Anagrelid Nordic

Nordic Pharma GmbH

Composizione

Principi attivi

Anagrelide (come cloridrato)

Sostanze ausiliarie

Lattosio, excipiens pro compresso

Forma farmaceutica e quantità di principio attivo per unità

Pillole da 0,5 mg, 0,75 mg o 1,0 mg di Anagrelide.

Le pillole possono essere suddivise in dosi uguali.

Indicazioni/Possibilità d'impiego

Anagrelid Nordic è indicato per il trattamento della trombocitemia essenziale nei pazienti a rischio.

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

- età ≥60 anni
- conta piastrinica ≥1'000'000/µl
- aumento della conta piastrinica di oltre 300'000/µl nell'arco di 3 mesi
- gravi sintomi tromboemorragici o ischemici all'anamnesi
- fattori di rischio vascolari

La decisione in merito alla terapia con Anagrelid Nordic deve essere presa dal medico curante valutando il singolo caso e tenendo conto della conta piastrinica, dell'età, dei sintomi clinici e dell'anamnesi del paziente, della velocità con cui è aumentata la conta piastrinica durante il decorso della malattia, di eventuali comorbilità e fattori di rischio per eventi tromboembolici.

Posologia/Impiego

Il trattamento con Anagrelid Nordic deve essere istituito da un medico esperto nel trattamento della trombocitemia essenziale (TE). La posologia deve essere stabilita e controllata individualmente dal medico.

Aggiustamento della dose/titolazione

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 600'000/µl. Il valore ideale a cui tendere è compreso tra 150'000/µl e 400'000/µl. Non aumentare la dose giornaliera di oltre 0,5 mg/die nell'arco della stessa settimana. La dose singola massima non deve superare 2,5 mg. Non devono essere somministrati dosaggi superiori a 5 mg/die. Qualora la dose complessiva sia superiore a 0,5 mg/die, somministrare Anagrelid Nordic in dosi parziali: 2 volte/die (ogni 12 ore) o 3 volte/die (ogni 8 ore). Anagrelid può essere assunto con o senza cibo.

Controllare regolarmente gli effetti del trattamento. Dall'inizio della terapia fino al raggiungimento della possibile risposta terapeutica del singolo paziente (normalizzazione o calo della conta piastrinica a valori inferiori a 600'000/ µl), la conta piastrinica deve essere controllata settimanalmente e successivamente a intervalli regolari stabiliti dal medico curante.

Tipicamente si osserverà un calo della conta piastrinica entro 14-21 giorni dall'avvio del trattamento.

Inizio della terapia

La dose iniziale di Anagrelid raccomandata è compresa tra 0,5 e 1,0 mg/die.

Mantenere costante la dose iniziale per almeno una settimana.

Posologia abituale

Nella maggior parte dei pazienti sarà possibile osservare una risposta terapeutica adeguata e stabile con l'assunzione di 0,5 - 3 mg/die.

Durata della terapia

Il trattamento con Anagrelid Nordic è da intendersi a lungo termine. Si assisterà a un aumento della conta piastrinica entro 5-7 giorni dalla sospensione del trattamento con Anagrelid Nordic. Le piastrine torneranno ai livelli pre-trattamento nel giro di 10 giorni circa (vedere «Avvertenze e misure precauzionali»).

Terapia combinata

Il passaggio da un diverso tipo di medicamento o a una terapia combinata deve avvenire osservando un periodo di sovrapposizione.

In caso di resistenza alla terapia occorre considerare l'opportunità di passare a un trattamento alternativo.

Istruzioni posologiche speciali

Pazienti con disturbi della funzionalità epatica

Attualmente non sono disponibili dati sufficienti per questa popolazione di pazienti.

Poiché Anagrelid Nordic è metabolizzato principalmente nel fegato, prima di avviare il trattamento occorre valutare il potenziale rischio e i possibili benefici della terapia con Anagrelid Nordic nei pazienti con insufficienza epatica lieve. Soprattutto all'inizio della terapia sono necessari controlli frequenti dei valori epatici.

Si raccomanda di iniziare la terapia con una dose di 0,5 mg/die e di mantenerla per almeno una settimana tenendo sotto osservazione gli effetti cardiovascolari. La posologia non deve mai essere aumentata di più di 0,5 mg/die e il nuovo dosaggio deve essere sempre mantenuto per una settimana.

