paziente.

Nei pazienti pediatrici che non evidenziano una risposta soddisfacente al trattamento dopo circa 3 mesi si deve considerare la possibilità di interrompere il trattamento (vedere paragrafo 4.4).

I dati al momento disponibili sono riportati nei paragrafi 4.4, 4.8, 5.1 e 5.2, ma non può essere fatta alcuna raccomandazione riguardante la posologia.

Modo di somministrazione

Anagrelide Mylan è per uso orale. Le capsule devono essere deglutite intere. Il contenuto delle capsule non deve essere frantumato o diluito in un liquido.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti, elencati al paragrafo 6.1.

Pazienti con compromissione epatica moderata o severa.

Pazienti con compromissione renale moderata o severa (clearance della creatinina < 50 ml/min).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Compromissione epatica

Prima di avviare il trattamento occorre valutare il potenziale rischio e i possibili benefici della terapia con anagrelide nei pazienti con funzionalità epatica lievemente compromessa. Il trattamento non è raccomandato in pazienti con transaminasi elevate (> 5 volte il limite superiore della norma) (vedere paragrafi 4.2 e 4.3).

Compromissione renale

Prima di avviare il trattamento occorre valutare il potenziale rischio e i possibili benefici della terapia con anagrelide nei pazienti con funzionalità renale compromessa (vedere paragrafi 4.2 e 4.3).

Rischio trombotico

L'interruzione improvvisa del trattamento deve essere evitata a causa del rischio di un improvviso aumento della conta piastrinica, che potrebbe comportare complicanze trombotiche potenzialmente fatali, come l'infarto cerebrale. I pazienti devono essere istruiti su come riconoscere i primi segni e sintomi indicativi di complicanze trombotiche, come un infarto cerebrale, e sulla necessità di rivolgersi al medico se si verificano sintomi.

Interruzione del trattamento

In caso di interruzione della somministrazione o sospensione del trattamento, la reazione nella conta piastrinica è variabile, ma la conta piastrinica inizierà ad aumentare entro 4 giorni dalla interruzione del trattamento con anagrelide e tornerà ai livelli pre-trattamento entro 10 – 14 giorni, con possibile

rialzo al di sopra dei valori al basale. Pertanto, le piastri devono essere monitorate frequentemente (vedere paragrafo 4.2).

Monitoraggio

La terapia richiede un'attenta supervisione clinica del paziente, inclusi esami con emocromo completo (emoglobina, conta leucocitaria e piastrinica), valutazione della funzionalità epatica (ALT e AST), della funzionalità renale (creatinina e azotemia) e degli elettroliti (potassio, magnesio e calcio).

Cardiovascolari

Sono stati segnalati reazioni avverse cardiovascolari gravi, inclusi casi di torsione di punta, tachicardia ventricolare, cardiomiopatia, cardiomegalia e insufficienza cardiaca congestizia (vedere paragrafo 4.8). Anagrelide deve essere usata con cautela nei pazienti con fattori di rischio noti per prolungamento dell'intervallo QT, come sindrome congenita del QT lungo, anamnesi positiva per prolungamento acquisito del QTc, assunzione di medicinali che possono prolungare l'intervallo QTc e ipokaliemia.

Occorre usare cautela anche nelle popolazioni che possono avere una concentrazione plasmatica massima (C_{max}) più elevata di anagrelide o del suo metabolita attivo, 3-idrossi anagrelide, ad es., in caso di compromissione epatica o uso di inibitori del CYP1A2 (vedere paragrafo 4.5).

È consigliabile un attento monitoraggio per rilevare un eventuale effetto sull'intervallo QTc.

Per tutti i pazienti si raccomanda un esame cardiovascolare pre-trattamento, comprendente un ECG basale ed ecocardiogramma, prima di iniziare la terapia con anagrelide. Si devono monitorare regolarmente tutti i pazienti nel corso del trattamento (ad es., con ECG o ecocardiogramma), per rilevare eventuali effetti cardiovascolari che possono richiedere ulteriori esami e indagini cardiovascolari. L'ipokaliemia o l'ipomagnesiemia devono essere corrette prima della somministrazione di anagrelide e monitorate periodicamente durante la terapia.

