

MONBOC
(cloridrato de anagrelida)
EMS S/A
cápsula dura
0,5 mg

I) IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

MONBOC

cloridrato de anagrelida

MEDICAMENTO SIMILAR EQUIVALENTE AO MEDICAMENTO DE REFERÊNCIA

APRESENTAÇÃO

MONBOC (cloridrato de anagrelida) cápsula dura de 0,5 mg. Embalagem contendo 100 cápsulas.

USO ORAL

USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 7 ANOS

COMPOSIÇÃO

Cada cápsula contém:

cloridrato de anagrelida monoidratado* 0,61 mg

excipiente** q.s.p. 1 cápsula

* Equivalente a 0,5 mg de anagrelida.

** povidona, lactose, lactose monoidratada, celulose microcristalina, crospovidona e estearato de magnésio.

II) INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

MONBOC é indicado como terapia de segunda linha para o tratamento de pacientes com trombocitemia essencial decorrente de neoplasias mieloproliferativas, que sejam intolerantes ou refratários ao tratamento com hidroxiureia, para reduzir a contagem elevada de plaquetas e o risco de trombose e para melhorar os sintomas associados, incluindo eventos trombo-hemorrágicos.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

População adulta

A segurança e a eficácia de anagrelida como um agente de redução de plaquetas foram avaliadas em quatro estudos clínicos abertos, não controlados (estudos 700-012, 700-014, 700-999 e 13970-301), incluindo mais de 4000 pacientes com neoplasias mieloproliferativas (NMPs).

Estudo 700-012¹ – Anagrelida para redução das plaquetas em pacientes com trombocitemia essencial.

Estudo multicêntrico, aberto e autocontrolado em trombocitemia essencial (TE). Foram avaliados quanto à resposta 34 pacientes com TE tratados com anagrelida por pelo menos 4 semanas. Os pacientes receberam uma dosagem média inicial de anagrelida de 4,1 mg/dia. Os objetivos primários do estudo foram determinar através da variação da dose se a terapia com anagrelida pode diminuir de maneira previsível a contagem das plaquetas em pacientes com TE, e se uma dose estável pode ser obtida para tratamento prolongado. O objetivo secundário foi acumular dados de segurança em longo prazo. A eficácia foi definida como: redução e manutenção das contagens das plaquetas inferiores a $600 \times 10^9/L$. Redução significativa e manutenção das contagens das plaquetas foram relatadas a partir de um valor basal médio de $1297 \times 10^9/L$ até dentro ou próximo da faixa fisiológica ($150 \times 10^9/L - 400 \times 10^9/L$) na maioria dos pacientes com TE durante o estudo. 82% dos pacientes obtiveram resposta completa; 6% obtiveram resposta parcial. O número médio de dias até o início da resposta completa ou parcial foi 19 dias para indivíduos responsivos completos e 16 dias para indivíduos responsivos parciais. Os eventos adversos mais comuns relatados foram: cefaleia, náusea, dor, palpitações e tontura.

Estudo 700-014² – Estudo de fase II de anagrelida para o tratamento de pacientes com trombocitemia.

Estudo multicêntrico, aberto e autocontrolado, de duração indeterminada em trombocitemia. Foram avaliados quanto à resposta 254 pacientes com trombocitemia tratados com anagrelida por pelo menos 4 semanas. Os pacientes receberam uma dosagem média inicial de anagrelida de 2,3 mg/dia. O objetivo primário deste estudo foi determinar a capacidade de anagrelida de reduzir e manter a contagem das plaquetas na faixa fisiológica, ou próxima desta, em pacientes com trombocitemia. Os objetivos secundários foram determinar o efeito de anagrelida sobre os sintomas da trombocitemia e monitorar a segurança de anagrelida. A eficácia foi definida como: redução e manutenção das contagens das plaquetas inferiores a $600 \times 10^9/L$, ou uma redução de $\geq 50\%$ em relação ao valor basal. Redução significativa e manutenção da contagem das plaquetas foram relatadas a partir de um valor basal médio de $1297 \times 10^9/L$ até dentro ou próximo da faixa fisiológica ($150 \times 10^9/L - 400 \times 10^9/L$) na maioria dos pacientes durante o estudo. 79% dos pacientes obtiveram resposta completa; 8% obtiveram resposta parcial. O número médio de dias até o início da resposta completa ou parcial foi 19 dias para indivíduos responsivos completos e 13 dias para indivíduos responsivos parciais. O número de relatos de sintomas secundários à trombocitemia tendeu a diminuir durante este estudo de 4 anos. Isso correspondeu a uma redução na contagem média das plaquetas ao longo do tempo durante o tratamento. Os eventos adversos mais comuns relatados foram: cefaleia, náusea, dor, palpitações e tontura.

Estudo 700-999³ – Anagrelida: Estudo do Uso Compassivo.

