

Agrylin

EMS Sigma Pharma Ltda

Cápsula gelatinosa dura

0,5 mg

Agrylin[®]

cloridrato de anagrelida

I) IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

APRESENTAÇÃO:

AGRYLIN[®] (cloridrato de anagrelida)

Cápsula gelatinosa dura 0,5 mg: caixa contendo 100 cápsulas.

USO ORAL

USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 7 ANOS

COMPOSIÇÃO:

Cada cápsula contém:

cloridrato de anagrelida* 0,61 mg

excipiente** q.s.p. 1 cápsula

*0,61 mg de cloridrato de anagrelida é equivalente a 0,5 mg de anagrelida.

** povidona, lactose, lactose mono-hidratada, celulose microcristalina, crospovidona e estearato de magnésio.

II) INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

AGRYLIN[®] (cloridrato de anagrelida) é indicado para o tratamento de pacientes com trombocitemia secundária a distúrbios mieloproliferativos, para reduzir a contagem plaquetária elevada e o risco de trombose, como também para melhora dos sintomas associados incluindo eventos trombo-hemorrágicos (vide “Resultados da eficácia” e “Posologia”).

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

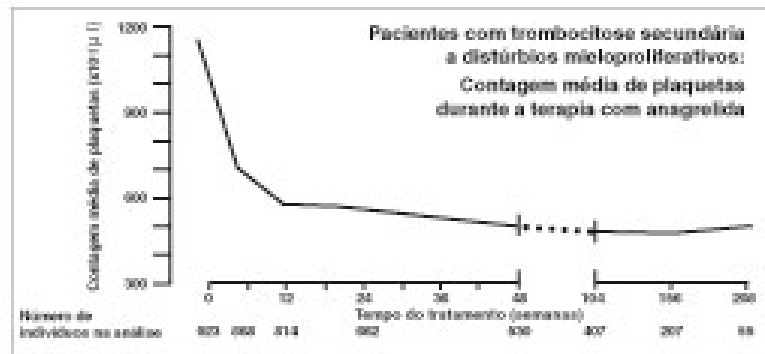
Um total de 942 pacientes com distúrbios mieloproliferativos, incluindo 551 pacientes com trombocitemia essencial (TE), 117 pacientes com policitemia vera (PV), 178 pacientes com leucemia mieloide crônica (LMC) e 96 pacientes com outros distúrbios mieloproliferativos (ODMP), foram tratados com anagrelida em 3 estudos clínicos. Pacientes com ODMP incluindo 87 pacientes com metaplasia mieloide com mielofibrose (MMM) e 9 pacientes com distúrbios mieloproliferativos não conhecidos.

TE	PV*	MMM	LMC
Contagem plaquetária \geq 900.000/ μ L em duas determinações	A1 Massa de eritrócitos aumentada	Medula óssea mielofibrótica (hipocelular, fibrótica)	Contagem de granulócito persistente \geq 50.000/ μ L sem evidência de infecção
Hiperplasia profunda do megacariócito na medula óssea	A2 Saturação do oxigênio arterial normal	Metaplasia proeminente do megacariócito na medula óssea	Contagem de basófilos absolutos \geq 100/ μ L
Ausência do cromossomo Filadélfia	A3 Esplenomegalia	Esplenomegalia	Evidência de hiperplasia da linha granulocítica na medula óssea
Massa normal de eritrócitos	B1 Contagem plaquetária \geq 400.000/ μ L na ausência de deficiência de ferro ou sangramento	Anemia normocítica normocrômica moderada a grave	Cromossomo Filadélfia presente
Ferro e ferritina sérica normais e armazenagem de ferro ósseo normal	B2 leucocitose (\geq 12.000/ μ L na ausência de infecção)	Contagem dos leucócitos pode ser variável (80.000 - 100.000/ μ L)	Fosfatase alcalina de leucócitos \leq limite inferior da faixa laboratorial normal
	B3 fosfatase alcalina de leucócitos aumentada	Contagem plaquetária aumentada	
	B4 níveis séricos elevados de B12	Massa dos eritrócitos variável; poicilócitos em lágrima	
		Fosfatase alcalina leucocitária normal a aumentada	
		Ausência do cromossomo Filadélfia	

Diagnóstico positivo se A1, A2 e A3 presentes ou em caso de ausência de esplenomegalia; o diagnóstico é positivo caso A1 e A2 estejam presentes com qualquer dos dois de B1, B2 ou B3.