Anagrelide è un inibitore della fosfodiesterasi III AMP ciclico dipendente, e per via degli effetti inotropi e cronotropi positivi deve essere utilizzata con cautela nei pazienti di qualsiasi età con cardiopatia accertata o sospetta. Inoltre, reazioni avverse cardiovascolari gravi si sono verificate anche in pazienti senza sospetta cardiopatia e con esito di esami cardiovascolari, effettuati precedentemente al trattamento, nella norma.

Anagrelide deve essere utilizzata solo se i potenziali benefici della terapia superano i possibili rischi.

Ipertensione polmonare

Casi di ipertensione polmonare sono stati segnalati in pazienti trattati con anagrelide. I pazienti devono essere valutati per rilevare segni e sintomi di una malattia cardiopolmonare di base prima di iniziare e durante la terapia con anagrelide.

Popolazione pediatrica

Si dispone di dati molto limitati sull'utilizzo di anagrelide nella popolazione pediatrica, pertanto deve essere utilizzata con cautela in questo particolare gruppo di pazienti (vedere paragrafi 4.2, 4.8, 5.1 e 5.2).

Come per la popolazione adulta, prima di iniziare il trattamento e a intervalli regolari durante il trattamento devono essere eseguiti un emocromo completo e la valutazione della funzionalità cardiaca, epatica e renale. La malattia può progredire in mielofibrosi o leucemia mieloide acuta (LMA). Sebbene non si conosca il tasso di tale progressione, i bambini hanno un decorso della malattia più lungo e possono quindi avere un maggiore rischio di trasformazione maligna rispetto agli adulti. I bambini devono essere regolarmente monitorati per rilevare una progressione della malattia, secondo

la pratica clinica standard, ad esempio tramite esame obiettivo, valutazione dei marcatori di malattia e biopsia del midollo osseo.

Qualsiasi anomalia deve essere valutata sollecitamente e devono essere adottate le misure opportune, che possono comprendere una riduzione della dose, la sospensione o l'interruzione del trattamento.

Interazioni cliniche di rilievo

Anagrelide è un inibitore della fosfodiesterasi III AMP ciclico dipendente (PDE III). L'utilizzo concomitante di anagrelide e altri inibitori PDE III, ad esempio milrinone, amrinone, enoximone, olprinone e cilostazolo non è raccomandato.

L'utilizzo concomitante di anagrelide e acido acetilsalicilico è stato associato a eventi emorragici maggiori (vedere paragrafo 4.5).

Eccipienti

Anagrelide Mylan contiene lattosio. I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit totale di lattasi o da malassorbimento di glucosio-galattosio non devono assumere questo medicinale.

Anagrelide Mylan contiene meno di 1 mmol di sodio (23 mg) per capsula, cioè è praticamente “senza sodio”.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Sono stati effettuati limitati studi farmacocinetici e/o farmacodinamici sulle possibili interazioni fra anagrelide e altri medicinali.

Effetti di altri principi attivi su anagrelide

In vivo

- Studi di interazioni negli esseri umani hanno dimostrato che digossina e warfarin non influenzano le proprietà farmacocinetiche di anagrelide.

Inibitori del CYP1A2

- Anagrelide è metabolizzata principalmente dal complesso enzimatico CYP1A2. È noto che il CYP1A2 viene inibito da numerosi medicinali, tra cui anche fluvoxamina ed enoxacina, e teoricamente questi medicinali possono avere effetti negativi sulla clearance di anagrelide.

