FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Anagrelida Teva-ratiopharm 0,5 mg cápsulas duras EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada cápsula dura contiene 0,5 mg de anagrelida (como hidrocloruro de anagrelida monohidrato).

Excipiente con efecto conocido
Cada cápsula dura contiene lactosa monohidrato (28,0 mg) y lactosa (32,9 mg).

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Cápsula dura

Cápsulas duras opacas de color blanco con una longitud aproximada de 14,3 mm.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Anagrelida Teva-ratiopharm está indicada para la reducción del recuento elevado de plaquetas en pacientes de riesgo con trombocitemia esencial (TE) que no toleran el tratamiento que están siguiendo o cuyo recuento de plaquetas no disminuye hasta un nivel aceptable con dicho tratamiento.

Paciente de riesgo
Un paciente de riesgo con trombocitemia esencial se define por una o más de las siguientes características:
- >60 años de edad o
- Recuento de plaquetas >1000 x 10^9/l o
- Antecedentes de acontecimientos trombohemorrágicos

4.2. Posología y forma de administración

El tratamiento con Anagrelida Teva-ratiopharm debe ser iniciado por un médico con experiencia en el control de la trombocitemia esencial.

Posología
La dosis inicial recomendada de anagrelida es de 1 mg/día administrada por vía oral dividida en dos tomas (0,5 mg/toma).

La dosis inicial se debe mantener durante un mínimo de una semana. Tras una semana, la dosis se puede ajustar de forma individual hasta obtener la dosis eficaz mínima para reducir y/o mantener un recuento de plaquetas inferior a 600 x 10^9/l, el nivel ideal es entre 150 x 10^9/l y 400 x 10^9/l. El aumento de la dosis no puede superar los 0,5 mg/día en una sola semana y la dosis única máxima recomendada no puede superar los 2,5 mg (ver sección 4.9). Durante el desarrollo clínico se utilizaron dosis de 10 mg/día.

Los efectos del tratamiento con anagrelida se deben controlar de forma periódica (ver sección 4.4). Si la dosis inicial es >1 mg/día, el recuento de plaquetas se debe realizar cada dos días durante la primera semana de tratamiento y después una vez a la semana, como mínimo, hasta alcanzar una dosis de mantenimiento estable. Por regla general, se observará un descenso en el recuento de plaquetas en un periodo de 14 a 21 días a partir del inicio del tratamiento y en la mayoría de los pacientes se observará una

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

respuesta terapéutica mantenida adecuada con una dosis de 1 a 3 mg/día (para más información sobre los efectos clínicos, ver sección 5.1).

Pacientes de edad avanzada
Las diferencias farmacocinéticas observadas entre los pacientes de edad avanzada y los pacientes jóvenes con trombocitemia esencial (ver sección 5.2) no justifican el uso de una posología inicial ni una fase de ajuste de dosis diferente para alcanzar una pauta posológica óptima con anagrelida para cada paciente individual.

Durante el desarrollo clínico, aproximadamente el 50 % de los pacientes tratados con anagrelida tenían más de 60 años y no fue necesaria una modificación de la dosis debida a la edad. Sin embargo, como se esperaba, los pacientes en este grupo de edad presentaron una incidencia dos veces mayor de acontecimientos adversos graves (principalmente cardiacos).

Insuficiencia renal
Los datos farmacocinéticos en esta población de pacientes son limitados. Se deben valorar los riesgos y los beneficios potenciales del tratamiento con anagrelida en un paciente con insuficiencia renal antesde iniciar el tratamiento (ver sección 4.3).

Insuficiencia hepática
Los datos farmacocinéticos en esta población de pacientes son limitados. No obstante, el metabolismo hepático es la principal vía de aclaramiento de anagrelida y se prevé, por tanto, que la función hepática influya en este proceso. Por lo tanto, se recomienda que los pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave no sean tratados con anagrelida. Se deben valorar los riesgos y beneficios potenciales del tratamiento con anagrelida en un paciente con insuficiencia hepática leve antes de iniciar el tratamiento (ver secciones 4.3 y 4.4).