Os pacientes foram incluídos nos estudos clínicos caso sua contagem plaquetária fosse \geq 900.000/ μ L em duas ocasiões ou \geq 650.000/ μ L em duas ocasiões com documentação de sintomas associados com trombocitopenia. A duração média da terapia com anagrelida para pacientes TE, PV, LMC e outros distúrbios mieloproliferativos (ODMP) foi de 65, 67, 40 e 44 semanas, respectivamente; 23% dos pacientes receberam tratamento por 2 anos. Os pacientes foram tratados com anagrelida com doses de 0,5

– 2,0 mg a cada 6 horas. A dose foi aumentada caso a contagem de plaquetas ainda continuasse elevada, mas não superior a 12 mg/dia. A eficácia foi definida como redução da contagem de plaquetas para ou perto de níveis fisiológicos (150.000 – 400.000/ μ L). O critério para definição dos indivíduos como “responsivos” foi a redução das plaquetas durante pelo menos 4 semanas para 600.000/ μ L ou menos, ou em pelo menos 50% do valor da linha basal. Os indivíduos tratados durante menos de 4 semanas não foram considerados avaliáveis. Os resultados encontrados são retratados graficamente abaixo:



	Número de indivíduos no estudo	Tempo de tratamento						Anos		
		Baseline	4	12	24	48		2	3	4
Média *	1131	983	975	928	904	860		837	857	
N	923 **	988	914	882	830	407		207	55	

* $\times 10^3/\mu\text{L}$

** 942 indivíduos com distúrbios mieloproliferativos foram envolvidos em três pesquisas. Destes, 923 tiveram sua contagem de plaquetas durante os estudos.

AGRYLIN® (cloridrato de anagrelida) foi efetivo em pacientes flebotomizados assim como em pacientes tratados concomitantemente com outras terapias incluindo hidroxiuréia, aspirina, interferon, fósforo radioativo e agentes alquilantes.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades farmacodinâmicas

O mecanismo de ação pelo qual a anagrelida reduz a contagem plaquetária ainda se encontra sob investigação. Estudos em pacientes suportam a hipótese da redução da produção de plaquetas, relacionadas à dose, resultando na diminuição da hiper maturação dos megacariócitos. No sangue coletado de voluntários normais tratados com anagrelida, foi encontrada uma ruptura na fase pós-mitótica do desenvolvimento do megacariócito e uma redução no tamanho e ploidia do megacariócito. Em doses terapêuticas, a anagrelida não causa mudanças significativas na contagem dos leucócitos ou nos parâmetros de coagulação, e pode ter efeito menor, mas clinicamente insignificante sobre os parâmetros dos eritrócitos.

A anagrelida inibe a fosfodiesterase III AMP cíclica (PDEIII). Inibidores da PDEIII podem também inibir a agregação plaquetária. Entretanto, uma inibição significativa da agregação plaquetária é observada somente com doses maiores que aquelas indicadas para reduzir a contagem plaquetária.

Efeitos sobre a frequência cardíaca e intervalo QT

Em um estudo duplo-cego, randomizado, cruzado, controlado com placebo e ativo, realizado em mulheres e homens adultos saudáveis, foi avaliado o efeito de dois níveis de dosagem de anagrelida (0,5 mg e 2,5 mg doses individuais) sobre a frequência cardíaca e intervalo QT.

A maior dose-dependente apresentou aumento da frequência cardíaca próxima às concentrações máximas, durante as primeiras 12 horas da administração. A variação máxima da frequência cardíaca ocorreu em média 2 horas após a administração para as duas dosagens, sendo de 7,8 batimentos por minuto (bpm) para 0,5 mg e 29,1 bpm para 2,5 mg.

O aumento transitório significativo do QTc foi observado para ambas as dosagens, durante o período de aumento da frequência cardíaca, e a variação máxima do QTcF (correção de Frideria) ocorreu em média: +5.0 mseg em 2 horas para 0,5 mg, e +10.0 mseg em 1h para 2,5 mg. A sugerida evidência do aumento do QTc, pode ser decorrente ao efeito fisiológico do aumento da frequência cardíaca e da correspondente histerese QT-RR, ao invés de um efeito direto sobre a repolarização.

Propriedades farmacocinéticas

Após a administração oral de anagrelida em humanos, pelo menos 70% foi absorvido no trato gastrointestinal. Em jejum, 0,5 mg da dose apresenta pico plasmático em cerca de 1 hora; já o tempo de meia-vida do plasma é de aproximadamente 1,3 horas. Baseado em dados limitados, existe uma tendência para linearidade da dose entre doses de 0,5 mg e 2,0 mg.

Primeiramente, a anagrelida é metabolizada pela CYP1A2; menos de 1% é recuperada na urina como anagrelida. Foram identificados dois maiores metabólitos urinários, o 2-amino-5, 6-dicloro-3, 4-dihidroquinazolina e 3-hidroxi anagrelida. Da dose administrada, aproximadamente 18-35% do ativo foi recuperado pelo metabólito 2-amino-5, 6-dicloro-3, 4-dihidroquinazolina.

Dados farmacocinéticos mostraram que o alimento diminui o C_{max} da anagrelida 14%, mas aumenta o AUC 20%. Já no metabólito ativo o alimento tem um efeito mais significativo, diminuindo o C_{max} 29%, embora não tenha nenhum efeito no AUC.