Induttori del CYP1A2

- Gli induttori del CYP1A2 (come omeprazolo) possono ridurre l'esposizione ad anagrelide (vedere paragrafo 5.2). Le conseguenze sul profilo di sicurezza e di efficacia non sono state stabilite. Pertanto, si raccomanda il monitoraggio clinico e biologico nei pazienti che assumono in concomitanza induttori del CYP1A2. Se necessario, può essere effettuato un aggiustamento della dose di anagrelide.

Effetti di anagrelide su altri principi attivi

- Anagrelide dimostra una scarsa attività inibitoria nei riguardi del complesso enzimatico CYP1A2 e ciò può rappresentare un rischio teorico di interazione con altri medicinali somministrati in concomitanza che condividono il medesimo meccanismo di clearance, p.es., la teofillina.
- Anagrelide è un inibitore della PDE III. È possibile che gli effetti di medicinali con proprietà simili, ad esempio gli inotropi milrinone, enoximone, amrinone, olprinone e cilostazolo, possa venire esacerbato da anagrelide.

- Gli studi *in vivo* sulle interazioni negli esseri umani hanno dimostrato che anagrelide non influenza le proprietà farmacocinetiche di digossina e warfarin.
- Alle dosi consigliate per l'uso nel trattamento della TE, anagrelide può potenziare l'effetto di altri medicinali che inibiscono o modificano la funzione delle piastrine, ad esempio, l'acido acetilsalicilico.
- Uno studio clinico sulle interazioni, condotto in soggetti sani, ha evidenziato che la somministrazione concomitante di dosi ripetute di anagrelide 1 mg una volta al giorno e acido acetilsalicilico 75 mg una volta al giorno può potenziare gli effetti di antiaggregazione piastrinica di ciascun principio attivo, rispetto alla somministrazione di acido acetilsalicilico da solo. In alcuni pazienti con TE, trattati in concomitanza con acido acetilsalicilico e anagrelide, si sono verificate emorragie maggiori. Pertanto, prima di avviare il trattamento occorre valutare i potenziali rischi dell'uso concomitante di anagrelide e acido acetilsalicilico, in particolare nei pazienti con profilo di rischio elevato per emorragia.
- Anagrelide può causare disturbi intestinali in taluni pazienti e compromettere l'assorbimento dei contraccettivi ormonali orali.

Interazioni alimentari

- L'assunzione di alimenti ritarda l'assorbimento di anagrelide, ma non altera in modo significativo l'esposizione sistemica.
- Gli effetti del cibo sulla biodisponibilità non sono considerati clinicamente rilevanti per l'uso di anagrelide.

Popolazione pediatrica

Sono stati effettuati studi d'interazione solo negli adulti.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Donne in età fertile

Le donne in età fertile devono usare misure contraccettive efficaci durante il trattamento con anagrelide.

Gravidanza

Non si dispone di dati adeguati relativi all'uso di anagrelide in donne in gravidanza. Gli studi sugli animali hanno mostrato una tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). Il potenziale rischio per gli esseri umani è sconosciuto. Pertanto, anagrelide non è raccomandato durante la gravidanza.

Se anagrelide viene utilizzata durante la gravidanza, o se la paziente rimane incinta mentre usa il medicinale, la si deve informare del potenziale rischio per il feto.

Allattamento al seno

Non è noto se anagrelide/metaboliti siano escreti nel latte materno. Dati disponibili in animali hanno mostrato l'escrezione di anagrelide/metaboliti nel latte. Il rischio per i neonati/lattanti non può essere escluso. L'allattamento deve essere interrotto durante il trattamento con anagrelide.

Fertilità

Nell'uomo non sono disponibili dati relativi all'effetto di anagrelide sulla fertilità. Nei maschi di ratto, anagrelide non ha avuto alcun effetto sulla fertilità o sulle prestazioni riproduttive. Nelle femmine di ratto, l'uso di dosi di anagrelide superiori all'intervallo terapeutico ha provocato alterazioni dell'impianto (vedere paragrafo 5.3).