Anagrelid Nordic è controindicato nei pazienti con insufficienza epatica moderata o severa (Child Pugh B e C).

Pazienti con disturbi della funzionalità renale

Attualmente non sono disponibili dati sufficienti per questa popolazione di pazienti e quindi prima di avviare il trattamento occorre valutare il potenziale rischio e i possibili benefici della terapia con Anagrelid Nordic nei pazienti con insufficienza renale. Soprattutto all'inizio della terapia sono necessari controlli frequenti della funzionalità renale.

La posologia può essere aumentata unicamente sotto attento monitoraggio del paziente. Anagrelid Nordic è controindicato in caso di insufficienza renale moderata o severa (clearance della creatinina < 50 ml/min).

Pazienti con cardiopatie

In presenza di una cardiopatia accertata o sospetta, la posologia può essere aumentata unicamente sotto attento monitoraggio del paziente (vedere «Avvertenze e misure precauzionali»).

Pazienti anziani

Non è stato necessario modificare specificatamente la dose in base all'età nei pazienti anziani trattati con Anagrelid Nordic.

Bambini e adolescenti

La sicurezza e l'efficacia di Anagrelid Nordic non sono state finora dimostrate nei bambini. L'esperienza sull'uso di Anagrelid Nordic nei bambini e negli adolescenti è molto limitata; in questo gruppo di pazienti Anagrelid Nordic deve essere pertanto usato con cautela.

Le linee guida diagnostiche per la trombocitemia essenziale in età pediatrica devono essere seguite accuratamente e la diagnosi deve essere rivalutata periodicamente in caso di incertezza.

Tipicamente la possibilità di una terapia citoriduttiva è considerata nei pazienti pediatrici ad alto rischio. Una volta iniziata la terapia, i benefici e i rischi del trattamento con Anagrelid Nordic 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. Non può essere formulata alcuna raccomandazione riguardante la posologia. Vedere «Avvertenze e misure precauzionali».

Controindicazioni

- Ipersensibilità al principio attivo o una qualsiasi delle sostanze ausiliarie (tra cui lattosio)
- Malattie cardiovascolari di grado 3 con valutazione negativa del rapporto rischio/benefici e di grado 4 (South West Oncology Group)
- Insufficienza renale moderata o severa (clearance della creatinina < 50 ml/min)
- Insufficienza epatica moderata o severa (Child Pugh B e C)
- Gravidanza e allattamento

Avvertenze e misure precauzionali

Prima di iniziare il trattamento, in presenza di conte piastriniche > 1,5 mln/µl occorre determinare il fattore di von Willebrand.

Anagrelid Nordic deve essere utilizzato solo se i potenziali benefici della terapia superano i possibili rischi.

Palpitazioni e mal di testa sono stati osservati molto frequentemente soprattutto all'inizio della terapia. Con un avvio graduale della terapia (con una dose giornaliera iniziale compresa tra 0,5 e 1,0 mg) è possibile ridurre tali effetti collaterali, che di norma scompaiono nell'arco di poche settimane.

Monitoraggio

La terapia richiede un'attenta supervisione clinica del paziente. Durante il calo della conta piastrinica (di norma durante le prime due settimane di trattamento) occorre eseguire un emocromo completo (emoglobina, conta leucocitaria e piastrinica) almeno una volta alla settimana e successivamente a intervalli regolari.

Prima dell'inizio della terapia con Anagrelid Nordic e a intervalli regolari durante la terapia, si raccomanda di controllare i valori delle transaminasi (ALT e AST) e i valori relativi alla funzionalità renale (creatinina sierica e urea) e di monitorare gli elettroliti (potassio, magnesio e calcio).

È richiesta particolare prudenza nei pazienti con malattie cardiovascolari. La posologia è stabilita individualmente per ciascun paziente.

Rischio di trombosi

L'interruzione improvvisa del trattamento o la riduzione sostanziale della dose di anagrelide devono essere evitate a causa del rischio di un aumento improvviso della conta piastrinica che può portare a complicazioni trombotiche potenzialmente fatali, come ad es. l'infarto cerebrale.