Não há nenhuma evidência na acumulação de anagrelida no plasma.

Pacientes pediátricos:

Dados farmacocinéticos em crianças e adolescentes (idade entre 7-14 anos) com trombocitemia, em jejum, indicaram que a dose e o peso corporal em exposição normal, C_{max} e AUC, de anagrelida foram mais baixos em pacientes pediátricos quando comparados a pacientes adultos. Ocorreu uma menor exposição ao metabólito ativo, reflexo da maior eficiência do clearance metabólito em jovens.

Idosos:

Dados farmacocinéticos em pacientes em jejum com trombocitemia essencial (idade entre 65-75 anos), comparados com pacientes adultos em jejum (idade entre 22-50 anos), indicaram que o C_{max} e AUC da anagrelida foi 36% e 61% mais alto em pacientes mais velhos, mas o C_{max} e AUC do metabólito ativo, 3-hidroxi anagrelida, foi 42% e 37% mais baixo nesses pacientes. Esta diferença foi causada pelo menor metabolismo pré-sistêmico que ocorre da anagrelida para o 3-hidroxi anagrelida em pacientes com maior idade.

4. CONTRAINDICAÇÕES

O uso de AGRYLIN® (cloridrato de anagrelida) é contraindicado em paciente com:

- Hipersensibilidade à anagrelida ou qualquer outro componente da fórmula;
- Problemas hepáticos moderados a severos;
- Problemas renais moderados a severos (*clearance* de creatinina < 50 ml/min).

A exposição de anagrelida em pacientes com disfunção hepática moderada aumenta em 8 vezes (vide “Características farmacológicas”). O uso de anagrelida em pacientes com insuficiência hepática grave não foi estudado (ver também “Advertências, Sistema hepático”).

“Este medicamento é contraindicado para menores de 7 anos.”

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

ADVERTÊNCIAS:

Sistema cardiovascular:

AGRYLIN® (cloridrato de anagrelida) deve ser usado com precaução em pacientes com suspeita ou conhecimento de doenças cardiovasculares e somente se os benefícios potenciais do tratamento superarem os riscos potenciais. Tendo em vista os efeitos inotrópicos e cronotrópico positivos e os efeitos colaterais da anagrelida, é recomendado para todos os pacientes, um exame cardiovascular no pré-tratamento e monitoração dos efeitos cardiovasculares durante o tratamento, e realizar outras investigações se necessárias.

Em humanos, doses terapêuticas de anagrelida podem causar efeitos cardiovasculares, incluindo vasodilatação, taquicardia, palpitações e insuficiência cardíaca congestiva.

Anagrelida demonstrou aumento no ritmo cardíaco, devido aumento aparente do intervalo QTc em electrocardiograma de voluntários saudáveis. O impacto clínico deste efeito é desconhecido (vide Propriedades farmacodinâmicas).

Cuidados devem ser tomados ao usar anagrelida em pacientes com fatores de risco ou histórico de adquirir o intervalo QT prolongado, como a síndrome congênita do QT longo, e os medicamentos que podem prolongar o intervalo QT e hipocalemia.

Cuidados também devem ser tomados em populações com insuficiência hepática ou utilizam inibidores do CYP1A2, pois pode apresentar elevação da concentração máxima plasmática (C_{max}) de anagrelida ou de seu metabólito ativo, 3-hidroxi-anagrelida.

Sistema hepático:

Pacientes com disfunção hepática moderada demonstraram aumento de 8 vezes na exposição à anagrelida. O uso de anagrelida em pacientes com disfunção hepática severa não foi estudada.

Antes de iniciar o tratamento com anagrelida, os riscos potenciais e os benefícios da terapia em pacientes com disfunção hepática leve devem ser avaliados. Não é recomendado em pacientes com transaminases elevadas (> 5 vezes o limite superior do normal).

A terapia requerer acompanhamento clínico dos pacientes, incluindo contagem total das células sanguíneas (contagem de hemoglobina, glóbulos brancos e plaquetas), e teste da função renal (creatinina e uréia). Como foram reportados na vigilância pós-marketing casos de hepatite, é recomendado testes da função hepática (SGPT e SGOT) antes de iniciar o tratamento com anagrelida e testes regulares durante o tratamento.

Doenças pulmonares intersticiais:

Doenças pulmonares intersticiais (incluindo alveolite alérgica, pneumonia eosinofílica e pneumonia intersticial), estão associadas ao uso de anagrelida, conforme relatórios de pós-marketing. A maior parte dos casos apresentam dispnéia progressiva com infiltrações pulmonares. O tempo de latência variou de 1 semana a vários anos depois de iniciado o uso da anagrelida. Na maioria dos casos, os sintomas melhoram após a interrupção do uso de anagrelida (vide “Reações adversas”).

Gravidez – Categoria C

“Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.”