Población pediátrica
No se ha establecido la seguridad y eficacia de anagrelida en niños. La experiencia en niños y adolescentes es muy limitada; anagrelida debe utilizarse con precaución en este grupo de pacientes. En ausencia de unas directrices pediátricas específicas, los criterios diagnósticos de la OMS para el diagnóstico de la trombocitemia esencial en adultos se consideran relevantes para la población pediátrica. Deben seguirse detenidamente las directrices diagnósticas para la trombocitemia esencial y volver a valorar periódicamente el diagnóstico en caso de duda, haciendo todos los esfuerzos para distinguirla de la trombocitosis hereditaria o secundaria, lo que puede incluir un análisis genético y una biopsia de médula ósea.

Normalmente, se contempla el tratamiento citorreductor en los pacientes pediátricos de alto riesgo.

El tratamiento con anagrelida únicamente debe iniciarse cuando el paciente muestre signos de progresión de la enfermedad o presente trombosis. Si se inicia el tratamiento, se deben supervisar con frecuencia los beneficios y los riesgos del tratamiento con anagrelida y se debe evaluar periódicamente la necesidad de seguir con el tratamiento.

El médico responsable decide cuáles son los valores ideales de plaquetas en función de cada paciente concreto.

Se considerará la suspensión del tratamiento en los pacientes pediátricos que no respondan satisfactoriamente al tratamiento después de aproximadamente 3 meses (ver sección 4.4).

Los datos actualmente disponibles están descritos en las secciones 4.4, 4.8, 5.1 y 5.2; sin embargo, no se puede hacer una recomendación posológica.

Forma de administración
Vía oral. Las cápsulas se deben tragar enteras. No triturar ni diluir el contenido en líquido.

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

4.3. Contraindicaciones

Hipersensibilidad a anagrelida o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
Pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave.
Pacientes con insuficiencia renal moderada o grave (aclaramiento de creatinina <50 ml/min).

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Insuficiencia hepática
Se deben valorar los riesgos y beneficios potenciales del tratamiento con anagrelida en un paciente con insuficiencia hepática leve antes de iniciar el tratamiento. No se recomienda el uso del medicamento en pacientes con transaminasas altas (> 5 veces el límite superior del nivel normal) (ver secciones 4.2 y 4.3).

Insuficiencia renal
Se deben valorar los riesgos y beneficios potenciales del tratamiento con anagrelida en un paciente con insuficiencia renal antes de iniciar el tratamiento (ver secciones 4.2 y 4.3).

Riesgo trombótico
Se debe evitar la interrupción brusca del tratamiento debido al riesgo de un aumento repentino del recuento de plaquetas, que puede provocar complicaciones trombóticas potencialmente mortales, como infarto cerebral. Se debe informar a los pacientes sobre cómo reconocer los primeros signos y síntomas que sugieran complicaciones trombóticas, como un infarto cerebral, y en caso de presentarse buscar asistencia médica.

Interrupción del tratamiento
En caso de interrupción de la administración o de retirada del tratamiento, la recuperación del recuento de plaquetas por efecto rebote es variable, pero este aumentará en el plazo de 4 días tras interrumpir el tratamiento con anagrelida y volverá a los niveles previos al tratamiento tras un periodo de 10 a 14 días, posiblemente con un repunte por encima de los valores basales. Por lo tanto, las plaquetas se deben controlar con frecuencia (ver sección 4.2).

Monitorización
El tratamiento requiere una supervisión clínica exhaustiva del paciente, la cual incluye un hemograma completo (hemoglobina y recuentos de leucocitos y plaquetas), valoración de la función hepática (ALT y AST), función renal (creatinina sérica y urea) y electrolitos (potasio, magnesio y calcio).

Cardiovascular
Se han notificado casos de acontecimientos cardiovasculares adversos graves que incluyen casos de *torsade de pointes*, taquicardia ventricular, cardiomiopatía, cardiomegalia e insuficiencia cardiaca congestiva (ver sección 4.8).

Se debe tener precaución cuando se utilice anagrelida en pacientes con factores de riesgo conocidos de prolongación del intervalo QT, tales como el síndrome de QT largo congénito, antecedentes conocidos de prolongación del intervalo QTc adquirida, medicamentos que pueden prolongar el intervalo QTc e hipopotasemia.

También se debe tener cuidado en poblaciones que puedan tener una concentración plasmática máxima ($C_{máx}$) mayor de anagrelida o de su metabolito activo, 3-hidroxi-anagrelida, p. ej.: insuficiencia hepática o uso con inhibidores de CYP1A2 (ver sección 4.5).

