

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**ZALENIA CÁPSULAS 1 mg**

1. Nombre del medicamento

Zalenia Cápsulas 1 mg.

2. Composición cualitativa y cuantitativa**Cada cápsula contiene:**

Anagrelida (como clorhidrato monohidrato) 1 mg

Excipientes c.s.: (colocar listado cualitativo de excipientes, según fórmula aprobada en registro sanitario)

3. Forma Farmacéutica**Cápsulas****4. Datos Clínicos****4.1 Indicaciones terapéuticas**

Anagrelida está indicado para la reducción del recuento elevado de plaquetas en los pacientes con **trombocitemia** esencial (ET) en riesgo, que son intolerantes a la terapia actual o cuyos recuentos de plaquetas elevados no se reducen a un nivel aceptable con su terapia actual. Un paciente ET en riesgo se define por una o más de las siguientes características:

- >60 años de edad
- Un recuento de plaquetas > 1000 x 10⁹/l
- Un historial de eventos trombo-hemorrágicos

4.2 Posología y forma de administración

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

Posología

La dosis inicial recomendada de anagrelida es 1 mg/día, que debe ser administrada oralmente en dos dosis divididas (0.5 mg/dosis).

La dosis inicial debe mantenerse durante al menos 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 10⁹/l e idealmente a niveles entre 150 x 10⁹/l y 400 x 10⁹/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 debe exceder 2,5 mg.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**ZALENIA CÁPSULAS 1 mg**

Los efectos del tratamiento con anagrelida deben ser monitorizados regularmente. 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. Normalmente, se observó una caída en el recuento de plaquetas dentro de 14 a 21 días de iniciar el tratamiento y en la mayoría de los pacientes se observó una respuesta terapéutica adecuada y mantenida con una dosis de 1-3 mg/día.

Pacientes de edad avanzada

Las diferencias farmacocinéticas observadas entre los pacientes de edad avanzada y los pacientes jóvenes con trombocitopenia 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 un 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 antes de iniciar el tratamiento (ver sección 4.3).

Insuficiencia hepática

Los datos farmacocinéticas en esta población de pacientes son limitados. No obstante, el metabolismo hepático es la principal vía de aclaramiento de la 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 trombocitopenia esencial en adultos se consideran relevantes para la población pediátrica. Deben seguirse detenidamente las directrices diagnosticas para la trombocitopenia esencial y volver a valorar periódicamente el diagnostico en caso de duda, haciendo todos los esfuerzos para distinguirla de la

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**ZALENIA CÁPSULAS 1 mg**

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 cuales 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.

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

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 a 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)

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).

Plaquetas

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**ZALENIA CÁPSULAS 1 mg**

El recuento de plaquetas 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.

Cardiovascular

Se han notificado casos de acontecimientos cardiovasculares adversos graves que incluyen casos de torsade de pointes, taquicardia ventricular, cardiomiopática, 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 pueden 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 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.

La anagrelida es un inhibidor de la fosfodiesterasa III dependiente de AMP cíclico y debido a sus efectos inotropos y cronotropos positivos, la 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.

La 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.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**ZALENIA CÁPSULAS 1 mg**

Población pediátrica

El volumen de datos disponibles sobre el uso de anagrelida en esta población es muy limitado, y la 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 cardíaca, hepática y renal antes de iniciar el tratamiento 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 se presentan progresión de la enfermedad de acuerdo con las prácticas clínicas habituales, tales como una exploración física, una evaluación de los marcadores de enfermedades relevantes y una biopsia de medula 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.

La 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)

Excipientes

Anagrelida contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, de insuficiencia de lactasa lapp (insuficiencia observada en ciertas poblaciones de Laponia) o malabsorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

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 la anagrelida y otros medicamentos.

Efectos de otros principios activos sobre anagrelida

- La 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 la anagrelida.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**ZALENIA CÁPSULAS 1 mg**

- 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 la anagrelida

Efectos de la anagrelida sobre otros principios activos

- La 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).
- La anagrelida es un inhibidor de la PDE III. Los efectos de los medicamentos con propiedades similares, como es el caso de los inotrofos 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 la anagrelida no afecta a las propiedades farmacocinéticas de la digoxina o warfarina.
- A las dosis recomendadas para el tratamiento de la trombocitemia esencial, la 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 anti agregación 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 a anagrelida con ácido acetilsalicílico, particularmente en pacientes con un perfil de riesgo de hemorragia alto.
- La 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 la 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 la anagrelida.

Población Pediátrica

Los estudios de interacciones se han realizado solo en adultos

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**ZALENIA CÁPSULAS 1 mg**

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 o estos son limitados 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.

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 por la leche materna. Los datos disponibles en animales muestran que anagrelida/metabolitos se excreta en la leche. No se puede excluir el riesgo en recién nacidos/niño. 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 conducir ni utilizar maquinas mientras estén tomando anagrelida si experimentan mareos.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**ZALENIA CÁPSULAS 1 mg****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 de 942 pacientes que recibieron anagrelida a una dosis media de aproximadamente 2mg/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 2mg/día. En este estudio, 34 pacientes recibieron anagrelida durante un periodo máximo de 5 años.