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

In fase di sviluppo clinico sono stati riferiti comunemente capogiri. Si consiglia ai pazienti di non guidare veicoli o usare macchinari mentre prendono anagrelide, se avvertono capogiri.

4.8 Effetti indesiderati

Sintesi del profilo di sicurezza

Si è esaminata la sicurezza di anagrelide in 4 studi clinici in aperto. In 3 di questi è stata valutata la sicurezza in 942 pazienti che assumevano una dose media di anagrelide pari a circa 2 mg/die. Nell'ambito di questi studi, 22 pazienti hanno ricevuto anagrelide fino a 4 anni.

Nello studio successivo, è stata valutata la sicurezza su 3 660 pazienti che ricevevano una dose media di circa 2 mg/die di anagrelide. In questo studio, 34 dei pazienti hanno ricevuto anagrelide fino a 5 anni.

Le reazioni avverse associate con anagrelide e riferite con maggiore frequenza sono state cefalea (in circa il 14% dei pazienti), palpitazioni (in circa il 9%), ritenzione di liquidi e nausea (entrambe nel 6% circa dei pazienti) e diarrea (nel 5%). Queste reazioni avverse al farmaco sono prevedibili sulla base della farmacologia di anagrelide (inibizione della PDE III). La titolazione graduale della dose può aiutare a ridurre questi effetti (vedere paragrafo 4.2).

Elenco tabulato delle reazioni avverse

Nella tabella seguente sono riportate le reazioni avverse derivate da studi clinici, studi di sicurezza post-autorizzativi e segnalazioni spontanee. Nell'ambito della classificazione per sistemi e organi, sono elencate sotto i seguenti titoli: Molto comune ($\geq 1/10$); Comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$); Non comune ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$); Raro ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$); Molto raro ($< 1/10\ 000$), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili). All'interno di ciascuna categoria di frequenza, le reazioni avverse sono presentate in ordine decrescente di gravità.

Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA	Frequenza delle reazioni avverse				
	Molto comune	Comune	Non comune	Raro	Non nota
Patologie del sistema emolinfopoietico		Anemia	Pancitopenia Trombocitopenia Emorragia Ecchimosi		
Disturbi del metabolismo e della nutrizione		Ritenzione di liquidi	Edema Calo ponderale	Aumento ponderale	
Patologie del sistema nervoso	Mal di testa	Capogiri	Depressione Amnesia Stato confusionale Insonnia Parestesia Ipoestesia Nervosismo Bocca secca	Emicrania Disartria Sonnolenza Coordinazione anormale	Infarto cerebrale*
Patologie dell'occhio				Diplopia Visione anormale	
Patologie dell'orecchio e del labirinto				Tinnito	

Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA	Frequenza delle reazioni avverse				
	<i>Molto comune</i>	<i>Comune</i>	<i>Non comune</i>	<i>Raro</i>	<i>Non nota</i>
<i>Patologie cardiache</i>		Tachicardia Palpitazioni	Tachicardia ventricolare Insufficienza cardiaca congestizia Fibrillazione atriale Tachicardia sopraventricolare Aritmia Ipertensione Sincope	Infarto miocardico Cardiomiopatia Cardiomegalia Versamento pericardico Angina pectoris Ipotensione posturale Vasodilatazione Angina di Prinzmetal	Torsione di punta
<i>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche</i>			Ipertensione polmonare Infezione polmonare Versamento della pleura Dispnea Epistassi	Infiltrati polmonari	Malattia polmonare interstiziale incluse polmonite e alveolite allergica
<i>Patologie gastrointestinali</i>		Diarrea Vomito Dolori addominali Nausea Flatulenza	Emorragia gastrointestinale Pancreatite Anoressia Dispepsia Stipsi Disturbi gastrointestinali	Colite Gastrite Sanguinamento gengivale	
<i>Patologie epatobiliari</i>			Enzimi epatici aumentati		Epatite
<i>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</i>		Eruzione cutanea	Alopecia Prurito Colorazione anormale della pelle	Cute secca	
<i>Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo</i>			Artralgia Mialgia Dolore lombare		
<i>Patologie renali e urinarie</i>			Impotenza	Insufficienza renale Nicturia	Nefrite tubulo-interstiziale
<i>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</i>		Stanchezza	Dolore toracico Febbre Brividi Malessere Debolezza	Sindrome simil-influenzale Dolore Astenia	
<i>Esami diagnostici</i>				Aumento della creatinina ematica	