Sospensione del trattamento e riduzione della dose

La sospensione della dose o l'interruzione del trattamento determinano un aumento variabile della conta piastrinica. In genere, tuttavia, la conta piastrinica inizia ad aumentare entro 4 giorni e ritorna ai valori iniziali nell'arco di una o due settimane, anche se può verificarsi un aumento oltre i valori iniziali. Pertanto, le piastrine devono essere regolarmente monitorate (vedere «Avvertenze e misure precauzionali»).

Insufficienza epatica, insufficienza renale

Vedere «Posologia/impiego».

Effetti cardiovascolari

Sono stati segnalati effetti indesiderati cardiovascolari gravi, inclusi casi di torsione di punta, tachicardia ventricolare, cardiomiopatia, cardiomegalia e insufficienza cardiaca.

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

Prima di iniziare la terapia si raccomanda per tutti i pazienti un esame cardiovascolare, comprendente ECG ed ecocardiogramma. Si devono monitorare regolarmente i pazienti dal punto di vista cardiologico per tutta la durata del trattamento. Un'eventuale ipokaliemia o ipomagnesiemia deve essere corretta prima della somministrazione di Anagrelid Nordic e monitorata periodicamente durante la terapia. È consigliabile un attento monitoraggio del paziente per rilevare un eventuale effetto sull'intervallo QTc.

Anagrelid Nordic deve essere usato con cautela nei pazienti con fattori di rischio noti per prolungamento dell'intervallo QT, come sindrome congenita del QT lungo, un'anamnesi positiva per prolungamento acquisito del QTc, assunzione concomitante di medicamenti che possono prolungare l'intervallo QTc ed ipokaliemia (vedere «Proprietà/effetti»).

Occorre usare cautela anche nelle popolazioni che possono avere una concentrazione plasmatica massima (Cmax) più elevata di anagrelide o del suo metabolita attivo, 3-idrossi-anagrelide, ad es. in caso di insufficienza epatica o uso di inibitori del CYP1A2 (vedere «Interazioni»).

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.

Interazioni clinicamente rilevanti

Con l'uso concomitante di medicamenti con proprietà simili ad anagrelide possono verificarsi interazioni (vedere «Interazioni»). Occorre dunque usare cautela quando si utilizzano questi medicamenti. L'uso concomitante di anagrelide con acido acetilsalicilico è stato associato a gravi eventi emorragici (vedere «Interazioni»).

Bambini

I dati disponibili sull'uso di Anagrelid Nordic nei bambini sono molto limitati; in questo gruppo di pazienti Anagrelid Nordic deve essere pertanto usato solo con cautela.

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 presentano un decorso della malattia più lungo e possono quindi essere a 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.

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.

Avvertenza sul lattosio

Anagrelid Nordic contiene di 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 medicamento.

Interazioni

Finora non sono stati condotti studi sulle possibili interazioni fra Anagrelid Nordic e altri medicamenti.

I medicamenti somministrati in concomitanza con Anagrelid Nordic includevano: acido acetilsalicilico, paracetamolo, ß-bloccanti, ACE-inibitori, clopidogrel, cumarina, acido folico, amlodipina, carbamazepina, idroclorotiazide, indapamide, furosemide, ferro, isosorbide mononitrato, levotiroxina sodica, simvastatina, ticlopidina, ranitidina, idrossiurea, allopurinolo e digossina.

Interazioni significative sono state osservate con l'acido acetilsalicilico (aumento del rischio di emorragia).

L'assunzione di cibo ritarda l'assorbimento di anagrelide, ma non modifica in misura significativa l'esposizione sistemica.

Interazioni farmacocinetiche

Effetti di Anagrelid su altri medicamenti

Anagrelide è un inibitore della PDE III. È possibile che l'effetto di altri medicamenti con proprietà simili, ad esempio delle sostanze inotrope milrinone, enoximone, amrinone, olprinone e cilostazolo, sia rinforzato da anagrelide.

Acido acetilsalicilico (aspirina) e medicamenti che aumentano il rischio di emorragia: uno studio *in vitro* con sangue umano intero ha mostrato che le proprietà antiaggreganti dell'acido acetilsalicilico erano rinforzate da anagrelide in modo additivo ma non sinergico.