Se aconseja vigilar estrechamente cualquier efecto en el intervalo QTc.

Se recomienda realizar una exploración cardiovascular previa al tratamiento que incluya un ECG y una ecocardiografía basales en todos los pacientes antes de iniciar el tratamiento con anagrelida. Se debe vigilar periódicamente a todos los pacientes durante el tratamiento (p. ej., ECG o ecocardiografía) para determinar

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

si hay pruebas de efectos cardiovasculares que puedan requerir una exploración e investigación cardiovasculares adicionales. Se deben corregir la hipopotasemia o la hipomagnesemia antes de administrar anagrelida y se deben controlar periódicamente durante el tratamiento.

Anagrelida es un inhibidor de la fosfodiesterasa III dependiente de AMP cíclico y debido a sus efectos inótropos y cronótropos positivos, anagrelida se debe usar con precaución en pacientes de cualquier edad con alguna afección cardiaca manifiesta o sospechada. Además, también han ocurrido acontecimientos adversos cardiovasculares graves en pacientes sin sospecha de enfermedad cardiaca y con pruebas cardiovasculares pretratamiento normales.

Anagrelida se debe usar solo si los beneficios potenciales del tratamiento son mayores que los riesgos potenciales.

Hipertensión pulmonar
Se han notificado casos de hipertensión pulmonar en pacientes tratados con anagrelida. Se debe evaluar a los pacientes para detectar signos y síntomas de enfermedad cardiopulmonar subyacente antes de iniciar el tratamiento con anagrelida y durante el mismo.

Población pediátrica
El volumen de datos disponibles sobre el uso de anagrelida en esta población es muy limitado, y anagrelida debe utilizarse con precaución en este grupo de pacientes (ver secciones 4.2, 4.8, 5.1 y 5.2).

Al igual que en la población adulta, se debe realizar un hemograma completo y una evaluación de la función cardiaca, hepática y renal antes de iniciar el tratamiento y periódicamente durante el mismo. La enfermedad puede progresar a mielofibrosis o a leucemia mieloide aguda (LMA). Aunque se desconoce la tasa de dicha progresión, el curso de la enfermedad es más largo en los niños y pueden, por tanto, correr mayor riesgo de que se transforme en enfermedad maligna, en comparación con los adultos. Se debe vigilar periódicamente a los niños por si presentan progresión de la enfermedad de acuerdo con las prácticas clínicas habituales, tales como una exploración física, una evaluación de los marcadores de enfermedad relevantes y una biopsia de médula ósea.

Se debe evaluar inmediatamente cualquier anomalía y se deben tomar las medidas oportunas, que también pueden incluir la reducción, interrupción o suspensión de la dosis.

Interacciones clínicamente relevantes
Anagrelida es un inhibidor de la fosfodiesterasa III (PDE III) dependiente de AMP (monofosfato de adenosina) cíclico. No se recomienda el uso concomitante de anagrelida con otros inhibidores de la PDE III como milrinona, amrinona, enoximona, olprinona y cilostazol.

El uso concomitante de anagrelida y ácido acetilsalicílico se ha asociado a acontecimientos hemorrágicos mayores (ver sección 4.5).

Advertencias sobre excipientes

Lactosa
Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, deficiencia total de lactasa o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

Sodio
Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por cápsula dura; esto es, esencialmente "exento de sodio".

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Se ha realizado un número limitado de estudios farmacocinéticos y/o farmacodinámicos para investigar las posibles interacciones entre anagrelida y otros medicamentos.

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

Efectos de otros principios activos sobre anagrelida

- Los estudios de interacción *in vivo* realizados con seres humanos han demostrado que la digoxina y la warfarina no afectan a las propiedades farmacocinéticas de anagrelida.

Inhibidores de CYP1A2

- Anagrelida se metaboliza principalmente por la enzima CYP1A2. Se sabe que la enzima CYP1A2 se inhibe con varios medicamentos como fluvoxamina y enoxacina y que dichos medicamentos pueden, en teoría, influir negativamente en el aclaramiento de anagrelida.

Inductores de CYP1A2

- Los inductores de CYP1A2 (como omeprazol) podrían disminuir la exposición de anagrelida (ver sección 5.2). No se han determinado las consecuencias en el perfil de seguridad y de eficacia de anagrelida. Por lo tanto, se recomienda un control clínico y biológico en los pacientes que tomen de forma concomitante inductores de CYP1A2. En caso necesario, se podría realizar un ajuste de la dosis de anagrelida.