Estudo aberto, autocontrolado, da segurança e eficácia de anagrelida para o tratamento de pacientes com trombocitemia, nos quais outras terapias falharam. Foram avaliados quanto à resposta de eficácia 242 pacientes tratados com anagrelida por pelo menos 4 semanas. A dose média de anagrelida dada aos pacientes oscilou entre 2,1 e 2,5 mg/dia. O objetivo primário deste estudo foi determinar a capacidade de anagrelida de reduzir e manter a contagem das plaquetas na faixa fisiológica, ou próxima desta, em pacientes com trombocitemia. O objetivo secundário foi determinar o efeito de anagrelida sobre os sintomas da trombocitemia. A eficácia de anagrelida sobre a contagem das plaquetas foi observada após 4 semanas de tratamento. A contagem média basal de $1123 \times 10^9/L$ diminuiu até um valor médio de $684,8 \times 10^9/L$ ($p < 0,001$). Ao longo do tempo restante do estudo, a contagem das plaquetas continuou a diminuir, sendo os valores médios $570 \times 10^9/L$, $470 \times 10^9/L$ e $450 \times 10^9/L$ no final de 1, 2 e 3 anos de tratamento. A incidência de sintomas associados à trombocitemia foi alterada drasticamente, reduzindo de uma incidência no primeiro mês (basal) de 27% para uma incidência de 7% durante o segundo mês. A taxa de incidência permaneceu baixa (2-3%) ao longo do restante do ano durante o qual a análise foi conduzida. A redução na incidência de sintomas imitou a redução na contagem das plaquetas. Os eventos adversos mais comuns relatados foram: cefaleia, náusea, palpitações, edema, diarreia e dor abdominal.

Estudo 13970-301⁴ – Protocolo aberto para o uso de cloridrato de anagrelida em pacientes com trombocitemia.

Estudo aberto e multicêntrico. O objetivo primário deste estudo foi avaliar os dados de eficácia e segurança em longo prazo na utilização de anagrelida na trombocitemia secundária às doenças mieloproliferativas em pacientes provenientes dos estudos 700-012, 700-014 e 700-999 e naqueles não expostos anteriormente à anagrelida que entraram neste estudo 13970-301. Foram avaliados quanto à resposta de eficácia 934 pacientes tratados com anagrelida por pelo menos 4 semanas. As doses diárias médias de anagrelida de logo abaixo de 2 mg/dia foram obtidas até o final do mês 1. A dose média permaneceu relativamente constante durante todo o restante do estudo, embora tenha ocorrido um aumento discreto nos valores médios até o final do mês 6. A eficácia foi definida como “Resposta Completa”: redução na contagem das plaquetas até menos do que $600 \times 10^9/L$ ou $\geq 50\%$ em relação ao valor basal por pelo menos 4 semanas, e “Resposta Parcial”: redução na contagem das plaquetas de 20% a $<50\%$ em relação ao valor basal com manutenção destes níveis por pelo menos 4 semanas. 67% dos pacientes obtiveram resposta completa; 11-12% obtiveram resposta parcial. O tempo mediano até a medição da resposta completa ou parcial foi 71 dias na população global avaliável quanto à eficácia. Os eventos adversos mais comuns relatados foram: cefaleia, náusea, diarreia, tontura e dor abdominal.

População pediátrica

Um estudo aberto, de segurança e PK/PD foi realizado em 18 pacientes pediátricos com 7-16 anos de idade (8 pacientes com 7-11 anos de idade e 10 pacientes com 12-16 anos de idade, idade média de 12 anos; 8 homens e 10 mulheres) com trombocitemia decorrente de TE em comparação com 17 pacientes adultos (idade média de 66 anos, 9 homens e 8 mulheres). Após 12 semanas de tratamento, as contagens de plaquetas reduziram para níveis controlados⁵.

Antes da entrada no estudo, 17 de 18 pacientes pediátricos e 12 de 17 pacientes adultos tinham recebido tratamento com anagrelida por uma média de 2 anos. A dose diária total mediana inicial determinada pela revisão retrospectiva do esquema, para pacientes pediátricos e pacientes adultos com TE que receberam anagrelida antes da entrada no estudo, foi de 1 mg para cada uma das três faixas etárias (pacientes com 7-11 e 12-16 anos de idade e adultos). A dose inicial para 6 pacientes virgens de tratamento com anagrelida na entrada no estudo foi de 0,5 mg uma vez ao dia. Na conclusão do estudo, as doses diárias totais medianas para manutenção foram semelhantes entre as faixas etárias, mediana de 1,75 mg para pacientes com 7-11 anos de idade, 2,25 mg para pacientes com 12-16 anos de idade, e 1,5 mg para adultos.

Em outro estudo aberto⁴, a anagrelida reduziu a contagem de plaquetas em 12 pacientes pediátricos (faixa etária de 6,8 a 17,4 anos de idade; 6 do sexo masculino e 6 do sexo feminino), incluindo 8 pacientes com TE, 2 pacientes com leucemia mieloide crônica (LMC), 1 paciente com policitemia vera (PV) e 1 paciente com outras neoplasias mieloproliferativas (ONMP). Os pacientes iniciaram a terapia com 0,5 mg quatro vezes ao dia até a dose máxima diária de 10 mg. A duração mediana do tratamento foi de 18,1 meses com uma variação de 3,1 a 92 meses. Três pacientes receberam tratamento por mais de três anos.

Estudo SPD422-404⁶ – Estudo de Registro de Anagrelida em Doença Pediátrica.

Um estudo multicêntrico de registro teve como objetivos: 1) observar a progressão de doença, sintomas e efeitos do tratamento na contagem de plaquetas; 2) resumir a utilização de medicamentos em terapias citorredutoras, a avaliação de longo prazo da progressão da doença, a incidência e gravidade dos eventos adversos (EAs) e a segurança das terapias citorredutoras em uma população de participantes da pesquisa pediátricos. 69 participantes da pesquisa foram incluídos. 64 participantes da pesquisa com trombocitemia essencial (TE) de acordo com os critérios da Organização Mundial de Saúde (OMS) entre 6 e 17 anos tiveram dados de acompanhamento. O registro demonstrou que a maioria dos participantes da pesquisa pediátricos com TE não é tratada com terapias citorredutoras. Quando a terapia citorredutora foi necessária, cloridrato de anagrelida foi usado mais frequentemente do que hidroxureia ou interferon como terapia de primeira linha. Os participantes da pesquisa foram tratados com cloridrato de anagrelida em doses baixas (dose mediana de 0,028 mg/kg [com base na primeira aferição do peso] ou 0,019 mg/kg [com base na última aferição do peso]). Outras terapias citorredutoras utilizadas durante o estudo foram hidroxycarbamida, utilizada em uma dose mediana de 22,117 mg/kg (com base na primeira aferição do peso) e 14,955 mg/kg (com base na última aferição do peso) e interferon α -2A, utilizado em uma dose mediana de 0,003 mg/kg (com base tanto na primeira quanto na última aferição do peso).