Ai dosaggi consigliati per l'uso nel trattamento della trombocitemia essenziale, anagrelide può teoricamente potenziare l'effetto di altri medicamenti che inibiscono o modificano la funzione delle piastrine, ad es. dell'acido acetilsalicilico. Con l'uso concomitante di dosi ripetute di anagrelide e acido acetilsalicilico, l'inibizione dell'aggregazione piastrinica indotta da ciascuno dei due medicamenti può essere più marcata che dopo la sola somministrazione di acido acetilsalicilico. Alcuni pazienti con trombocitemia essenziale trattati contemporaneamente con anagrelide e acido acetilsalicilico hanno presentato forti emorragie. Pertanto, poiché non ci sono dati sufficienti relativamente ai pazienti con trombocitemia essenziale, i potenziali rischi di un uso concomitante di anagrelide e acido acetilsalicilico devono essere verificati prima di iniziare il trattamento, soprattutto nei pazienti a rischio elevato di emorragia.

Pertanto, nei pazienti a rischio elevato di emorragia, non ne è raccomandato l'uso concomitante.

Ci sono evidenze limitate che il sucralfato interferisca con l'assorbimento di anagrelide. La somministrazione concomitante di altri antiacidi e Anagrelid Nordic non è stata oggetto di studi.

Anagrelide dimostra una scarsa attività inibitoria nei riguardi del complesso enzimatico CYP1A2 e ciò può portare all'interazione con altri substrati del CYP1A2 come teofillina, caffeina, ondansetron, verapamil, imipramina, flutamina, ciprofloxacina, norfloxacina e contraccettivi orali.

Alle dosi consigliate per l'uso nel trattamento della trombocitemia essenziale, anagrelide potrebbe potenziare l'effetto di altri medicamenti, ad es. dell'acido salicilico, oppure inibire o modificare la funzione delle piastrine.

Anagrelide può causare disturbi gastrointestinali in alcuni pazienti e influenzare l'assorbimento dei contraccettivi ormonali orali.

Effetti di altri medicamenti su Anagrelid

Anagrelide è metabolizzato principalmente dal complesso enzimatico CYP1A2 e la clearance è influenzata dagli inibitori del CYP1A2 (come fluvoxamina, ciprofloxacina, omeprazolo e succo di pompelmo).

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

Anagrelide deve essere usato con cautela insieme ad altri medicamenti che possono prolungare l'intervallo QTc e in pazienti con ipokaliemia.

Gravidanza/Allattamento

Gravidanza

Non sono disponibili dati sufficienti sull'utilizzo in gravidanza. Negli studi sugli animali è stata riscontrata una tossicità per la riproduzione (vedere «Dati preclinici»). Anagrelid Nordic è pertanto controindicato in gravidanza (vedere «Controindicazioni»). Durante la terapia con Anagrelid Nordic occorre assicurare l'adozione di metodi contraccettivi adeguati.

Allattamento

Non è noto se anagrelide sia escreto nel latte materno, pertanto l'uso di Anagrelid Nordic è controindicato durante il periodo di allattamento (vedere «Controindicazioni»). I dati disponibili degli studi sugli animali mostrano che anagrelide e i suoi metaboliti sono escreti nel latte materno.

Fertilità

Anagrelide non ha avuto effetti sulla fertilità o sulla capacità riproduttiva dei ratti maschi. Nei ratti femmina, l'uso di anagrelide a dosaggi al di sopra dell'intervallo terapeutico ha causato disturbi dell'impianto (vedere «Dati preclinici»).

Effetti sulla capacità di condurre veicoli e sull'impiego di macchine

Non sono stati effettuati studi in merito.

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

Effetti indesiderati

Gli effetti indesiderati riportati più frequentemente con Anagrelid Nordic, che perlopiù erano di lieve intensità o diminuivano nel corso della terapia, includevano: mal di testa, palpitazioni, edema, nausea e diarrea.

Tali effetti indesiderati sono normali considerando la farmacologia di anagrelide (inibizione della fosfodiesterasi III). Tali effetti indesiderati possono essere ridotti con un avvio graduale della terapia con una dose iniziale di 0,5 - 1,0 mg/die.

La frequenza di manifestazione degli effetti indesiderati è definita come segue:

«molto comune» (≥1/10)

«comune» (≥1/100, <1/10)

«non comune» (≥1/1000, <1/100)

«raro» (≥1/10'000, <1/1000)

«molto raro» (<1/10'000)

Patologie del sistema emolinfopoietico

Comune: anemia.

Non comune: trombocitopenia.