Efectos de anagrelida sobre otros principios activos

- Anagrelida presenta una ligera actividad inhibidora con respecto a la enzima CYP1A2, lo que puede representar un potencial teórico de interacción con otros medicamentos administrados conjuntamente que compartan el mismo mecanismo de aclaramiento (por ejemplo, teofilina).
- Anagrelida es un inhibidor de la PDE III. Los efectos de los medicamentos con propiedades similares, como es el caso de los inótropos milrinona, enoximona, amrinona, olprinona y cilostazol, se pueden agravar con el uso de anagrelida.
- Los estudios de interacción *in vivo* realizados con seres humanos han demostrado que anagrelida no afecta a las propiedades farmacocinéticas de la digoxina o warfarina.
- A las dosis recomendadas para el tratamiento de la trombocitemia esencial, anagrelida puede potenciar los efectos de otros medicamentos que inhiben o modifican la función plaquetaria (por ejemplo, el ácido acetilsalicílico).
- Un ensayo clínico de interacción realizado en sujetos sanos demostró que la coadministración de dosis repetidas de 1 mg de anagrelida y 75 mg de ácido acetilsalicílico una vez al día puede potenciar los efectos de antiagregación plaquetaria de cada principio activo en comparación con la administración de ácido acetilsalicílico en monoterapia. En algunos pacientes con TE tratados concomitantemente con ácido acetilsalicílico y anagrelida se produjeron hemorragias mayores. Por lo tanto, antes de iniciar el tratamiento se deben evaluar los posibles riesgos del uso concomitante de anagrelida con ácido acetilsalicílico, particularmente en pacientes con un perfil de riesgo de hemorragia alto.
- Anagrelida puede provocar trastornos intestinales en algunos pacientes e impedir la absorción de los anticonceptivos hormonales orales.

Interacciones con los alimentos

- Los alimentos retrasan la absorción de anagrelida, pero no alteran significativamente la exposición sistémica a la misma.
- Los efectos de los alimentos en la biodisponibilidad no se consideran clínicamente relevantes para el uso de anagrelida.

Población pediátrica

Los estudios de interacciones se han realizado sólo en adultos.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil

Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento con anagrelida.

Embarazo

No hay datos adecuados relativos al uso de anagrelida en mujeres embarazadas. Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3). Se desconoce el riesgo potencial en seres humanos. Por lo tanto, no se recomienda utilizar anagrelida durante el embarazo.

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

En caso de utilizar anagrelida durante el embarazo o si la paciente se queda embarazada mientras está utilizando el medicamento, se le debe informar sobre los posibles riesgos para el feto.

Lactancia
Se desconoce si anagrelida/metabolitos se excreta en la leche materna. Los datos disponibles en animales muestran que anagrelida/metabolitos se excretan en la leche. No se puede excluir el riesgo en recién nacidos/niños. Debe interrumpirse la lactancia durante el tratamiento con anagrelida.

Fertilidad
No se dispone de datos en humanos sobre el efecto de anagrelida en la fertilidad. En ratas macho, no hubo ningún efecto en la fertilidad ni en la función reproductora con anagrelida. En ratas hembra, con dosis que superaban el intervalo terapéutico, anagrelida afectó a la implantación (ver sección 5.3).

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Durante el desarrollo clínico, se han descrito con frecuencia casos de mareo. Se recomienda a los pacientes no conducir ni utilizar máquinas mientras estén tomando anagrelida si experimentan mareos.

4.8. Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad
La seguridad de anagrelida se ha analizado en 4 estudios clínicos abiertos. En 3 de estos estudios, se analizó la seguridad en 942 pacientes que recibieron anagrelida a una dosis media de aproximadamente 2 mg/día. En estos estudios, 22 pacientes recibieron anagrelida durante un periodo máximo de 4 años.

En el estudio posterior, se analizó la seguridad en 3660 pacientes que recibieron anagrelida a una dosis media de aproximadamente 2 mg/día. En este estudio, 34 pacientes recibieron anagrelida durante un periodo máximo de 5 años.

