

Anexo I

**Conclusões científicas e fundamentos para a alteração dos termos das Autorizações de
Introdução no Mercado**

Conclusões científicas

Tendo em conta o relatório de avaliação do PRAC sobre os RPS para o anagrelida, as conclusões científicas do CHMP são as seguintes:

Os sinais de prolongamento do intervalo QTc, as *torsades de pointe* e os acontecimentos cardiovasculares foram validados para o Xagrid, um medicamento contendo anagrelida autorizado por meio de um procedimento centralizado. O anagrelida é conhecido por estar associado a reações adversas cardiovasculares graves. O risco de complicações cardíacas graves com o anagrelida pode ocorrer em qualquer doente de qualquer idade, com ou sem doença cardíaca preexistente. Com base nestes dois sinais, a informação do medicamento Xagrid foi atualizada no âmbito da alteração II/56.

Com base nos resultados de uma revisão cumulativa, a informação do medicamento Xagrid foi atualizada no âmbito da alteração II/36 de modo a incluir a nefrite tubulointersticial como nova reação adversa medicamentosa.

Com base na revisão dos seguintes sinais: prolongamento do intervalo QTc e torsades de pointes, acontecimentos cardiovasculares e nefrite tubulointersticial, no contexto deste procedimento de avaliação único por RPS, as secções 4.4, 4.8 e 5.1 do Resumo das Características do Medicamento e as secções 2 e 4 do Folheto Informativo dos medicamentos contendo anagrelida aprovados por procedimentos nacionais devem ser atualizadas no sentido de ficarem em consonância com a informação do medicamento Xagrid.

Por conseguinte, tendo em conta os dados disponíveis, o PRAC considerou que se justificavam as alterações na informação do medicamento.

O CHMP concorda com as conclusões científicas do PRAC.

Fundamentos que recomendam a alteração dos termos da Autorização de Introdução no Mercado

Com base nas conclusões científicas relativas ao anagrelida, o CHMP considera que o perfil benefício-risco dos medicamentos contendo a substância ativa anagrelida é favorável na condição de serem introduzidas as alterações propostas na informação do medicamento.

O CHMP recomenda a alteração dos termos da Autorização de Introdução no Mercado.

Anexo II

Alterações às informações sobre o medicamento dos medicamentos autorizados a nível nacional

Alterações a ser incluídas nas secções relevantes do Resumo das Características do Medicamento

- **4.4 Advertências e precauções especiais de utilização**

Monitorização

A terapêutica exige uma cuidadosa supervisão clínica do doente, o que incluirá uma contagem sanguínea total (hemoglobina e contagem de glóbulos brancos e plaquetas), avaliação da função hepática (ALT e AST), da função renal (creatinina sérica e ureia) e dos eletrólitos (potássio, magnésio e cálcio).

Cardiovascular

Foram notificados acontecimentos adversos cardiovasculares graves incluindo casos de *torsade de pointes*, taquicardia ventricular, cardiomiopatia, cardiomegalia e insuficiência cardíaca congestiva (ver secção 4.8).

Devem tomar-se precauções quando se utiliza o anagrelida em doentes com fatores de risco conhecidos de prolongamento do intervalo QT, como a síndrome do QT longo congénito, antecedentes conhecidos de prolongamento de QTc adquirido, medicamentos que podem prolongar o intervalo QTc e hipocaliemia.

Também deve ter-se cuidado em populações que possam ter uma concentração plasmática máxima (C_{max}) mais elevada de anagrelida ou do seu metabolito ativo, 3-hidroxianagrelida, p. ex., afecção hepática ou utilização com inibidores das CYP1A2 (ver secção 4.5).

Aconselha-se que seja efetuada a monitorização frequente de um efeito sobre o intervalo QTc.

Recomenda-se a realização de um exame cardiovascular pré-tratamento, incluindo um ECG e ecocardiografia iniciais, antes do início da terapêutica com anagrelida. Os doentes devem ser monitorizados durante o tratamento para se obterem evidências de efeitos cardiovasculares que possam exigir exames e investigações adicionais ao nível cardiovascular. A hipocaliemia ou a hipomagnesiemia devem ser corrigidas antes da administração de anagrelida e devem ser monitorizadas periodicamente durante a terapêutica.

O anagrelida é um inibidor da fosfodiesterase III da AMP cíclica e dados os seus efeitos inotrópicos e cronotrópicos positivos, o anagrelida deve ser utilizado com precaução em doentes de qualquer idade com doença cardíaca conhecida ou suspeita. Além disso, também ocorreram acontecimentos adversos cardiovasculares graves em doentes sem doença cardíaca suspeita e com exame cardiovascular pré-tratamento normal.

O anagrelida só deve ser utilizado se os potenciais benefícios da terapêutica superarem os potenciais riscos.

- **4.8 Efeitos indesejáveis**

Desconhecido:

Torsade de pointes

Nefrite túbulo-intersticial

- **5.1 Propriedades farmacodinâmicas**

Efeitos sobre a frequência cardíaca e o intervalo QTc

O efeito de dois níveis de dose de anagrelida (doses únicas de 0,5 mg e 2,5 mg) sobre a frequência cardíaca e o intervalo QTc foi avaliado num estudo em dupla ocultação, aleatorizado, controlado com placebo e ativo, com cruzamento, em homens e mulheres adultos saudáveis.

Observou-se um aumento da frequência cardíaca relacionado com a dose durante as primeiras 12 horas, ocorrendo o aumento máximo por volta da altura em que foram atingidas as concentrações máximas. A

alteração máxima da frequência cardíaca média ocorreu 2 horas após a administração e foi de +7,8 batimentos por minuto (bpm) com 0,5 mg e de +29,1 bpm com 2,5 mg.

Observou-se um aumento transitório do intervalo QTc com as duas doses durante os períodos de aumento da frequência cardíaca e a alteração máxima do QTcF (correção de Fridericia) médio foi de +0,5 mseg ao fim de 2 horas com 0,5 mg e de +10,0 mseg ao fim de 1 hora com 2,5 mg.

Alterações a ser incluídas nas secções relevantes do Folheto Informativo

- **2 O que precisa de saber antes de tomar anagrelida**

Advertências e precauções

- Se nasceu com prolongamento do intervalo QT ou se tem antecedentes familiares do mesmo (observado no ECG, o registo elétrico do seu coração), se está a tomar outros medicamentos que causam alterações anormais no ECG ou se tem níveis baixos de eletrólitos, por exemplo, de potássio, magnésio ou cálcio (ver secção "Outros medicamentos e anagrelida"):

Outros medicamentos e *anagrelida*

- Medicamentos que podem alterar o ritmo cardíaco;

- **4 Efeitos secundários possíveis**
- *Torsade de pointes* (ritmo irregular do coração, que pode pôr a vida em risco);