PRECAUÇÕES:

“Este medicamento contém LACTOSE.”

Pacientes com problemas hereditários raros de intolerância à galactose, deficiente a lactase Lapp ou má absorção de glicose-galactose não devem fazer uso deste medicamento.

Interrupção do tratamento com AGRYLIN® (cloridrato de anagrelida):

Geralmente, a interrupção do tratamento é seguida pelo aumento da contagem de plaquetas. Após a interrupção súbita da terapia, o aumento na contagem de plaquetas pode ser observado dentro de quatro dias.

Testes laboratoriais:

O tratamento com AGRYLIN® (cloridrato de anagrelida) requer supervisão médica, como:

Contagem sanguínea (hemoglobina, leucócitos e plaquetas), função hepática (SGOT, SGPT), função renal (creatinina sérica e uréia) e eletrólitos (potássio, magnésio e cálcio).

Em 9 pacientes que receberam uma dose única de 5 mg de anagrelida, a pressão arterial em pé caiu em média de 22/15 mmHg, geralmente acompanhada de tonturas. Alterações mínimas na pressão sanguínea foram observados somente depois de uma dose de 2 mg.

Carcinogênese, mutagênese e danos sobre a fertilidade:

Em dois anos de estudo de carcinogenicidade em ratas houve uma maior incidência de adenocarcinoma uterino, em relação aos controles, em ratas que receberam 30 mg/kg/dia (pelo menos 174 vezes exposição humana AUC após uma dose de 1 mg duas vezes por dia). Adrenal feocromocitoma foram aumentados em relação aos controles do sexo masculino que receberam 3 mg/kg/dia e acima, e nas ratas que receberam 10 mg/kg/dia e acima (mínimo, 10 e 18 vezes, respectivamente, exposição humana AUC após uma dose, 1 mg duas vezes ao dia).

A anagrelida não foi genotóxica nos seguintes modelos experimentais: teste Ames, teste de mutação em célula de linfoma de camundongo (L5178Y, TK +/-), teste de aberração cromossômica de linfócitos humanos e teste de micronúcleo em camundongos. Doses de anagrelida acima de 240 mg/kg/dia (1.440 mg/m²/dia, 195 vezes a dose humana recomendada com base na área da superfície corpórea) não tiveram nenhum efeito sobre a fertilidade e a reprodução em ratos. Entretanto, em ratas, doses orais de 60 mg/kg/dia (360 mg/m²/dia, 49 vezes a dose humana recomendada com base na área da superfície corpórea) ou maiores, apresentaram interrupção na implantação quando administradas no início da gravidez e retardam ou bloqueiam o trabalho de parto quando administrados no final da gravidez.

Gravidez:

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

I. Efeitos teratogênicos

Foram realizados estudos teratogênicos em ratas grávidas com doses orais de até 900 mg/kg/dia (5.400 mg/m²/dia, 730 vezes a dose máxima humana recomendada com base na área da superfície corpórea) e em coelhas grávidas com doses orais de até 20 mg/kg/dia (240 mg/m²/dia, 32 vezes a dose máxima humana recomendada com base na área da superfície corpórea), revelaram pouca evidência de infertilidade ou danos para o feto devido à anagrelida.

II. Efeitos não-teratogênicos

Os estudos de fertilidade e desempenho de reprodução realizados em ratas revelaram que o cloridrato de anagrelida, em doses orais de 60 mg/kg/dia (360 mg/m²/dia, 49 vezes a dose máxima humana recomendada com base na área da superfície corpórea) ou maiores, apresentavam interrupção da implantação, exercendo efeito adverso sobre a sobrevivência do embrião/feto.

Os estudos perinatais e pós-natais realizados em ratas revelaram que o cloridrato de anagrelida, em doses de 60 mg/kg/dia (360 mg/m²/dia, 49 vezes a dose máxima humana recomendada com base na área da superfície corpórea) ou maiores, causaram retardo ou bloqueio do trabalho de parto, morte das parturientes durante o parto e de seus fetos totalmente desenvolvidos, e mortalidade aumentada dos neonatos.

Porém, não existem estudos adequados e bem controlados com cloridrato de anagrelida em mulheres grávidas, porque estudos de reprodução animal não são preditivos de resposta humana.

Cloridrato de anagrelida deve ser utilizado durante a gravidez somente se realmente necessário.

Toxicologia não clínica:

Em 2 anos de estudo em ratos machos e fêmeas tratados com anagrelida, houve um significativo aumento em lesões não neoplásicas que foram observadas na supra-renal (hiperplasia medular), coração (hipertrofia miocárdica e câmara distensão), rim (hidronefrose, dilatação tubular e hiperplasia urotelial) e osso (enostose do fêmur). Efeitos vasculares foram observados nos tecidos do pâncreas (arterite/periarterite, proliferação intimal e hipertrofia medial), rim (arterite/periarterite, proliferação intimal e hipertrofia medial), nervo ciático (mineralização da parede vascular), e testículos (infarto vascular e atrofia tubular) em ratos machos tratados com anagrelida.