Las reacciones adversas asociadas a anagrelida descritas con más frecuencia fueron dolor de cabeza en aproximadamente un 14 %, palpitaciones en aproximadamente un 9 %, retención de líquidos y náuseas en aproximadamente un 6 % y diarrea en un 5 % de los casos. Estas reacciones farmacológicas adversas son previsibles teniendo en cuenta la farmacología de anagrelida (inhibición de la PDE III). El ajuste gradual de la dosis puede ayudar a reducir estas reacciones (ver sección 4.2).

Tabla de reacciones adversas
En la siguiente tabla se presentan las reacciones adversas que han ocurrido en los estudios clínicos, los estudios de seguridad poscomercialización y las notificaciones espontáneas. Dentro de la clasificación de órganos del sistema, se enumeran conforme a la siguiente convención sobre frecuencia: Muy frecuentes (≥1/10); Frecuentes (≥1/100 a <1/10); Poco frecuentes (≥1/1.000 a <1/100); Raras (≥1/10.000 a <1/1.000); Muy raras (<1/10.000), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad dentro de cada frecuencia.

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Frecuencia de reacciones adversas				
	Muy frecuentes	*Frecuentes*	*Poco frecuentes*	*Raras*	*Frecuencia no conocida*
Trastornos de la sangre y del sistema linfático		Anemia	Pancitopenia Trombocitopenia Hemorragia Equimosis		
Trastornos del metabolismo y		Retención de líquidos	Edema Pérdida de peso	Aumento de peso	

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Frecuencia de reacciones adversas				
	Muy frecuentes	*Frecuentes*	*Poco frecuentes*	*Raras*	*Frecuencia no conocida*
de la nutrición					
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea	Mareo	Depresión Amnesia Confusión Insomnio Parestesia Hipoestesia Nerviosismo Sequedad de boca	Migraña Disartria Somnolencia Descoordinación	Infarto cerebral*
Trastornos oculares				Diplopía Visión anormal	
Trastornos del oído y del laberinto				Acúfenos	
Trastornos cardiacos		Taquicardia Palpitaciones	Taquicardia ventricular Insuficiencia cardiaca congestiva Fibrilación auricular Taquicardia supraventricular Arritmia Hipertensión Síncope	Infarto de miocardio Cardiomiopatía Cardiomegalia Efusión pericárdica Angina de pecho Hipotensión ortostática Vasodilatación Angina de Prinzmetal	Torsade de pointes
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos			Hipertensión pulmonar Neumonía Efusión pleural Disnea Epistaxis	Infiltraciones pulmonares	Enfermedad pulmonar intersticial que incluye neumonitis y alveolitis alérgica
Trastornos gastrointestinales		Diarrea Vómitos Dolor abdominal Náuseas Flatulencia	Hemorragia gastrointestinal Pancreatitis Anorexia Dispepsia Estreñimiento Trastornos gastrointestinales	Colitis Gastritis Hemorragia gingival	
Trastornos hepatobiliares			Aumento de las enzimas hepáticas		Hepatitis
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Erupción	Alopecia Prurito Coloración anormal de la piel	Sequedad de la piel	
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido			Artralgia Mialgia Dolor de espalda		

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Frecuencia de reacciones adversas				
	Muy frecuentes	*Frecuentes*	*Poco frecuentes*	*Raras*	*Frecuencia no conocida*
conjuntivo					
Trastornos renales y urinarios			Impotencia	Insuficiencia renal Nicturia	Nefritis túbulointersticial
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		Fatiga	Dolor torácico Fiebre Escalofríos Malestar Debilidad	Síndrome seudogripal Dolor Astenia	
Exploraciones complementarias				Aumento de la creatinina sanguínea	

*Infarto cerebral (ver sección 4.4 Riesgo trombótico)

Población pediátrica
48 pacientes con edades comprendidas entre los 6 y los 17 años (19 niños y 29 adolescentes) han recibido anagrelida durante un periodo máximo de 6,5 años en estudios clínicos o como parte de un registro de enfermedades (ver sección 5.1).
La mayoría de los acontecimientos adversos observados se encontraban entre los mencionados en la ficha técnica. Sin embargo, los datos de seguridad son limitados y no permiten realizar una comparación significativa entre los pacientes adultos y pediátricos (ver sección 4.4).

Notificación de sospechas de reacciones adversas
Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: https://www.notificaram.es.