Ácido salicílico foi utilizado por aproximadamente 30% dos participantes da pesquisa em uma dose mediana de 81,3 mg. A contagem de plaquetas foi controlada de forma adequada em participantes da pesquisa recebendo terapia citorredutora, mas não em participantes da pesquisa sem uso de terapia citorredutora. No grupo de terapia citorredutora não houve diferença no parâmetro observado de eficácia entre o grupo global de citorredução e o sub-grupo que recebeu cloridrato de anagrelida. A progressão da doença foi relatada em 4 participantes de pesquisa. A terapia com cloridrato de anagrelida, assim como a terapia com outros agentes citorredutores, foi bem tolerada.

Referências

- 1) Shire Data on file: Study 700-012 – Anagrelide for platelet reduction in patients with essential thrombocythemia, 1992.
- 2) Shire Data on file: Study 700-014 – A phase II study of anagrelide for the treatment of patients with thrombocythemia, 1992.
- 3) Shire Data on file: Study 700-999 – Anagrelide: Compassionate Use Study, 1995.
- 4) Shire Data on file: Study 13970-301 – An open protocol for the use of anagrelide hydrochloride for patients with thrombocythemia, 2002.
- 5) Shire Data on file: Study SPD422-405a – A retrospective analysis of pooled data from Studies SPD422-202 and SPD422-203 to compare pharmacokinetic and pharmacodynamics parameters across the age groups 6-11 years, 12-17 years, 18-64 years and ≥ 65 years.
- 6) Shire Data on file: Study SPD422-404 – Multicentre paediatric disease registry in essential thrombocythaemia (ET).

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades farmacodinâmicas

O mecanismo exato pelo qual a anagrelida reduz a contagem de plaquetas no sangue é desconhecido. Em estudos de cultura celular, a anagrelida suprimiu a expressão de fatores de transcrição, incluindo GATA-1 e FOG-1, necessários para a megacariocitopoiese, por fim, levando à redução na produção de plaquetas.

No sangue coletado de voluntários normais, tratados com anagrelida, foi observada uma interrupção na fase pós-mitótica do desenvolvimento de megacariócitos e uma redução no tamanho e na ploidia de megacariócitos. Em doses terapêuticas, a anagrelida não produz alterações significativas nas contagens de leucócitos ou nos parâmetros de coagulação, e pode ter um efeito pequeno, mas não significativo do ponto de vista clínico, nos parâmetros de eritrócitos. O metabólito ativo, 3-hidróxi-anagrelida, possui potência e eficácia semelhantes às da anagrelida no efeito de redução de plaquetas; contudo, a exposição (mensurada por AUC do plasma) a 3-hidróxi-anagrelida é de aproximadamente 2 vezes em comparação com anagrelida.

A anagrelida e 3-hidróxi-anagrelida inibem a fosfodiesterase 3 (PDE3) do AMP cíclico e o 3-hidróxi-anagrelida é aproximadamente 40 vezes mais potente que a anagrelida (IC_{50} s = 0,9 e 36 nM, respectivamente). A inibição de PDE3 não altera a produção de plaquetas. Inibidores de PDE3, como uma classe, podem inibir a agregação plaquetária. Contudo, a inibição significativa da agregação plaquetária é observada apenas em doses de anagrelida mais altas do que aquelas normalmente necessárias para reduzir a contagem de plaquetas. Inibidores de PDE3 apresentam efeitos cardiovasculares (CV), incluindo vasodilatação, efeitos inotrópicos e cronotrópicos positivos.

Efeitos Sobre a Frequência Cardíaca e Intervalo QTc

O efeito de dois níveis de dose de anagrelida (doses únicas de 0,5 mg e 2,5 mg) na frequência cardíaca e no intervalo QTc foi avaliado em um estudo randomizado, duplo-cego, controlado por placebo e por medicamento ativo, cruzado, em homens e mulheres adultos saudáveis⁷.

Um aumento na frequência cardíaca relacionado à dose foi observado durante as primeiras 12 horas, com o aumento máximo ocorrendo por volta do momento de concentrações máximas. A alteração máxima na frequência cardíaca média ocorreu em 2 horas após a administração e foi de +7,8 batimentos por minuto (bpm) para 0,5 mg e + 29,1 bpm para 2,5 mg.

Um aumento temporário e aparente no QTc médio foi observado para ambas as doses durante períodos de aumento na frequência cardíaca e a alteração máxima no QTcF médio (correção de Fridericia) foi de +0,5 mseg, ocorrendo em 2 horas para 0,5 mg e +10,0 mseg, ocorrendo em 1 hora para 2,5 mg. A evidência sugere que esse aumento no QTc possa ser decorrente do efeito fisiológico do aumento na frequência cardíaca e da histerese QT-RR correspondente, em vez de um efeito direto sobre a repolarização.