Las reacciones adversas asociadas a la 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, lo estudio de seguridad pos comercialización y las notificaciones espontáneas. Dentro de la clasificación de órganos del sistema, se enumeran conforme a la siguiente convención sobre frecuencia: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ 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 | Panцитopenia Trombocitopenia Hemorragia Equimosis | | |
| Trastornos del metabolismo y de la nutrición | | Retención de líquidos | Edema Pérdida de peso | Aumento de peso | |
| Trastornos del sistema nervioso | Cefalea | Mareo | Depresión Amnesia Confusión Insomnio Parestesia | Migraña Disartria Somnolencia Descoordinación | |

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

ZALENIA CÁPSULAS 1 mg

| | | | | | |
|--|--|--|--|--|--|
| | | | Hipoestesia Nerviosismo Sequedad de boca | | |
| 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 pericardica Angina de pecho Hipotensión ortostática Vasodilatación | Torsade de pointes |
| Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos | | | Neumonía. Efusión pleural Disnea Epistaxis | Hipertensión pulmonar Infiltraciones pulmonares | Enfermedad pulmonar intersticial que incluye neumonitis y alveolitis alérgica. |
| Trastornos gastrointestinales | | Diarrea. Vómitos. Dolor abdominal Nauseas Flatulencias | 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 conjuntivo | | | Artralgia Mialgia Dolor de espalda | | |
| Trastornos renales y urinarios | | | Impotencia | Insuficiencia renal Nicturia | Nefritis Túbulo-intersticial. |
| 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. | |

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
ZALENIA CÁPSULAS 1 mg

Población pediátrica

Cuarenta y ocho 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 o resumen de las características del producto. 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)

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 la anagrelida. En casos 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.

5. Propiedades Farmacológicas**5.1 Propiedades Farmacodinámicas**

Grupo farmacoterapéutico: otros agentes antineoplásicos, Código ATC: L01XX35.

Mecanismo de acción:

El mecanismo de acción específico por el que la anagrelida reduce el recuento de plaquetas todavía no se conoce en profundidad, aunque si se ha confirmado, a partir de la información de los estudios *in vitro* *in e in vivo*, que la anagrelida es selectiva para las plaquetas.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
ZALENIA CÁPSULAS 1 mg

Los estudios in vitro sobre la megacariocitopoyesis humana han determinado que la acción inhibitoria de la 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*.

La anagrelida es un inhibidor de la fosfodiesterasa III dependiente de AMP cíclico.

Eficacia clínica y seguridad

Se han analizado la seguridad y eficacia de la anagrelida como agente reductor de plaquetas en cuatro ensayos clínicos abiertos no controlados (números de estudios 700-012, 700-014, 700-999 y 13970-301) en los que participaron más de 4000 pacientes con trastornos mieloproliferativos (MPD). 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 ≥ 505 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 episodio trombo hemorrágicos.

Efectos en la frecuencia cardiaca y en el intervalo QTc.

Se evaluó el efecto de dos niveles de dosis 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 se produjo 2 horas después de la administración y fue +7,8 latidos por minuto (lpm) con la dosis de 0,5 mg de ~~+20,1~~ **+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 de 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 2,5mg.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

ZALENIA CÁPSULAS 1 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 años, 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 los de los adultos y que en 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 necesario realizar un ajuste cuidadoso de la dosis en todos los pacientes pediátricos hasta alcanzar la dosis diaria específica del paciente.

Este medicamento se ha autorizado en “circunstancias excepcionales”.

Esta modalidad de aprobación significa que debido a la rareza de la enfermedad no ha sido posible obtener información completa de este medicamento.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Tras la administración oral de anagrelida en el hombre sanos y en ayuno, al menos un 70% se absorbe desde el tracto gastrointestinal. En el caso de los sujetos en ayunas, los niveles plasmáticos se observan aproximadamente 1 hora después de la administración. Los datos farmacocinéticos de sujetos sanos determinaron que, con la comida, la $C_{máx}$ de la 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

La 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.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**ZALENIA CÁPSULAS 1 mg**

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. La concentración plasmática disminuye a menos del 10% de C_{max} en 24 horas. 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 la anagrelida.

Población pediátrica

La experiencia en niños es limitada. 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_{max} y el AUC de la anagrelida tendieron a ser superiores en los niños/adolescentes en comparación con los adultos. También hubo una tendencia a una exposición normalizada a las dosis superiores al metabolito activo. Estas observaciones pueden ser un reflejo de una aclaramiento metabólico más eficaz en sujetos jóvenes.

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_{max} y el AUC de la anagrelida fueron un 36% y un 61% más altas respectivamente en los pacientes de edad avanzada. Sin embargo, la C_{max} 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 la anagrelida a 3-hidroxi anagrelida en los pacientes de edad avanzada.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridadToxicidad de dosis repetidas

Tras la administración oral de dosis repetidas de anagrelida a perros, se observaron hemorragia subendocárdica y necrosis miocárdica focal con dosis de 1mg/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.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**ZALENIA CÁPSULAS 1 mg**

Toxicidad en la reproducción*Fertilidad*

En ratas macho, se observó que la dosis orales de anagrelida de hasta 240mg/kg/día (>1000 veces una dosis de 2mg/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 (10mg/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 BCH2426 y RL603, respectivamente.

Estudios de desarrollo embrionofetal

Las dosis de anagrelida toxicas 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 postnatal en ratas hembra, anagrelida a dosis orales de ≥ 10 mg/kg produjo un incremento no adverso en la duración de la gestación. A las dosis (máxima) sin efecto adverso observado (3mg/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 2mg/día de anagrelida, respectivamente.

Potencial mutagénico y carcinogénico

Los estudios 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) corresponde a 37 veces la exposición en el AUC humana después de una dosis de 1 mg dos veces al día. Los adenocarcinomas uterino, de origen epigenéticos, se podrían relacionar con una inducción enzimática de la familia CYP1. Estos 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.