4.9. Sobredosis

Se han notificado casos tras la comercialización de sobredosis intencionada con anagrelida. Los síntomas notificados incluyen taquicardia sinusal y vómitos. Los síntomas remitieron con el tratamiento convencional.

Se ha demostrado que el uso de anagrelida a dosis superiores a las recomendadas tiene como resultado una disminución de la tensión arterial y casos ocasionales de hipotensión. Una dosis única de 5 mg de anagrelida puede provocar una disminución de la tensión arterial acompañada por lo general de mareo.

No se ha identificado ningún antídoto específico para anagrelida. En caso de sobredosis, se requiere una supervisión clínica exhaustiva del paciente; esto incluye el control del recuento de plaquetas para detectar trombocitopenia. Se debe reducir la dosis o interrumpir la administración, según sea necesario, hasta que el recuento de plaquetas vuelva a estar dentro del intervalo normal (ver sección 4.4).

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Otros agentes antineoplásicos, código ATC: L01XX35.

Mecanismo de acción

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

El mecanismo de acción exacto por el que anagrelida reduce el recuento de plaquetas en la sangre no se conoce. En estudios de cultivos celulares, anagrelida suprimió la expresión de los factores de transcripción, entre ellos GATA-1 y FOG-1, necesarios para la megacariocitopoyesis, dando lugar en última instancia a una reducción en la producción de plaquetas.

Los estudios *in vitro* sobre la megacariocitopoyesis humana han determinado que la acción inhibidora de anagrelida en la formación de plaquetas en el hombre está mediada por el retraso en la maduración de los megacariocitos y la reducción de su tamaño y ploidía. En las muestras de biopsia de médula ósea de los pacientes tratados, se observaron indicios de acciones similares *in vivo*.

Anagrelida es un inhibidor de la fosfodiesterasa III dependiente de AMP cíclico.

Eficacia clínica y seguridad

Se han analizado la seguridad y eficacia de anagrelida como agente reductor de plaquetas en cuatro ensayos clínicos abiertos no controlados (números de estudio 700-012, 700-014, 700-999 y 13970-301) en los que participaron más de 4000 pacientes con neoplasias mieloproliferativas (NMP). En los pacientes con trombocitemia esencial, la respuesta completa se definió como una reducción del recuento de plaquetas hasta $\leq 600 \times 10^9$/l o ≥ 50 % del valor basal y un mantenimiento de dicha reducción durante un mínimo de 4 semanas. En los estudios 700-012, 700-014, 700-999 y el estudio 13970-301, el tiempo hasta la respuesta completa fue de 4 a 12 semanas. No se ha demostrado de forma convincente beneficio clínico en términos de episodios trombohemorrágicos.

Efectos en la frecuencia cardiaca y en el intervalo QTc

Se evaluó el efecto de dos niveles de dosis de anagrelida (dosis únicas de 0,5 mg y 2,5 mg) en la frecuencia cardiaca y en el intervalo QTc en un estudio doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo y con comparador activo, y cruzado en hombres y mujeres adultos sanos.

Se observó un aumento relacionado con la dosis en la frecuencia cardiaca durante las primeras 12 horas, ocurriendo el aumento máximo aproximadamente en el momento de alcanzarse las concentraciones máximas. El cambio máximo en la frecuencia cardiaca media se produjo 2 horas después de la administración y fue de +7,8 latidos por minuto (lpm) con la dosis de 0,5 mg y de +29,1 lpm con la dosis de 2,5 mg.

Se observó un aumento transitorio en el intervalo QTc medio con ambas dosis durante los periodos de aumento de la frecuencia cardiaca y el cambio máximo en el intervalo QTcF (corrección de Fridericia) medio fue de +5,0 ms a las 2 horas con la dosis de 0,5 mg y de +10,0 ms una hora después con la dosis de 2,5 mg.

Población pediátrica

En un estudio clínico abierto realizado en 8 niños y 10 adolescentes (entre ellos algunos pacientes que no habían recibido tratamiento previo con anagrelida y otros que habían recibido tratamiento previo con anagrelida durante un periodo máximo de 5 años antes del estudio), la mediana del recuento de plaquetas se redujo hasta niveles controlados después de 12 semanas de tratamiento. La dosis diaria media tendió a ser más alta en los adolescentes.