Referências

- 7) Troy S *et al.* Effect of anagrelide on cardiac repolarization in healthy volunteers: a randomized, double-blind, placebo- and positive-controlled, thorough QT study. *Pharmacology Research and Perspectives* 2014;2(6):e00080:1-15.

Propriedades farmacocinéticas

Linearidade: a proporcionalidade da dose foi observada na faixa de dose de 0,5 a 2,5 mg.

Absorção: após a administração oral de anagrelida a humanos, no mínimo 70% é absorvido no trato gastrointestinal. Em sujeitos em jejum, os níveis máximos de plasma ocorrem 1 hora após a administração. Os dados farmacocinéticos de sujeitos saudáveis estabeleceram que o alimento reduz a C_{max} de anagrelida em 14%, mas aumenta a AUC em 20%.

O alimento também reduziu a C_{max} do metabólito ativo, 3-hidróxi-anagrelida, em 29%, embora não tenha tido efeito na AUC.

Metabolismo: a anagrelida é metabolizada primariamente pela CYP1A2 para formar 3-hidróxi-anagrelida, que é metabolizada adicionalmente via CYP1A2 no metabólito inativo, RL603.

Eliminação: A meia-vida plasmática da anagrelida é curta, de aproximadamente 1,5 hora e, conforme esperado a partir de sua meia-vida, não há evidência de acúmulo de anagrelida no plasma. Menos de 1% da dose administrada é recuperada na urina como anagrelida, e aproximadamente 3% e 16-20% da dose administrada são recuperados como 3-hidróxi-anagrelida e RL603, respectivamente.

Pacientes pediátricos: os dados farmacocinéticos de crianças e adolescentes (faixa etária de 7-16 anos) com trombocitopenia essencial (TE) expostos ao medicamento em condições de jejum indicam que a dose normalizou a exposição, a C_{max} e AUC da anagrelida tenderam a ser mais altas em crianças/adolescentes em comparação com adultos. Também houve tendência de exposição normalizada pela dose mais alta para o metabólito ativo

Pacientes geriátricos: Os dados farmacocinéticos de pacientes idosos em jejum com TE (faixa etária de 65-75 anos) em comparação com pacientes adultos em jejum (faixa etária de 22-50 anos) indicam que a C_{max} e a AUC de anagrelida foram de 36% e 61% mais altas, respectivamente, em pacientes idosos, mas que a C_{max} e a AUC do metabólito ativo, 3-hidróxi-anagrelida, foram 42% e 37% mais baixas, respectivamente, nos pacientes idosos. Essas diferenças foram provavelmente causadas pelo metabolismo pré-sistêmico mais baixo de anagrelida para o 3-hidróxi-anagrelida nos pacientes idosos.

Comprometimento hepático: o metabolismo hepático é a principal via de *clearance* da anagrelida. A anagrelida não foi estudada em pacientes com comprometimento hepático grave. Um estudo farmacocinético na dose única de 1 mg de anagrelida em sujeitos com comprometimento hepático moderado (pontuação de Child Pugh 7-9) mostrou um aumento de 2 vezes na C_{max} média da anagrelida e um aumento de 8 vezes na AUC média da anagrelida em comparação com os sujeitos saudáveis. Além disso, sujeitos com comprometimento hepático moderado mostraram C_{max} média 24% mais baixa de 3-hidróxi-anagrelida e AUC média 77% mais alta de 3-hidróxi-anagrelida em comparação com sujeitos saudáveis.

4. CONTRAINDICAÇÕES

MONBOC é contraindicado em pacientes com:

- Comprometimento hepático grave;
- Comprometimento renal moderado a grave (*clearance* de creatinina < 50 mL/min);
- Hipersensibilidade conhecida ou reação de idiossincrasia à anagrelida ou qualquer um dos excipientes.

Este medicamento não é recomendado para uso em crianças menores do que 7 anos de idade devido à falta de dados nessa população.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Advertências

Toxicidade cardiovascular: anagrelida é um inibidor da fosfodiesterase 3, e pode causar vasodilatação, taquicardia, palpitações e insuficiência cardíaca congestiva. Devido aos seus efeitos inotrópicos e cronotrópicos positivos, a anagrelida deve ser usada com cautela em pacientes com doença cardíaca conhecida ou suspeita, e somente se os possíveis benefícios da terapia superarem os possíveis riscos.

Torsades de Pointes e taquicardia ventricular foram reportadas com anagrelida. Recomenda-se um exame cardiovascular pré-tratamento (incluindo investigações como ecocardiograma, eletrocardiograma) para todos os pacientes. Os pacientes devem ser monitorados durante o tratamento quanto a efeitos cardiovasculares e outras investigações devem ser realizadas conforme necessário.

A anagrelida demonstrou aumentar a frequência cardíaca, resultando em um aumento aparente no intervalo QTc do eletrocardiograma em voluntários saudáveis. O impacto clínico desse efeito é desconhecido.

Não utilizar anagrelida em pacientes com fatores de risco conhecidos para prolongamento do intervalo QT, como síndrome de QT longo congênito, história conhecida de prolongamento de QTc adquirido, produtos médicos que podem prolongar o intervalo QTc e hipocalcemia.

Deve-se ter cautela, também, em populações que podem apresentar uma concentração plasmática máxima (C_{max}) mais alta de anagrelida ou seu metabólito ativo, 3-hidróxi-anagrelida, por exemplo, comprometimento hepático ou uso com inibidores de CYP1A2.