Cinco mulheres que engravidaram enquanto se encontravam sob tratamento com anagrelida, com doses de 1 a 4 mg/dia, interromperam o tratamento tão logo foi percebida a gravidez. Todas apresentaram partos normais de bebês saudáveis.

Não foram realizados estudos adequados e bem controlados em mulheres grávidas. O cloridrato de anagrelida deve ser usado durante a gravidez somente se o benefício potencial justificar os riscos potenciais para o feto.

AGRYLIN® (cloridrato de anagrelida) não é recomendado para mulheres grávidas ou que possam engravidar. Caso seja usado na gravidez, ou a paciente venha a engravidar durante o tratamento, estas devem ser informadas sobre os riscos potenciais para o feto. As mulheres em idade fértil fazendo uso de anagrelida devem ser instruídas quanto a não engravidarem e que devem utilizar métodos contraceptivos eficazes enquanto estiverem em tratamento com AGRYLIN® (cloridrato de anagrelida). O cloridrato de anagrelida pode causar danos ao feto quando administrado a mulheres grávidas.

Lactação:

Não se tem conhecimento se esta droga é excretada no leite humano. Em vista de muitos medicamentos serem excretados no leite humano e devido ao potencial de reações adversas sérias do cloridrato de anagrelida para os lactentes, deve ser tomada a decisão da interrupção da lactação ou a descontinuação do tratamento, levando em conta a importância para a mãe.

Uso em idosos, crianças e outros grupos de risco:

Uso pediátrico:

Distúrbios mieloproliferativos não são comuns em pacientes pediátricos e dados limitados foram disponibilizados para esta população. Um estudo aberto de segurança e um estudo farmacocinético e/ou farmacodinâmico (vide “Características farmacológicas”) foram conduzidos em 17 pacientes pediátricos com faixa etária entre 7 e 14 anos (8 pacientes entre 7-11 anos e 9 pacientes entre 11-14 anos, idade média de 11 anos, 8 do sexo masculino e 9 do sexo feminino) com trombocitemia secundária (TE) comparados com 18 pacientes adultos (idade média de 63 anos, 9 do sexo masculino e 9 do sexo feminino). Antes de entrar no estudo, 16 dos 17 pacientes pediátricos e 13 dos 18 pacientes adultos já haviam recebido o tratamento com anagrelida durante 2 anos em média. No início, a dose média diária, determinada pela revisão retrospectiva dos registros individuais, para pacientes pediátricos e adultos com TE que receberam anagrelida antes de entrar no estudo foi de 1 mg para cada um dos três grupos (7-11 anos, 11-14 anos e pacientes adultos).

A dose inicial para os pacientes envolvidos no estudo foi de 0,5 mg uma vez ao dia. Na conclusão do estudo, a dose média total de manutenção foi similar em todos os grupos, média de 1,75 mg para pacientes com idade de 7-11 anos, 2 mg para pacientes com idade de 11-14 anos e 1,5 mg para pacientes adultos. O estudo avaliou o perfil farmacocinético e farmacodinâmico da anagrelida, incluindo a contagem plaquetária (vide “Características farmacológicas”). A frequência dos efeitos adversos observados em pacientes pediátricos foi similar à observada em pacientes adultos. Os efeitos adversos mais comuns observados em pacientes pediátricos foram: febre, epistaxe, dor de cabeça e fadiga durante os 3 meses de estudo com o tratamento com anagrelida. Os eventos adversos que foram relatados nestes pacientes pediátricos antes do estudo e foram considerados como relacionados ao tratamento com anagrelida, baseados em revisão anteriores foram: palpitações, dor de cabeça, náusea, vômito, dor abdominal, dores nas costas, anorexia, fadiga e câimbras musculares. Foram observados em alguns pacientes episódios de aumento da pulsação e diminuição da pressão arterial sistólica ou diastólica além das médias normais de ausência dos sintomas clínicos. Os eventos adversos relatados foram consistentes com o perfil farmacológico conhecido da anagrelida e da doença. Não houve nenhuma diferença com os tipos de eventos adversos observada com os pacientes pediátricos quando comparados com os pacientes adultos. Nenhuma diferença total com relação a dose e a segurança foram observadas entre pacientes pediátricos e pacientes adultos. Em outro estudo aberto, a anagrelida foi usada com sucesso em 12 pacientes pediátricos (faixa etária de 6,8 a 17,4 anos; 6 do sexo masculino e 6 do sexo feminino), incluindo 8 pacientes com TE, 2 pacientes com LMC, 1 paciente com PV e 1 paciente com ODMP. Os pacientes iniciaram a terapia com 0,5 mg quatro vezes ao dia até a dose máxima diária de 10 mg. A duração média de tratamento foi de 18,1 meses com faixa de 3,1 a 92 meses. Três pacientes receberam tratamento durante mais de três anos. Outros eventos adversos reportados em relatos espontâneos e revisões de literatura incluem anemia, fotossensibilidade cutânea e contagem de leucócitos elevada.