Disturbi del metabolismo e della nutrizione

Non comune: aumento ponderale.

Raro: perdita dell'appetito.

Disturbi psichiatrici

Comune: insonnia.

Non comune: depressione, nervosismo.

Patologie del sistema nervoso

Molto comune: mal di testa (12 %).

Comune: capogiri, parestesia.

Non comune: cefalea, ipoestesia.

Frequenza non nota: infarto cerebrale dopo improvvisa interruzione del trattamento.

Patologie dell'occhio

Non comune: anormalità visive, congiuntivite.

Patologie dell'orecchio e del labirinto

Non comune: tinnito.

Patologie cardiache

Comune: palpitazioni, tachicardia.

Non comune: insufficienza cardiaca, insufficienza cardiaca congestizia, aritmia, tachicardia sopraventricolare, tachicardia ventricolare, sincope, prolungamento del QT.

Raro: fibrillazione atriale, angina pectoris, infarto miocardico, insufficienza cardiaca, insufficienza cardiaca acuta, angina di Prinzmetal.

Molto raro: torsione di punta.

Patologie vascolari

Comune: ipertensione.

Non comune: sanguinamento, ematomi.

Raro: ipotensione ortostatica.

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche

Comune: epistassi.

Non comune: ipertensione polmonare, dispnea, infezione delle vie respiratorie.

Raro: versamento pleurico, polmonite, asma.

Casi singoli: fibrosi polmonare.

Patologie gastrointestinali

Comune: nausea, diarrea, dispepsia.

Non comune: vomito, flatulenza, stipsi, dolori addominali, xerostomia.

Raro: gastrite.

Patologie epatobiliari

Raro: aumento dei livelli degli enzimi epatici.

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Comune: eczema, ecchimosi.

Non comune: alopecia, prurito.

Raro: eruzione cutanea.

Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo

Comune: mal di schiena.

Non comune: mialgia, artralgia.

Patologie renali e urinarie

Non comune: insufficienza renale, infezione delle vie urinarie.

Raro: nicturia.

Casi singoli: nefrite tubulointerstiziale.

Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione

Comune: edemi, affaticamento.

Non comune: dolori, debolezza.

Raro: sindrome similinfluenzale, brividi, malessere.

In letteratura sono stati riportati i seguenti effetti collaterali aggiuntivi di anagrelide: pancitopenia, ritenzione di liquidi, calo ponderale, confusione, amnesia, sonnolenza, anormalità della coordinazione, disartria, diplopia, cardiomegalia, cardiomiopatia, versamento pericardico, vasodilatazione, infiltrati polmonari, alveolite allergica, anoressia, pancreatite, emorragia gastrointestinale, colite, sanguinamento gengivale, cute secca, aumento della creatinina ematica, dolore toracico, febbre, astenia, impotenza.

Pazienti anziani

I pazienti in questa fascia di età presentavano un'incidenza doppia di effetti collaterali gravi (principalmente effetti indesiderati di natura cardiaca). Un aumento della posologia deve pertanto avvenire con la massima prudenza.

Bambini e adolescenti

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. La maggior parte degli effetti indesiderati osservati rientrava tra quelli elencati nell'Informazione professionale. Tuttavia, i dati relativi alla sicurezza sono limitati e non permettono un confronto significativo tra pazienti adulti e pediatrici (vedere «Avvertenze e misure precauzionali»).

La notifica di effetti collaterali sospetti dopo l'omologazione del medicamento è molto importante. Consente una sorveglianza continua del rapporto rischio-beneficio del medicamento. Chi esercita una professione sanitaria è invitato a segnalare qualsiasi effetto indesiderato sospetto, nuovo o serio, attraverso il portale online ElViS (Electronic Vigilance System). Maggiori informazioni sul sito *www.swissmedic.ch*.

Posologia eccessiva

Segni e sintomi

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

Sono stati riportati pochi casi di sovradosaggio di anagrelide. I sintomi riferiti includono tachicardia sinusale e vomito. I sintomi sono migliorati mediante un trattamento conservativo.

Trattamento

Non è noto un antidoto specifico.

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 «Avvertenze e misure precauzionali»).

Proprietà/Effetti

Codice ATC

L01XX35

Meccanismo d'azione

Nell'uomo, anagrelide determina una riduzione selettiva e dose-dipendente della conta piastrinica. L'esatto meccanismo d'azione finora non è noto.