Toxicidade pulmonar: doenças pulmonares intersticiais (incluindo alveolite alérgica, pneumonia eosinofílica e pneumonite intersticial) tem sido associadas ao uso de anagrelida em relatórios pós-comercialização. A maioria dos casos apresentava dispnéia progressiva com infiltração pulmonar. O tempo de início variou de 1 semana a vários anos após o início do anagrelida. Se houver suspeita de doenças pulmonares, descontinuar **MONBOC** e avaliar. Os sintomas podem melhorar após a interrupção.

Hemorragia: o uso concomitante de anagrelida e ácido acetilsalicílico foi associado a eventos hemorrágicos importantes. Os pacientes devem ser monitorados durante o tratamento quanto a sangramentos, incluindo aqueles que estão recebendo terapia concomitante com outras drogas que podem causar sangramento (por exemplo anticoagulantes, inibidores da PDE3, anti-inflamatórios não esteroidais, agentes antiplaquetários e inibidores seletivos da recaptação de serotonina).

Hepático: os possíveis riscos e benefícios da terapia com anagrelida em um paciente com comprometimento hepático leve a moderado devem ser avaliados antes e durante o tratamento.

Risco trombótico: A interrupção abrupta do tratamento ou redução substancial da dose de anagrelida devem ser evitadas devido ao risco de aumento repentino na contagem de plaquetas, o que pode levar a potenciais complicações trombóticas fatais, como enfarte cerebral (veja o item 8.POSOLOGIA E MODO DE USAR).

Precauções

Pacientes pediátricos: a experiência com anagrelida em pacientes pediátricos foi baseada em um estudo aberto, de segurança e PK/PD realizado em 18 pacientes pediátricos com 7-16 anos de idade com trombocitemia decorrente de TE.

Não houve tendências nem diferenças aparentes nos tipos de eventos adversos observados entre os pacientes pediátricos em comparação com aqueles apresentados por pacientes adultos.

Pacientes geriátricos: durante o desenvolvimento clínico, aproximadamente 50% dos pacientes tratados com anagrelida tinham mais de 60 anos de idade e não foram necessárias alterações específicas na dose desses pacientes.

Comprometimento hepático: o metabolismo hepático representa a principal via de *clearance* da anagrelida. A exposição à anagrelida é aumentada em 8 vezes em pacientes com comprometimento hepático moderado e a redução da dose é necessária. O uso de anagrelida em pacientes com comprometimento hepático grave não foi estudado e é contraindicado. A função hepática deve ser avaliada antes e durante o tratamento.

Comprometimento renal: um estudo farmacocinético na dose única de 1 mg de anagrelida em indivíduos com comprometimento renal grave (*clearance* de creatinina <30 mL/min) não mostrou efeitos significativos sobre a farmacocinética da anagrelida. A exposição (AUC_{0-∞}) ao metabólito ativo de anagrelida, 3-hidróxi-anagrelida, foi aproximadamente 50% mais alta em indivíduos com comprometimento renal; contudo, as concentrações plasmáticas máximas observadas não diferiram entre os grupos do estudo. **Os potenciais riscos e benefícios da terapia com anagrelida em pacientes com comprometimento da função renal devem ser avaliados antes do início do tratamento.**

Monitoramento laboratorial: a terapia exige supervisão clínica atenta do paciente, que incluirá um hemograma completo (hemoglobina, contagem de leucócitos e contagem de plaquetas) e avaliação da função hepática (ALT e AST), função renal (creatinina sérica e ureia) e de eletrólitos (potássio, magnésio e cálcio).

Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

MONBOC pode prejudicar a capacidade do paciente para se envolver em atividades potencialmente perigosas tais como operar máquinas ou veículos. Pacientes que apresentaram tonturas durante o tratamento não devem conduzir veículos ou operar máquinas, pois sua habilidade e atenção podem estar prejudicadas.

Este medicamento contém LACTOSE

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

Categoria C de risco na gravidez

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

O uso de anagrelida não é recomendado durante a gravidez. Mulheres com potencial para engravidar devem fazer uso de métodos de contracepção adequados durante o tratamento com a anagrelida.

Estudos em animais mostraram toxicidade reprodutiva. O risco em potencial para humanos é desconhecido.

Há informações limitadas sobre o resultado de gestações em pacientes expostas à anagrelida. Se a anagrelida for usada durante a gestação, ou se a paciente engravidar durante o uso do produto medicinal, ela deve ser orientada sobre o possível risco ao feto e o uso de um tratamento alternativo deve ser considerado.

Fertilidade: nenhum dado em humanos sobre o efeito de anagrelida na fertilidade encontra-se disponível.

Em ratos machos, não houve efeito na fertilidade ou no desempenho reprodutivo com a anagrelida. Em ratos fêmeas, usando-se doses excessivas em relação à faixa terapêutica, a anagrelida interrompeu a implantação.

Estudos de Desenvolvimento Embrifo-fetal: doses maternalmente tóxicas de anagrelida em ratos e coelhos foram associadas à reabsorção elevada do embrião e mortalidade fetal.

Em um estudo de desenvolvimento pré e pós-natal em ratos fêmeas, a anagrelida, em doses orais de ≥ 10 mg/kg produziu um aumento não adverso na duração gestacional. Na dose NOEL (3 mg/kg/dia), a AUC para anagrelida e os metabólitos 3-hidróxi-anagrelida e RL603 foram 14,2 e 2 vezes mais altas do que a AUC em humanos que administraram uma dose oral de 2 mg/dia de anagrelida.

A anagrelida, na dose de ≥ 60 mg/kg, aumentou o tempo de parto e a mortalidade nas fêmeas e nos fetos, respectivamente. Na dose NOEL (30 mg/kg/dia), as AUCs para anagrelida e os metabólitos ativos 3-hidróxi-anagrelida e RL603 foram de 425, 31 e 13 vezes mais altas do que a AUC em humanos que administraram uma dose oral de anagrelida de 2 mg/dia, respectivamente.

Em um estudo de transferência placentária, uma dose oral única de [¹⁴C]-cloridrato de anagrelida foi administrada a ratos fêmeas prenhes no Dia 17 de gestação. A radioatividade relacionada ao medicamento foi detectada no tecido materno e fetal.

Lactação: a excreção de material relacionado à anagrelida no leite materno foi demonstrado em ratos fêmeas.

Em ratos fêmeas que receberam a dose única oral de [¹⁴C]-cloridrato de anagrelida, material relacionado ao medicamento foi detectado no leite, com razões de concentração plasmática maternas-leite de até 3,5 sendo observadas. Devido ao potencial para reações adversas em crianças lactentes, deve-se tomar uma decisão sobre descontinuar a amamentação ou descontinuar o medicamento, levando-se em consideração a importância do medicamento para a mãe.

Carcinogênese / Mutagênese: os estudos sobre o potencial genotóxico de anagrelida não identificaram qualquer efeito mutagênico ou clastogênico.

Em um estudo de carcinogenicidade de dois anos em ratos, achados não neoplásicos e neoplásicos foram observados e relacionados ou atribuídos a um efeito farmacológico exagerado. Entre eles, a incidência de feocromocitomas adrenais estava elevada em relação ao controle em machos em todos os níveis de dose (≥ 3 mg/kg/dia) e em fêmeas que recebiam 10 mg/kg/dia e acima. A dose mais baixa em machos (3 mg/kg/dia) corresponde a 37 vezes a exposição na AUC em humanos após a dose de 1 mg duas vezes ao dia.

Adenocarcinomas uterinos, de origem epigenética, poderiam estar relacionados à indução da enzima da família CYP1. Eles foram observados nas fêmeas que receberam 30 mg/kg/dia, correspondendo a 572 vezes a exposição na AUC em humanos após a dose de 1 mg duas vezes ao dia.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Efeitos da Anagrelida em Outras Substâncias

Outros Inibidores de PDE3

A anagrelida é um inibidor de PDE3. Os efeitos de produtos medicinais com propriedades semelhantes, como agentes inotrópicos milrinona, enoximona, amrinona, olprinona e cilostazol podem ser exacerbados pela anagrelida.

Ácido Acetilsalicílico e Medicamentos que Aumentam o Risco de Hemorragia

Em doses terapêuticas, a anagrelida pode potencializar os efeitos de outros produtos medicinais que inibem a agregação plaquetária.

Ácido Acetilsalicílico: ocorreram hemorragias importantes em alguns pacientes com trombocitemia essencial (TE) tratados com ácido acetilsalicílico e anagrelida de forma concomitante. Portanto, os possíveis riscos do uso concomitante de anagrelida com ácido acetilsalicílico devem ser avaliados, principalmente em pacientes com perfil de alto risco para hemorragia antes de o tratamento ser iniciado.

Em dois estudos clínicos de interação em indivíduos saudáveis, a administração concomitante da dose única de 1 mg de anagrelida e 900 mg de ácido acetilsalicílico ou a dose repetida de 1 mg de anagrelida uma vez ao dia e 75 mg de aspirina uma vez ao dia, mostraram maiores efeitos de agregação antiplaquetária *ex-vivo* do que a administração de ácido acetilsalicílico isolada.

Varfarina: estudos de interação *in vivo* em humanos demonstraram que a anagrelida não afeta as propriedades farmacocinéticas da varfarina.

Medicamentos Metabolizados por CYP1A2

A anagrelida demonstra certa atividade inibitória em direção a CYP1A2, o que pode apresentar um potencial teórico para interação com outros produtos medicinais administrados de forma concomitante que compartilham esse mecanismo de *clearance*, por exemplo, a teofilina.

Digoxina: estudos de interação *in vivo* em humanos demonstraram que a anagrelida não afeta as propriedades farmacocinéticas da digoxina.

Efeito de Outras Substâncias na Anagrelida

Inibidores de CYP1A2: a anagrelida e seu metabólito ativo são metabolizados primariamente pela CYP1A2.

Sabe-se que a CYP1A2 é inibida por vários produtos medicinais, incluindo a fluvoxamina e a ciprofloxacina, e tais produtos medicinais poderiam, teoricamente, reduzir o *clearance* da anagrelida, dessa forma aumentando as concentrações plasmáticas.

Indutores de CYP1A2: indutores de CYP1A2 poderiam reduzir a exposição à anagrelida. Pacientes que administram indutores de CYP1A2 de forma concomitante (por exemplo, omeprazol) podem precisar ter sua dose titulada para compensar a redução na exposição à anagrelida.

Digoxina ou Varfarina: estudos de interação *in vivo* em humanos demonstraram que a digoxina e a varfarina não afetam as propriedades farmacocinéticas da anagrelida.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Conservar em temperatura ambiente (entre 15°C e 30°C). Proteger da luz e umidade.

Prazo de validade é de 24 meses a partir da data de fabricação.

Após aberto, válido por 100 dias.

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.

Características do produto

Cápsula de gelatina dura, de cor branca na tampa e no corpo, contendo granulado branco.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

O tratamento com **MONBOC** deve ser iniciado por médico com experiência no tratamento de trombocitemia essencial.

Adultos e idosos: a dose inicial recomendada de anagrelida é 0,5 mg duas vezes ao dia.

Pacientes pediátricos: há dados limitados sobre a dose inicial adequada para pacientes pediátricos. As doses iniciais em pacientes pediátricos variaram de 0,5 mg por dia a 0,5 mg quatro vezes ao dia (qid), de forma que uma dose inicial de 0,5 mg por dia é recomendada.

Comprometimento hepático: anagrelida é contraindicada a pacientes com comprometimento hepático grave. Os potenciais riscos e benefícios da terapia com anagrelida em pacientes com disfunção hepática devem ser avaliados antes do tratamento ser iniciado. Pacientes com comprometimento hepático de leve a moderado devem ser avaliados antes e durante o tratamento. É recomendado que pacientes com comprometimento hepático moderado iniciem o tratamento com anagrelida com uma dose inicial de 0,5 mg/dia e monitorar frequentemente eventos cardiovasculares. O tratamento com **MONBOC** não é recomendado em pacientes com transaminases elevadas (acima de 5 vezes o limite superior do normal).

Comprometimento renal: os potenciais riscos e benefícios da terapia com anagrelida em pacientes com disfunção renal devem ser avaliados antes do tratamento ser iniciado. Titulação cuidadosa da dose deve ser seguida nesta população para atingir a menor dose eficaz.

Titulação

Pacientes adultos: a dose inicial deve ser mantida por pelo menos uma semana. Após uma semana, a dose pode ser titulada, com base no indivíduo, para alcançar a dose efetiva mais baixa necessária para reduzir e/ou manter uma contagem de plaquetas abaixo de $600 \times 10^9/L$ e idealmente, em níveis entre $150 \times 10^9/L$ e $400 \times 10^9/L$. O aumento da dose não deve exceder mais que 0,5 mg/dia em uma semana. A dosagem não deve exceder 10 mg/dia ou 2,5 mg em uma única dose.

Pacientes pediátricos: A dose inicial deve ser mantida por pelo menos uma semana. Após uma semana, a dose pode ser titulada, com base no indivíduo. Os alvos de plaquetas são designados com base no paciente individual pelo médico responsável pelo tratamento. O aumento da dose não deve exceder mais que 0,5 mg/dia em uma semana. A dosagem não deve exceder 10 mg/dia ou 2,5 mg em uma única dose. A segurança e eficácia de anagrelida em crianças não foi estabelecida. Em crianças e adolescentes, a anagrelida deve ser utilizada com precaução. As diretrizes de diagnóstico para trombocitemia essencial devem ser seguidas cuidadosamente; e a revisão periódica do diagnóstico deve ser realizada, a fim de distinguir o diagnóstico inicial de trombocitose hereditária ou secundária, o que pode incluir análise genética e biópsia de medula óssea. Em pacientes pediátricos de alto risco, normalmente é considerada terapia citorrredutora. A descontinuação do tratamento deve ser considerada em pacientes pediátricos que não apresentam uma resposta satisfatória ao tratamento após aproximadamente 3 meses.

Monitoramento

Os efeitos do tratamento com anagrelida devem ser monitorados regularmente e a necessidade de tratamento contínuo avaliada periodicamente. Se a dose inicial for >1 mg/dia, as contagens de plaquetas devem ser realizadas a cada dois dias durante a primeira semana de tratamento e pelo menos semanalmente após isso, até que uma dose de manutenção estável seja alcançada. Normalmente, uma queda na contagem de plaquetas será observada no período de 14 a 21 dias desde o início do tratamento e, na maioria dos pacientes, uma resposta terapêutica adequada será observada e mantida com a dose de 1 a 3 mg/dia. Em caso de interrupção da dosagem ou de descontinuação do tratamento, o rebote na contagem de plaquetas é variável, mas as contagens de plaquetas geralmente começam a subir no período de 4 dias e voltam aos níveis basais em uma ou duas semanas, com possível rebote acima dos valores basais. Portanto, as plaquetas devem ser monitoradas com frequência.

Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.

9. REAÇÕES ADVERSAS

A segurança de anagrelida foi analisada em 4 estudos clínicos abertos. Em 3 dos estudos, 942 pacientes que receberam anagrelida a uma dose média de aproximadamente 2 mg/dia foram avaliados quanto à segurança. Nesses estudos, 22 pacientes receberam anagrelida por até 4 anos.

Em um estudo posterior, 3660 pacientes que receberam anagrelida a uma dose média de aproximadamente 2 mg/dia foram avaliados quanto à segurança. Nesse estudo, 34 pacientes receberam anagrelida por até 5 anos. As reações adversas mais comumente relatadas associadas à anagrelida foram cefaleia, que ocorreu em aproximadamente 14%, palpitações em aproximadamente 9%, retenção de líquido e náusea, ambos em aproximadamente 6% e diarreia em 5% dos pacientes. Essas reações adversas ao medicamento são esperadas com base na farmacologia de anagrelida. A titulação gradativa da dose pode ajudar a diminuir esses efeitos.

As reações adversas surgindo de estudos clínicos, de estudos de segurança pós-autorização e de relatos espontâneos são apresentadas abaixo. Nas classes de sistemas de órgãos, elas estão listadas sob os seguintes títulos: Muito comum ($\geq 1/10$); Comum ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); Incomum ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); Raro ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); Muito raro

(<1/10.000), não conhecido (não pode ser estimado a partir dos dados disponíveis). Em cada grupo de frequência, as reações adversas são apresentadas em ordem de seriedade decrescente.

Distúrbios sanguíneos e do sistema linfático

Comum: anemia

Incomum: trombocitopenia, pancitopenia

Distúrbios do metabolismo e de nutrição

Comum: retenção de fluidos

Incomum: perda de peso, perda de apetite

Raro: ganho de peso

Distúrbios do sistema nervoso

Muito comum: cefaleia

Comum: tontura, hipoestesia

Incomum: amnésia, parestesia, boca seca, síncope

Raro: enxaqueca, sonolência, disartria, coordenação anormal

Transtornos psiquiátricos

Incomum: depressão, estado de confusão, insônia, nervosismo

Distúrbios oculares

Raro: diplopia, visão anormal

Distúrbios do ouvido e labirinto

Raro: zumbido

Distúrbios cardíacos

Comum: taquicardia, palpitações

Incomum: taquicardia ventricular, taquicardia supraventricular, insuficiência cardíaca congestiva, fibrilação atrial, arritmia

Raro: infarto do miocárdio, cardiomiopatia, cardiomegalia, derrame pericárdico, angina pectoris

Desconhecido: torsade de pointes, angina Prinzmetal

Distúrbios respiratórios, torácicos e mediastinais

Incomum: derrame pleural, dispneia, epistaxe, hipertensão pulmonar

Raro: infiltração pulmonar

Desconhecido: doença pulmonar intersticial, incluindo pneumonite e alveolite alérgica

Distúrbios gastrointestinais

Comum: diarreia, vômito, dor abdominal, náusea, flatulência

Incomum: hemorragia gastrointestinal, pancreatite, dispepsia, constipação, anorexia

Raro: gastrite, colite, sangramento gengival

Distúrbios hepatobiliares

Incomum: aumento das enzimas hepáticas

Desconhecido: hepatite

Distúrbios cutâneos e do tecido subcutâneo

Comum: erupção cutânea

Incomum: alopecia, prurido, descolaração da pele, quimose

Raro: pele seca

Distúrbios musculoesqueléticos do tecido conjuntivo

Incomum: artralgia, mialgia, dor nas costas

Distúrbios renais e urinários

Incomum: impotência

Raro: insuficiência renal, noctúria

Desconhecido: nefrite tubulointersticial

Distúrbios gerais e condições no local de administração

Comum: fadiga

Incomum: edema, dor no peito, febre, calafrios, mal-estar, fraqueza
Raro: sintomas semelhantes ao das gripe, dor, astenia

Infecções e Infestações:
Incomum: pneumonia

Investigações
Raro: creatinina sérica elevada

População pediátrica: aproximadamente 50 pacientes, crianças e adolescentes, com 6-17 anos de idade, receberam anagrelida por até 6,5 anos em estudos clínicos ou como parte de um registro da doença.

A maioria dos eventos adversos observada em pacientes pediátricos foi semelhante aos eventos observados em adultos.

Em casos de eventos adversos, notifique pelo Sistema VigiMed disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE

Sinais, Sintomas e Achados Laboratoriais

Em doses mais altas que as recomendadas, a anagrelida demonstrou causar reduções na pressão arterial, com eventual hipotensão.

Em relatos de pós-comercialização de superdosagem intencional com anagrelida, os sintomas incluíram taquicardia sinusal e vômito. Esses sintomas foram resolvidos com tratamento de suporte.

A redução de plaquetas com a terapia de anagrelida é relacionada à dose; portanto, trombocitopenia, que pode possivelmente causar hemorragia, pode ser esperada de uma superdosagem.

Gerenciamento e Tratamento

A supervisão clínica atenta do paciente é necessária; isso inclui principalmente monitoramento de contagem de plaquetas para trombocitopenia. Se um paciente desenvolver trombocitopenia, a dosagem deve ser reduzida ou interrompida até que a contagem de plaquetas volte para a faixa normal. O gerenciamento adicional deve ser conforme clinicamente indicado.

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

III) DIZERES LEGAIS

Reg. MS: nº 1.0235.1235

Farm.Resp. Dra Telma Elaine Spina

CRF - SP nº 22.234

EMS S/A

Rod. Jornalista Francisco Aguirre Proença, KM 08

Bairro Chácara Assay

Hortolândia – SP/ CEP 13186-901

CNPJ: 57.507.378/0003-65

INDÚSTRIA BRASILEIRA

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

SAC 0800- 019 19 14

www.ems.com.br

Esta bula foi atualizada conforme Bula Padrão aprovada pela Anvisa em 01/04/2021.



Bula-prof-596213-EMS-010421

Histórico de alteração para bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº. expediente	Assunto	Data do expediente	Nº. expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
29/04/2020	1325996/20-2	10457 – SIMILAR – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	30/09/2014	0885424/14-6	150 SIMILAR – Registro de Medicamento Similar	02/12/2019	Submissão eletrônica para disponibilização do texto de bula no Bulário Eletrônico da ANVISA.	VP/VPS	Cápsula dura 0,5 mg. Embalagem contendo 100 cápsulas
30/04/2020	1341841/20-6	10756 - SIMILAR - Notificação de alteração de texto de bula para adequação a intercambialidade	N/A	N/A	N/A	N/A	Submissão eletrônica para atualização de texto de bula para adequação a intercambialidade, conforme a RDC 58/2014	VP/VPS	Cápsula dura 0,5 mg. Embalagem contendo 100 cápsulas
-	-	10450 - SIMILAR - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 9. REAÇÕES ADVERSAS III – DIZERES LEGAIS	VPS	Cápsula dura 0,5 mg. Embalagem contendo 100 cápsulas