Uso em idosos:

Do número total de pacientes envolvidos nos estudos clínicos com AGRYLIN® (cloridrato de anagrelida) 42,1% tinham 65 anos ou mais, enquanto 14,9% tinham 75 anos ou mais. Nenhuma diferença total na segurança e eficácia foi observada em pacientes idosos ou mais jovens e em outras experiências clínicas relatadas não foi identificada nenhuma diferença entre pacientes idosos ou jovens, porém, alguns pacientes idosos podem ter uma sensibilidade maior.

Conduzir ou utilizar máquinas:

Não foi realizado nenhum estudo referente à habilidade de conduzir ou utilizar máquinas.

Em desenvolvimentos clínicos, foram relatados casos de tontura em paciente tomando AGRYLIN® (cloridrato de anagrelida). Os pacientes foram advertidos a não conduzir ou utilizar máquinas se sentisse tontura durante o tratamento.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Foram conduzidos estudos farmacocinéticos e/ou farmacodinâmicos limitados para avaliar as possíveis interações entre a anagrelida e outras drogas. Estudos de interação *in vivo* realizados em humanos demonstraram que a anagrelida não afeta as propriedades farmacotécnicas da digoxina ou varfarina.

Anagrelida pode potencializar o efeito de outros produtos, inibindo ou modificando as funções das plaquetas, como o ácido acetilsalicílico. Em dois estudos clínicos interação em indivíduos saudáveis, a co-administração de dose única de anagrelida 1mg e ácido acetilsalicílico 900mg ou dose repetida de anagrelida 1mg uma vez por dia e 75mg de ácido acetilsalicílico uma vez por dia, não apresentaram interações farmacocinéticas entre anagrelida e ácido acetilsalicílico. Anagrelida sozinho não tem nenhum efeito sobre a agregação de plaquetas, mas não aumentou a inibição da agregação plaquetária pelo ácido acetilsalicílico.

No estudo de dose repetida, em *ex vivo* houve uma curta diminuição do colágeno na agregação plaquetária, além dos efeitos da ácido acetilsalicílico sozinho por 2 horas após a primeira administração. A co-administração de anagrelida 1mg e ácido acetilsalicílico 900mg dose única, não teve efeito sobre o tempo de hemorragia, tempo de protrombina (PT) ou tempo de tromboplastina parcial ativada (aPTT). A relevância clínica desta interação em pacientes (TE) é desconhecida.

Em alguns pacientes TE tratados concomitantemente pelo ácido acetilsalicílico e anagrelida, ocorreram hemorragias. Portanto, os riscos potenciais do uso concomitante de anagrelida com ácido acetilsalicílico devem ser avaliados, principalmente em pacientes com um perfil de alto risco de hemorragia antes do tratamento ser iniciado.

A anagrelida é metabolizada, pelo menos em parte, pelo CYP1A2. Sabe-se que o CYP1A2 é inibido por vários medicamentos, incluindo a fluvoxamina, e tais medicamentos poderão, teoricamente, influenciar de forma adversa o *clearance* da anagrelida. A anagrelida demonstra ter uma atividade inibitória limitada em relação ao CYP1A2, o que poderá constituir um potencial teórico para interação com outros medicamentos co-administrados que compartilhem o mesmo mecanismo de depuração, por exemplo, a teofilina.

A anagrelida é um inibidor da fosfodiesterase III AMP cíclica (PDEIII). Os efeitos de medicamentos com propriedades semelhantes, tais como os inotrópos milrinona, enoximona, amrinona, olprinona e cilostazol, podem ser exacerbados pelo anagrelida.

Existe um único relato de que o sucralfato possa interferir com a absorção da anagrelida.

A anagrelida pode causar distúrbios intestinais em alguns pacientes e comprometer a absorção de contraceptivos hormonais orais.

Interações com alimentos:

A alimentação não apresentou efeito clinicamente significativo sobre a biodisponibilidade da anagrelida.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Manter à temperatura ambiente (entre 15°C e 30°C). Proteger da luz e manter em lugar seco.

Ao adquirir o medicamento confira sempre o prazo de validade.

“Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.”

“Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.”

Cápsula gelatinosa dura de cor branca contendo pó branco. As cápsulas não possuem gosto ou odor característico.

“Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.”

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

A dose inicial recomendada de AGRYLIN® (cloridrato de anagrelida) para pacientes adultos é de 0,5 mg, quatro vezes ao dia, ou 1 mg, duas vezes ao dia (2 cápsulas de 0,5 mg duas vezes ao dia), a qual deve ser mantida por pelo menos uma semana. Doses iniciais para pacientes pediátricos variam 0,5 mg por dia a 0,5 mg quatro vezes ao dia.

Como existem poucos dados sobre a dose inicial adequada para pacientes pediátricos, uma dose inicial de 0,5 mg por dia é recomendada. Tanto para pacientes adultos como pediátricos, a dosagem deve ser ajustada para a menor dose eficaz requerida para a redução e manutenção da contagem de plaquetas abaixo de $600 \times 10^9/L$ e preferencialmente, para a faixa entre $150 \times 10^9/L$ e $400 \times 10^9/L$. A dosagem deve ser aumentada em não mais que 0,5 mg/dia em qualquer semana. Não se é esperada uma dose de manutenção diferente para pacientes adultos e pediátricos. A dose não deve exceder 10 mg/dia ou 2,5 mg em uma dose única (vide “Precauções”).

Não há recomendações especiais para pacientes geriátricos.

O aumento da dose não deve exceder 0,5 mg/dia, em qualquer semana.

Os potenciais riscos e benefícios da terapia anagrelida em um paciente com leve diminuição da função hepática deve ser avaliada antes do tratamento ser iniciado. O uso de AGRYLIN® (cloridrato de anagrelida) em pacientes com disfunção hepática moderada a severa é contra-indicado (vide “Contraindicações”).

Para monitorar os efeitos da anagrelida e a prevenção da ocorrência da trombocitopenia, a contagem plaquetária deve ser feita a cada dois dias durante a primeira semana de tratamento e depois disso semanalmente até que a dose de manutenção seja alcançada.

Caracteristicamente, a contagem plaquetária inicia sua resposta dentro de 7 a 14 dias da dose adequada. O tempo de resposta completa, definida como contagem de plaquetas $\leq 600 \times 10^9/L$, variou de 4 a 12 semanas. A maioria dos pacientes obteve respostas adequadas em uma dose de 1,5 a 3 mg ao dia. Pacientes com conhecimento ou suspeita de doenças cardíacas, insuficiência renal ou disfunção hepática devem ser severamente monitorados.

“Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.”

9. REAÇÕES ADVERSAS

A análise dos eventos adversos em uma população de 942 pacientes diagnosticados com doenças mieloproliferativas de etiologias variadas (TE: 551; PV: 117; ODMF: 274) mostrou que todos estes grupos apresentaram o mesmo perfil de eventos adversos. Enquanto a maioria dos eventos adversos relatados durante a terapia com anagrelida foi de intensidade leve e diminuíram a sua frequência com a terapia contínua, foram relatados eventos adversos sérios em alguns pacientes.

As reações adversas sérias incluíram os seguintes eventos: insuficiência cardíaca congestiva, infarto do miocárdio, cardiomiopatia, cardiomegalia, bloqueio atrioventricular completo, fibrilação atrial, acidente vascular cerebral, pericardite, efusão pericardial, efusão pleural, infiltrado pulmonar, fibrose pulmonar, hipertensão pulmonar, pancreatite, ulceração gastroduodenal e ataque epilético.

Dos 942 pacientes tratados com anagrelida com duração média de aproximadamente 65 semanas, 161 (17%) descontinuaram o estudo devido a eventos adversos ou resultados anormais nos testes laboratoriais. Os eventos adversos mais comuns foram: enxaqueca, diarreia, edema, palpitação e dor abdominal.

Geralmente, a taxa de ocorrência de eventos adversos foi de 17,9 por 1.000 dias de tratamento. A taxa de ocorrência de eventos adversos aumentou com doses mais elevadas de anagrelida.

A conversão seguinte foi utilizada para calcular a frequência de reações adversas: Muito comum ($\geq 1/10$), comum (frequente) ($\geq 1/100$ a $<1/10$); Incomum (infrequente) ($\geq 1/1.000$ a $<1/100$); Rara ($\geq 1/10.000$ a $<1/1.000$), muito rara ($<1/10.000$), desconhecido (não pode ser estimado):

Desordens do metabolismo e da nutrição:

Muito comum: Edema, outros

Comum: edema periférico

Desordens do sistema nervoso

Muito comuns: enxaqueca, tontura

Comum: Parestesia

Desordens cardíacas:

Muito comuns: Palpitações

Comum: Taquicardia

Desordens respiratórias, torácicas e do mediastino:

Muito comum: dispnéia

Comum: faringite, tosse.

Desordens gastrointestinais:

Muito comum: diarreia, náuseas, dor abdominal, flatulência

Comum: Vômitos, anorexia, dispepsia

Desordens nos tecidos cutâneos e subcutâneos:

Comum: urticária, incluindo prurido

Desordens musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos:

Comum: Dor nas costas

Desordens gerais:

Muito comum: astenia, dor, outro

Comum: febre, dor no peito, mal-estar

Outras reações adversas observadas com AGRYLIN® (cloridrato de anagrelida) a partir de outros estudos e na pós-comercialização são os seguintes:

Desordens no sistema sanguíneo e linfático:

Comum: Anemia

Incomum: Trombocitopenia, pancitopenia, equimose, hemorragia

Desordens no metabolismo e nutrição:

Incomum: Perda de peso

Raro: Ganho de peso

Desordens no sistema nervoso:

Muito comum: Dor de cabeça

Incomum: Insônia, depressão, confusão, hipoestesia, nervosismo, boca seca, amnésia

Raro: Sonolência, coordenação anormal, disartria

Desordens oculares:

Raro: Visão anormal, visão dupla

Desordens auditivas:

Raro: Zumbido no ouvido

Desordens cardíacas:

Incomum: Falência cardíaca congestiva, hipertensão, arritmia, fibrilação atrial, taquicardia supraventricular, taquicardia ventricular, síncope

Raro: Angina pectoris, infarto do miocárdio, cardiomegalia, cardiomiopatia, efusão pericardial, vasodilatação, hipotensão postural

Não conhecido: *Torsades de pointes*

Desordens respiratória, torácica e mediastinal:

Incomum: Epistaxe, efusão pleural, pneumonia

Não conhecido: Alveolite alérgica, incluindo doença pulmonar intersticial e pneumonite.

Desordens gastrointestinais:

Incomum: Pancreatite, constipação, hemorragia gastrointestinal, desordem gastrointestinal

Raro: Colite, gastrite, sangramento na gengiva

Desordens hepatobiliares:

Incomum: Aumento das enzimas hepáticas

Não conhecido: Hepatite

Desordens na pele e no tecido subcutâneo:

Incomum: Alopecia, descoloração da pele

Raro: Pele seca

Desordens no músculo-esqueleto e tecidos conectores:

Incomum: Mialgia, artralgia

Desordens renal e urinária:

Incomum: Impotência

Raro: Noctúria, falência renal

Não conhecido: nefrite túbulo-intersticial

Desordens gerais:

Comum: Fadiga

Incomum: Fraqueza, calafrio

Raro: Sintomas parecidos com a gripe

Investigações:

Raro: Aumento de creatinina no sangue

“Em casos de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária – NOTIVISA, disponível em www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm, ou para Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.”

10. SUPERDOSE

Toxicidade aguda e sintomas:

Doses orais únicas de cloridrato de anagrelida de 2.500, 1.500 e 200 mg/kg não foram letais em camundongos, ratos e macacos, respectivamente. Os sintomas de toxicidade aguda foram: atividade motora diminuída em camundongos e ratos e fezes soltas e apetite diminuído em macacos.

Foram relatados casos de intencional superdosagem com cloridrato de anagrelida.

A redução plaquetária decorrente da terapia com anagrelida está relacionada à dose; portanto, espera-se que em casos de superdosagem e ocorra trombocitopenia, com potencial para causar sangramento. Caso ocorra superdosagem, também pode ser esperada a ocorrência de toxicidade do sistema nervoso central e cardíaco.

Sintomas relatados incluem taquicardia sinusal e vômitos.

Administração e tratamento:

Em casos de superdosagem, é necessária a supervisão clínica estreita do paciente; incluindo especialmente o monitoramento da contagem das plaquetas quanto à trombocitopenia. A dosagem deve ser diminuída ou interrompida, caso apropriado, até que a contagem de plaquetas retorne a sua faixa normal.

“Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.”

III) DIZERES LEGAIS

Farm. Resp.: Adriano Pinheiro Coelho
CRF-SP nº. 22.883
Registro MS nº. 1.3569.0030

Fabricado e embalado por:
DSM Pharmaceuticals Inc.
North Carolina – United States

Registrado sob licença da:
Shire Pharmaceutical Development Inc.

Importado e Comercializado por:
EMS S/A
Hortolândia – SP.

Registrado por:
EMS SIGMA PHARMA LTDA.
Rod. Jornalista F. A. Proença, km 08
Bairro Chácara Assay – CEP: 13186-901 – Hortolândia/SP
CNPJ: 00.923.140/0001-31 – INDÚSTRIA BRASILEIRA

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

Nº. do lote, data de fabricação e validade: vide bula e cartucho.

SAC 0800-19122
www.ems.com.br



Histórico de alteração para a bula

Número do expediente	Nome do assunto	Data da notificação/petição	Data de aprovação da petição	Itens alterados
NA	(10458) – MEDICAMENTO NOVO – Inclusão Inicial de Texto de Bula	14/05/2013	14/05/2013	Não houve alteração no texto de bula. Submissão eletrônica apenas para disponibilização do texto de bula no Bulário eletrônico da ANVISA.
0773267/13-8 (13/09/2013)	10278 - MEDICAMENTO NOVO - Alteração de Texto de Bula	12/09/2013	12/09/2012	Inclusão de informações de seguranças do produto