Anagrelide inibisce la fosfodiesterasi III AMP ciclica.

Gli studi *in vitro* sulla megacariocitopoiesi umana hanno mostrato che l'azione inibitoria di anagrelide sulla piastrinogenesi è mediata dal ritardo della maturazione dei megacariociti e dalla loro riduzione in termini di dimensioni e ploidia. Sono emerse prove di effetti simili *in vivo* da campioni di biopsie midollari dei pazienti trattati.

Farmacodinamica

Studio TQT

In uno studio TQT clinico su volontari sani, anagrelide 0,5 e 2,5 mg è stata confrontata con placebo e moxifloxacina come controllo positivo.

La variazione massima della frequenza cardiaca media si è verificata 2 ore dopo la somministrazione ed è risultata 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.

La differenza massima tra il QTcF medio (correzione di Fridericia) e il placebo è risultata per anagrelide pari a +5,0 ms per la dose da 0,5 mg, e a +10 ms per la dose da 2,5 mg. Quest'ultimo valore corrisponde a quello del controllo positivo moxifloxacina.

Alle dosi terapeutiche, anagrelide non provoca alterazioni significative dei globuli bianchi e dei parametri della coagulazione, ma può causare lievi cambiamenti dei globuli rossi.

A dosi elevate non terapeutiche, anagrelide inibisce la fosfodiesterasi c-AMP e l'aggregazione piastrinica ADP-indotta e indotta da collagene.

Efficacia clinica

Anagrelide riduce il numero di piastrine nel 60-80% dei pazienti affetti da trombocitemia essenziale.

Farmacocinetica

Assorbimento

A seguito della somministrazione orale di anagrelide nell'uomo, si ha l'assorbimento di circa il 75% del medicinale dal tratto gastrointestinale.

In volontari sani, i livelli plasmatici di picco (T_{max}) vengono raggiunti dopo circa 1,38 ore, mentre l'emivita di eliminazione è di 1,38 ore.

In uno studio specifico della farmacocinetica di Anagrelid Nordic è stato osservato un ritardo nel T_{max} rispetto a un altro medicinale a base di anagrelide. L'afflusso più lento del principio attivo con Anagrelid Nordic – a parità di efficacia di azione – può forse spiegare il diverso profilo degli effetti indesiderati.

L'assorbimento di anagrelide dal tratto gastrointestinale è rallentato dalla concomitante ingestione di cibo. I livelli plasmatici di picco possono essere raggiunti con un ritardo di fino a 2 ore. Tale aspetto non ha effetti significativi sulla biodisponibilità e sull'efficacia clinica.

Distribuzione

Anagrelide presenta un elevato volume di distribuzione (12 l/kg). La distribuzione in singoli compartimenti è poco chiara, così come l'entità del legame delle proteine plasmatiche.

Metabolismo

In virtù di un metabolismo intensivo si formano diversi metaboliti. Importanti dal punto di vista quantitativo sono il 3-idrossi-anagrelide e la 2-ammino-5,6-dicloro-3,4-diidrochinazolina. Mentre la 2-ammino-5,6-dicloro-3,4-diidrochinazolina è biologicamente inattiva, il 3-idrossi-anagrelide interferisce, così come anagrelide, con la megacariopoiesi e ha inoltre un effetto ancora maggiore in termini di inibizione della fosfodiesterasi III.

Eliminazione

Dopo la somministrazione di anagrelide marcato con C^{14}, circa il 75% della radioattività è escreto nell'urina entro 6 giorni mentre il 10% è escreto nelle feci.

Alla luce della breve emivita, l'impiego a lungo termine non comporta un accumulo di anagrelide nel plasma. Tale conclusione è confermata dai dati clinici che

evidenziano la perdita di efficacia di anagrelide dopo 5-7 giorni dall'interruzione del trattamento.

Cinetica di gruppi di pazienti speciali

Pazienti 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.

Dati preclinici

Farmacologia di sicurezza

Gli studi di sicurezza farmacologica condotti nel cane hanno evidenziato calo della pressione arteriosa e aumento della frequenza cardiaca a partire da una dose da 5 mg/kg; non è stato osservato un prolungamento del QT.