* Infarto cerebrale (vedere paragrafo 4.4 Rischio trombotico)

Popolazione pediatrica

48 pazienti di età compresa tra 6 e 17 anni (19 bambini e 29 adolescenti), nel contesto di studi clinici o di un registro di patologia, hanno ricevuto anagrelide per un massimo di 6,5 anni, (vedere paragrafo 5.1).

La maggior parte delle reazioni avverse osservate rientrava tra quelle elencate nell'RCP. Tuttavia, i dati relativi alla sicurezza sono limitati e non permettono un confronto significativo tra pazienti adulti e pediatrici (vedere paragrafo 4.4).

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[Allegato V](#).

4.9 Sovradosaggio

Nella fase post-marketing sono stati segnalati casi di sovradosaggio intenzionale con anagrelide. I sintomi riferiti includono tachicardia sinusale e vomito. I sintomi si risolvevano mediante un trattamento conservativo.

Se somministrata a dosi maggiori di quelle raccomandate, anagrelide ha causato calo della pressione arteriosa, occasionalmente accompagnato da ipotensione. Una singola dose di 5 mg di anagrelide può causare un calo della pressione accompagnato solitamente da capogiri.

Non si è identificato uno specifico antidoto per anagrelide. Nell'eventualità di sovradosaggio è necessaria una rigorosa supervisione clinica del paziente, incluso il monitoraggio della conta piastrinica per la trombocitopenia. Ridurre la dose o sospendere la somministrazione, se del caso, fino al ripristino della conta piastrinica entro l'intervallo di valori normali (vedere paragrafo 4.4).

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: altri agenti antineoplastici, codice ATC: L01XX35.

Meccanismo d'azione

Non è noto il meccanismo preciso con cui anagrelide porta alla riduzione della conta piastrinica. Negli studi condotti in colture cellulari, anagrelide ha soppresso l'espressione dei fattori di trascrizione quali GATA-1 e FOG-1, necessari per la megacariocitopoiesi, provocando in definitiva una riduzione della produzione piastrinica.

Gli studi *in vitro* sulla megacariocitopoiesi umana hanno stabilito che le azioni inibitorie di anagrelide sulla piastrinogenesi nell'uomo sono mediate tramite il ritardo della maturazione dei megacariociti e inoltre tramite la loro riduzione in termini di dimensioni e ploidia. Sono emerse prove di azioni simili *in vivo*, da campioni di biopsie midollari dei pazienti trattati.

Anagrelide è un inibitore della fosfodieresterasi III c-AMP dipendente.

Efficacia e sicurezza clinica

La sicurezza e l'efficacia di anagrelide come agente in grado di ridurre la conta piastrinica sono state valutate nell'ambito di quattro studi clinici non controllati e in aperto (studi numero 700-012, 700-014, 700-999 e 13970-301), che hanno incluso oltre 4 000 pazienti con neoplasie mieloproliferative (MPN). Nei pazienti con TE la risposta completa è stata definita in termini di calo della conta piastrinica a $\leq 600 \times 10^9/l$ oppure in termini di una riduzione $\geq 50\%$ rispetto ai valori basali e del mantenimento di detta riduzione per almeno 4 settimane. Negli studi 700-012, 700-014, 700-999 e 13970-301 il tempo alla risposta completa andava da 4 a 12 settimane. Non si è dimostrato in modo convincente un beneficio clinico in termini di eventi tromboemorragici.

Effetti su frequenza cardiaca e intervallo QTc

L'effetto dei due livelli di dose di anagrelide (dosi singole da 0,5 mg e 2,5 mg) sulla frequenza cardiaca e sull'intervallo QTc è stato valutato in uno studio crossover in doppio cieco, randomizzato, controllato verso placebo e con farmaco attivo, in uomini e donne adulti sani.

Un aumento dose-dipendente della frequenza cardiaca è stato osservato durante le prime 12 ore, con un aumento massimo registrato all'incirca al momento delle concentrazioni massime. La variazione massima della frequenza cardiaca media si è verificata 2 ore dopo la somministrazione ed è stata pari a +7,8 battiti al minuto (bpm) per la dose da 0,5 mg e a +29,1 bpm per la dose da 2,5 mg.

Un aumento transitorio del QTc medio è stato osservato, per entrambe le dosi, durante i periodi di aumento della frequenza cardiaca e la variazione massima del QTcF (correzione di Fridericia) è stata pari a +5,0 ms, osservata a 2 ore per la dose da 0,5 mg, e a +10,0 ms, osservata a 1 ora per la dose da 2,5 mg.

Popolazione pediatrica

In uno studio clinico in aperto, in 8 bambini e 10 adolescenti (compresi pazienti mai sottoposti a trattamento con anagrelide o precedentemente trattati con anagrelide per un massimo di 5 anni prima dello studio), la conta piastrinica mediana si è ridotta a livelli di controllo dopo 12 settimane di trattamento. La dose giornaliera media era tendenzialmente più elevata negli adolescenti.

In uno studio da registro pediatrico, in 14 pazienti pediatriche con trombocitemia essenziale (4 bambini, 10 adolescenti) trattati con anagrelide, la conta piastrinica mediana si è ridotta rispetto alla diagnosi e si è mantenuta così per un periodo fino a 18 mesi. In studi precedenti in aperto, è stata osservata una riduzione della conta piastrinica mediana in 7 bambini e 9 adolescenti, in trattamento per un periodo compreso fra 3 mesi e 6,5 anni.

La dose giornaliera media totale di anagrelide in tutti gli studi condotti in pazienti pediatriche con trombocitemia essenziale è stata altamente variabile; tuttavia, nel complesso i dati suggeriscono che gli adolescenti possono adottare dosi iniziali e di mantenimento simili a quelle degli adulti e che una dose iniziale inferiore (0,5 mg/die) sarebbe più appropriata per i bambini al di sopra di 6 anni (vedere paragrafi 4.2, 4.4, 4.8, 5.2). In tutti i pazienti pediatriche è necessaria un'attenta titolazione della dose giornaliera specifica per il paziente.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

A seguito della somministrazione orale di anagrelide nell'uomo, si ha l'assorbimento di almeno il 70% del medicinale dal tratto gastrointestinale. Nei soggetti a digiuno, i livelli plasmatici di picco insorgono circa 1 ora dopo la somministrazione. I dati farmacocinetici relativi a soggetti sani hanno indicato che l'assunzione alimentare diminuisce la C_{max} di anagrelide del 14%, ma aumenta l'AUC del 20%. L'assunzione alimentare ha inoltre ridotto del 29% la C_{max} del metabolita attivo, 3-idrossi anagrelide, sebbene non avesse effetti sull'AUC.

Biotrasformazione

Anagrelide viene metabolizzata principalmente dal complesso enzimatico CYP1A2 per formare 3-idrossi anagrelide, che viene ulteriormente metabolizzata tramite il CYP1A2 nel metabolita inattivo, 2-ammino-5, 6-dicloro-3, 4-diidrochinazolina.

L'effetto dell'omeprazolo, un induttore del CYP1A2, sulla farmacocinetica di anagrelide è stato studiato in 20 soggetti adulti sani in seguito a dosi multiple da 40 mg somministrate una volta al giorno. I risultati hanno mostrato che, in presenza di omeprazolo, $AUC_{(0-\infty)}$, $AUC_{(0-t)}$ e C_{max} di

anagrelide sono state ridotte rispettivamente del 27%, 26% e 36%, e i valori corrispondenti per 3-idrossi anagrelide, un metabolita di anagrelide, sono stati ridotti rispettivamente del 13%, 14% e 18%.

Eliminazione

L'emivita plasmatica è breve, circa 1,3 ore, e come prevedibile dall'emivita non sussistono prove dell'accumulo di anagrelide nel plasma. Meno dell'1% viene riscontrato nelle urine come anagrelide. Il recupero medio di 2-ammino-5, 6-dicloro-3, 4-diidrochinazolina che si ritrova nelle urine è circa il 18-35% della dose somministrata.

Inoltre, questi risultati non mostrano segni di autoinduzione della clearance di anagrelide.

Linearità

Si è riscontrata proporzionalità dose-risposta nell'intervallo di dosi fra 0,5 mg e 2 mg.

Popolazione pediatrica

I dati farmacocinetici su bambini e adolescenti (di età fra 7 e 16 anni) affetti da TE esposti a digiuno indicano che i valori relativi a esposizione di anagrelide, C_{max} e AUC, normalizzati in base alla dose, tendevano a essere superiori nei bambini/adolescenti rispetto agli adulti. Vi era inoltre la tendenza ad una maggiore esposizione dose con dose normalizzata al metabolita attivo.

Anziani

I dati farmacocinetici su pazienti anziani a digiuno (di età fra 65 e 75 anni) con trombocitemia essenziale, rispetto a pazienti adulti a digiuno (di età fra 22 e 50 anni), indicano che la C_{max} e l'AUC di anagrelide erano superiori rispettivamente del 36% e 61% nei pazienti anziani, ma che la C_{max} e l'AUC del metabolita attivo, 3-idrossi anagrelide, erano inferiori rispettivamente del 42% e 37% nei pazienti anziani. È probabile che tali differenze siano state causate da un ridotto metabolismo presistemico dell'anagrelide in 3-idrossi anagrelide nei pazienti anziani.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Tossicità per somministrazioni ripetute

A seguito della somministrazione orale ripetuta di anagrelide nel cane, a dosi di 1 mg/kg/die o superiori sono state osservate emorragia subendocardica e necrosi miocardica focale nei maschi e nelle femmine, con una maggiore suscettibilità negli individui di sesso maschile. La dose senza effetti osservati (NOEL) per i cani maschi (0,3 mg/kg/die) corrisponde a 0,1, 0,1 e 1,6 volte l'AUC nell'uomo, rispettivamente per anagrelide 2 mg/die e per i metaboliti BCH24426 e RL603.

Tossicità riproduttiva

Fertilità

Nei maschi di ratto, è stato riscontrato che anagrelide, a dosi orali fino a 240 mg/kg/die (> 1 000 volte la dose di 2 mg/die, sulla base della superficie corporea), non ha alcun effetto sulla fertilità e sulle prestazioni riproduttive. Nelle femmine di ratto, a una dose di 30 mg/kg/die sono stati osservati aumento delle perdite pre- e post-impianto e riduzione del numero medio di embrioni vivi. La NOEL (10 mg/kg/die) per questo effetto è stata 143, 12 e 11 volte più elevata dell'AUC nell'uomo dopo somministrazione rispettivamente di una dose di anagrelide di 2 mg/die e dei metaboliti BCH24426 e RL603.

Studi sullo sviluppo embrionale

Dosi materne tossiche di anagrelide nel ratto e nel coniglio sono state associate a maggiore riassorbimento embrionale e a innalzata mortalità fetale.