En un estudio de registro pediátrico, la mediana del recuento de plaquetas se redujo a partir del diagnóstico y se mantuvo durante un periodo máximo de 18 meses en 14 pacientes pediátricos con trombocitemia esencial (4 niños, 10 adolescentes) con el tratamiento con anagrelida. En estudios abiertos anteriores, se observó una reducción de la mediana del recuento de plaquetas en 7 niños y 9 adolescentes que habían recibido tratamiento durante un periodo de 3 meses a 6,5 años.

La dosis total diaria media de anagrelida en todos los estudios con pacientes pediátricos con trombocitemia esencial fue muy variable, aunque en general los datos indican que los adolescentes podrían recibir dosis iniciales y de mantenimiento similares a las de los adultos y que en el caso de los niños mayores de 6 años sería más adecuado utilizar una dosis inicial más baja de 0,5 mg/día (ver secciones 4.2, 4.4, 4.8 y 5.2). Es

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

necesario realizar un ajuste cuidadoso de la dosis en todos los pacientes pediátricos hasta alcanzar la dosis diaria específica del paciente.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Absorción
Tras la administración oral de anagrelida en el hombre, al menos un 70 % se absorbe desde el tracto gastrointestinal. En el caso de los sujetos en ayunas, los niveles plasmáticos máximos se observan aproximadamente 1 hora después de la administración. Los datos farmacocinéticos de sujetos sanos determinaron que, con la comida, la $C_{máx}$ de anagrelida se reduce un 14 %, pero el AUC aumenta un 20 %. La comida también redujo la $C_{máx}$ del metabolito activo, 3-hidroxi-anagrelida, en un 29 %, aunque no tuvo ningún efecto en el AUC.

Biotransformación
Anagrelida se metaboliza principalmente por la enzima CYP1A2 para formar 3-hidroxi-anagrelida, que a su vez se metaboliza por la enzima CYP1A2 en su metabolito inactivo, 2-amino-5, 6-dicloro-3, 4-dihidroquinazolina.

El efecto de omeprazol, un inductor de CYP1A2, sobre la farmacocinética de anagrelida se investigó en 20 sujetos adultos sanos que recibieron varias dosis de 40 mg una vez al día. Los resultados mostraron que, en presencia de omeprazol, $AUC_{(0-\infty)}$, $AUC_{(0-t)}$ y $C_{máx}$ de anagrelida se redujeron en 27 %, 26 % y 36 %, respectivamente; y los valores correspondientes de 3-hidroxi anagrelida, un metabolito de anagrelida, se redujeron en 13 %, 14 % y 18 %, respectivamente.

Eliminación
La semivida plasmática de anagrelida es corta, 1,3 horas aproximadamente, y tal y como se había previsto en relación con la semivida, no existen datos de la acumulación de anagrelida en el plasma. Menos de un 1 % se recupera en la orina como anagrelida. La recuperación media de 2-amino-5, 6- dicloro-3, 4-dihidroquinazolina en orina es aproximadamente el 18-35 % de la dosis administrada.

Asimismo, estos resultados no ofrecieron evidencia de la autoinducción del aclaramiento de anagrelida.

Linealidad
Se ha observado proporcionalidad de la dosis en el intervalo de dosis de 0,5 mg a 2 mg.

Población pediátrica
Los datos farmacocinéticos de niños y adolescentes expuestos al ayuno (intervalo de edad: 7 - 16 años) con trombocitemia esencial indican que la exposición normalizada a la dosis, la $C_{máx}$ y el AUC de anagrelida tendieron a ser superiores en los niños/adolescentes en comparación con los adultos. También hubo una tendencia a una exposición normalizada a la dosis superior al metabolito activo.

Pacientes de edad avanzada
Los datos farmacocinéticos de los pacientes de edad avanzada en ayunas con trombocitemia esencial (intervalo de edad: 65 - 75 años) comparados con los datos de los pacientes adultos en ayunas (intervalo de edad: 22 - 50 años) indican que la $C_{máx}$ y el AUC de anagrelida fueron un 36 % y un 61 % más altas respectivamente en los pacientes de edad avanzada. Sin embargo, la $C_{máx}$ y el AUC del metabolito activo, 3-hidroxi anagrelida, fueron un 42 % y un 37 % más bajas respectivamente en los pacientes de edad avanzada. Es probable que estas diferencias se debieran al metabolismo presistémico menor de anagrelida a 3-hidroxi anagrelida en los pacientes de edad avanzada.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Toxicidad de dosis repetidas

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

Tras la administración oral de dosis repetidas de anagrelida a perros, se observaron hemorragia subendocárdica y necrosis miocárdica focal con dosis de 1 mg/kg/día o superiores en los machos y las hembras, siendo los machos más sensibles. La dosis (máxima) sin efecto adverso observado para los perros macho (0,3 mg/kg/día) corresponde a 0,1, 0,1, y 1,6 veces el AUC en humanos con dosis de 2 mg/día de anagrelida, y los metabolitos BCH24426 y RL603, respectivamente.