Cancerogenicità

In uno studio di carcinogenicità nei ratti è stata osservata una maggiore incidenza di adenocarcinoma uterino nelle femmine con una posologia di 30 mg/kg/die. Tale dosaggio corrisponde ad almeno 174 volte l'esposizione umana in base all'AUC (con una dose complessiva di 1 mg di anagrelide, somministrato due volte al giorno). Rispetto ai controlli, sono stati osservati con maggiore frequenza feocromocitomi surrenali negli animali maschi, ai quali sono stati somministrati 3 mg/kg/die e più di anagrelide e nelle femmine che hanno ricevuto 15 mg/kg/die e più. Tali livelli corrispondono a valori rispettivamente almeno 10 e 18 volte superiori all'esposizione umana (in base all'AUC).

Non sono attualmente disponibili indicazioni cliniche che tali dati siano rilevanti per l'impiego sull'uomo.

Tossicità per la riproduzione

Fertilità

Nei ratti maschi non sono stati rilevati per anagrelide effetti negativi sulla fertilità dopo dosi orali fino a 240 mg/kg/die (equivalenti a 464 volte una dose massima giornaliera da 5 mg/persona basata sulla superficie corporea). Perdite pre- e postimpianto sono state osservate nei ratti femmina dopo 30 mg/kg/die (equivalenti a 58 volte una dose massima giornaliera da 5 mg/persona basata sulla superficie corporea).

Studi sullo sviluppo embriofetale

Non sono stati osservati effetti teratogeni né nel ratto né nel coniglio. Tuttavia, gli studi preclinici condotti nei ratti hanno evidenziato tossicità (tossicità materna, aumento significativo dei riassorbimenti embrionali precoci, riduzione della dimensione delle cucciolate, disturbi dell'ossificazione) già alla dose più bassa da 60 mg/kg. Questa dose equivale a 116 volte una dose massima giornaliera da 5 mg/persona basata sulla superficie corporea.

Dosaggi fino a 20 mg/kg/die non hanno causato tossicità embrionali nel modello di coniglio.

Studi sullo sviluppo pre- e postnatale

In uno studio sullo sviluppo pre- e postnatale condotto in femmine di ratto, anagrelide ha portato ad una diminuzione dell'aumento ponderale tanto nelle madri quanto nella prole dopo dosi orali ≥20 mg/kg. Questa dose equivale a 38 volte una dose massima giornaliera da 5 mg/persona basata sulla superficie corporea.

Un altro studio condotto nelle femmine di ratto ha mostrato che già il dosaggio più basso (60 mg/kg, equivalente a 116 volte una dose massima giornaliera da 5 mg/persona basata sulla superficie corporea) portava ad un aumento della mortalità nelle madri. Sono stati osservati anche un prolungamento della durata del parto, dovuto a morte del feto, e un aumento significativo della mortalità della prole nella prima settimana di vita.

Altri dati

Negli esperimenti tipici sulla tossicità acuta e cronica e sulla mutagenicità non sono stati identificati rischi clinici rilevanti per l'uomo.

Altre indicazioni

Stabilità

Il medicamento non deve essere utilizzato oltre la data indicata con «EXP» sul contenitore.

Indicazioni particolari concernenti l'immagazzinamento

Conservare le pillole a temperatura ambiente (15 - 25 °C). Conservare il contenitore nel suo cartone per tenere il contenuto al riparo dalla luce.

Conservato fuori dalla portata dei bambini.

Numero dell'omologazione

66150 (Swissmedic)

Titolare dell'omologazione

Nordic Pharma GmbH, Zürich

Stato dell'informazione

Aprile 2022

28513 / 03.08.2022

Produkt Beschreibung	Firma Kleinste Packung	Preis CHF	Abgabekat. Rückerstattungskat.
ANAGRELID Nordic Tabl 0.5 mg L01XX35 Anagrelid	Nordic Pharma GmbH Blister 50 Stk	132.85	B SL: normaler Selbstbehalt: 10%
ANAGRELID Nordic Tabl 0.75 mg L01XX35 Anagrelid	Nordic Pharma GmbH Blister 100 Stk	286.95	B SL: normaler Selbstbehalt: 10%
ANAGRELID Nordic Tabl 1 mg	Nordic Pharma GmbH	352.55	B

L01XX35 Anagrelid	Blister 100 Stk	SL: normaler Selbstbehalt: 10%