In uno studio sullo sviluppo pre- e post-natale nelle femmine di ratto, anagrelide a dosi orali \geq 10 mg/kg ha prodotto un prolungamento non dannoso della durata della gestazione. Alla NOEL (3 mg/kg/die), le AUC per anagrelide e i metaboliti BCH24426 e RL603 sono state rispettivamente 14, 2 e 2 volte più elevate rispetto alle AUC nei soggetti umani a cui era stata somministrata una dose orale pari a 2 mg/die di anagrelide.

Anagrelide a una dose \geq 60 mg/kg ha aumentato la durata del parto per la madre e la mortalità del feto. Alla NOEL (30 mg/kg/die), le AUC per anagrelide e i metaboliti BCH24426 e RL603 sono state rispettivamente di 425, 31 e 13 volte più elevate rispetto alle AUC nei soggetti umani a cui era stata somministrata una dose orale pari a 2 mg/die di anagrelide.

Potenziale mutageno e cancerogeno

Gli studi sul potenziale genotossico di anagrelide non hanno identificato effetti mutageni o clastogenici.

In uno studio di carcinogenicità della durata di due anni condotto sul ratto sono stati rilevati reperti non-neoplastici e neoplastici, correlati o attribuiti a un effetto farmacologico eccessivo. Tra questi, l'incidenza di feocromocitoma surrenale è risultata aumentata rispetto ai controlli in tutti gli esemplari di sesso maschile a tutti i livelli di dose (\geq 3 mg/kg/die) e negli esemplari di sesso femminile trattati con una dose \geq 10 mg/kg/die. La dose più bassa nei maschi (3 mg/kg/die) corrisponde a 37 volte l'esposizione (AUC) umana dopo somministrazione di 1 mg due volte al giorno. Gli adenocarcinomi uterini registrati, di origine epigenetica, hanno potuto essere correlati a un'induzione degli enzimi della famiglia CYP1. Questo tipo di tumore è stato rilevato in esemplari di sesso femminile trattati con la dose di 30 mg/kg/die, che corrisponde a 572 volte l'esposizione (AUC) umana dopo somministrazione di 1 mg due volte al giorno.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Contenuto delle capsule

Lattosio
Lattosio monoidrato
Croscarmellosa sodica
Povidone (K29/32)
Cellulosa microcristallina
Magnesio stearato

Involucro delle capsule

Anagrelide Mylan 0,5 mg capsule rigide
Gelatina
Diossido di titanio (E171)

Anagrelide Mylan 1 mg capsule rigide
Gelatina
Titanio diossido (E171)
Ferro ossido nero (E172)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Anagrelide 0,5 mg capsule rigide

Conservare nel blister originale per proteggere il medicinale dall'umidità e dalla luce. Questo medicinale non richiede alcuna temperatura particolare di conservazione.

Anagrelide 1 mg capsule rigide

Conservare nel blister originale per proteggere il medicinale dall'umidità. Questo medicinale non richiede alcuna temperatura particolare di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Flacone in polietilene ad alta densità (HDPE) da 30 ml o 75 ml con chiusura in polipropilene (PP) a prova di bambino e sigillo antimanomissione in evidenza, contenente un essiccante.

Contenuto delle confezioni: 100 capsule rigide.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Nessuna istruzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Mylan Pharmaceuticals Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart, Dublin 15
DUBLIN
Irlanda

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/17/1256/001
EU/1/17/1256/002

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 15 Febbraio 2018
Data del rinnovo più recente:

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali: <http://www.ema.europa.eu>.

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo del(dei) produttore(i) responsabile(i) del rilascio dei lotti

Synthon Hispania S.L.
C/ Castello, n°1, Pol. Las Salinas
Sant Boi de Llobregat
Barcelona, 08830
Spagna

Synthon BV
Microweg 22
6545 CM Nijmegen
Paesi Bassi

Il foglio illustrativo del medicinale stampato deve riportare il nome e l'indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti in questione.

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere allegato I: riassunto delle caratteristiche del prodotto, paragrafo 4.2).

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

• Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 quater, paragrafo 7 della Direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

• Piano di gestione del rischio (RMP)

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea dei medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).