Toxicidad en la reproducción

Fertilidad
En ratas macho, se observó que las dosis orales de anagrelida de hasta 240 mg/kg/día (>1000 veces una dosis de 2 mg/día, según la superficie corporal) no afectaron a la fertilidad ni a la función reproductora. En ratas hembra, se observaron aumentos en las pérdidas antes y después de la implantación y una disminución en el número medio de embriones vivos con la dosis de 30 mg/kg/día. La dosis (máxima) sin efecto adverso observado (10 mg/kg/día) en este sentido fue 143, 12 y 11 veces mayor que el AUC en humanos tratados con una dosis de 2 mg/día de anagrelida, y los metabolitos BCH24426 y RL603, respectivamente.

Estudios de desarrollo embriofetal
Las dosis de anagrelida tóxicas para la madre en los estudios realizados con ratas y conejos se asociaron con un aumento de la reabsorción embrionaria y de las muertes de los fetos.

En un estudio de desarrollo prenatal y posnatal en ratas hembra, anagrelida a dosis orales de ≥10 mg/kg produjo un incremento no adverso en la duración de la gestación. A la dosis (máxima) sin efecto adverso observado (3 mg/kg/día), los AUC para anagrelida y los metabolitos BCH24426 y RL603 fueron 14, 2 y 2 veces mayores que el AUC en humanos tratados con una dosis oral de 2 mg/día de anagrelida.

Anagrelida a dosis de ≥60 mg/kg aumentó el tiempo de parto en las madres y la mortalidad en los fetos. A la dosis (máxima) sin efecto adverso observado (30 mg/kg/día), los AUC para anagrelida y los metabolitos BCH24426 y RL603 fueron 425, 31 y 13 veces mayores que el AUC en humanos tratados con una dosis oral de 2 mg/día de anagrelida, respectivamente.

Potencial mutagénico y carcinogénico
Los estudios sobre el potencial genotóxico de anagrelida no identificaron ningún efecto mutagénico o clastogénico.

En un estudio de carcinogenicidad en ratas con una duración de 2 años, se observaron hallazgos neoplásicos y no neoplásicos y se relacionaron o atribuyeron a un efecto farmacológico exagerado. Entre éstos, aumentó la incidencia de feocromocitomas adrenales en relación con el control en los machos en todos los niveles de dosis (≥ 3 mg/kg/día) y en las hembras que recibían 10 mg/kg/día o dosis más altas. La dosis más baja en los machos (3 mg/kg/día) corresponde a 37 veces la exposición en el AUC humana después de una dosis de 1 mg dos veces al día. Los adenocarcinomas uterinos, de origen epigenético, se podrían relacionar con una inducción enzimática de la familia CYP1. Éstos se observaron en hembras a las que se administraban 30 mg/kg/día, correspondientes a 572 veces la exposición en el AUC humana después de una dosis de 1 mg dos veces al día.

6 . DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Contenido de la cápsula
Lactosa monohidrato
Croscarmelosa sódica
Povidona K 29/32
Lactosa
Celulosa microcristalina

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

Estearato de magnesio

Cubierta de la cápsula
Gelatina
Dióxido de titanio (E171)

6.2. Incompatibilidades

No procede. .

6.3. Periodo de validez

3 años.

6.4. Precauciones especiales de conservación

No conservar a temperatura superior a 30ºC.
Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz y de la humedad.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Frascos de polietileno de alta densidad (HDPE) con cierre de seguridad para niños de polipropileno (PP) y desecante con un contenido de 42 y 100 cápsulas.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Ninguna especial.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Teva GmbH
Graf-Arco-Str. 3 Ulm, 89079
Alemania

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

82522

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Octubre 2017

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Octubre 2022

La información detallada y actualizada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) (http://www.aemps.gob.es/)

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS