



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
AÑO DE LA DEFENSA DE LA VIDA, LA LIBERTAD Y LA PROPIEDAD

Disposición

Número:

Referencia: EX-2024-13347650-APN-DGA#ANMAT

VISTO el EX-2024-13347650-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma BIOPROFARMA BAGÓ S.A. solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos para la Especialidad Medicinal denominada INARO / ANAGRELIDE, Forma Farmacéutica y Concentración: CÁPSULAS / ANAGRELIDE BASE 0,5 mg y 1,0 mg (equivalente a anagrelide clorhidrato monohidrato 0,606 mg y 1,212 mg); aprobada por Certificado N° 56.390.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición N° 5904/96, Circular 004/13.

Que la Dirección de Investigación Clínica y Gestión del Registro de Medicamentos ha tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1490/92 y sus modificatorios.

Por ello:

LA ADMINISTRADORA NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º. – Autorízase a la firma BIOPROFARMA BAGÓ S.A. propietaria de la Especialidad Medicinal

denominada INARO / ANAGRELIDE, Forma Farmacéutica y Concentración: CÁPSULAS / ANAGRELIDE BASE 0,5 mg y 1,0 mg (equivalente a anagrelide clorhidrato monohidrato 0,606 mg y 1,212 mg); el nuevo proyecto de prospecto obrante en el documento IF-2024-17214622-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2º. – Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 56.390, cuando el mismo se presente acompañado de la presente Disposición.

ARTICULO 3º. - Regístrese; por el Departamento de Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente Disposición y del prospecto. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos.

Cumplido, archívese.

EX-2024-13347650-APN-DGA#ANMAT

Js

ae

Digitally signed by PEARSON Enriqueta María
Date: 2024.02.27 19:01:32 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2024.02.27 19:01:34 -03:00

PROYECTO DE PROSPECTO

INARO® ANAGRELIDE 0,5 mg y 1,0 mg

Cápsulas

Vía de administración: Oral

Industria Argentina

Venta bajo receta

FÓRMULA CUALI-CUANTITATIVA

Cada cápsula contiene:

	Inaro® 0,5 mg	Inaro® 1 mg
Anagrelide base (equivalente a 0,606 mg y 1,212 mg de anagrelide clorhidrato monohidrato respectivamente)	0,5 mg	1 mg
Estearato de magnesio	1,5 mg	1,5 mg
Croscarmelosa sódica	1,5 mg	1,5 mg
Lactosa monohidrato	117,4 mg	116,8 mg
Povidona K30	4,5 mg	4,5 mg
Celulosa microcristalina PH 101	23 mg	23 mg
Laurilsulfato de sodio	1,5 mg	1,5 mg

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Agente reductor de plaquetas.

INDICACIONES

INARO® está indicado para reducir el recuento plaquetario elevado, el riesgo de trombosis y mejorar los síntomas asociados a los mismos como ser eventos

tromboembólicos en pacientes con trombocitemia secundaria a desórdenes mieloproliferativos.

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS / PROPIEDADES

Farmacología clínica

El mecanismo por el cual el anagrelide disminuye el recuento de plaquetas en sangre se encuentra todavía en investigación. Los ensayos realizados en pacientes sugieren la hipótesis de una disminución de la producción plaquetaria relacionada con la dosis; lo cual sería el resultado de la disminución de la maduración de los megacariocitos. En estudios realizados en muestras de sangre de voluntarios sanos tratados con anagrelide, se encontró una disrupción en la fase pos-mitótica del desarrollo de los megacariocitos y una disminución del tamaño y ploidía de los mismos. En dosis terapéuticas, el anagrelide no produce cambios significativos en el recuento de glóbulos blancos ni en los parámetros de coagulación, pero puede tener un efecto sobre los glóbulos rojos, aunque el mismo es clínicamente insignificante. Anagrelide inhibe a la fosfodiesterasa III del AMPc (PDE III). Los inhibidores de esta enzima también pueden inhibir la agregación plaquetaria, sin embargo, sólo se observa una inhibición significativa de la agregación plaquetaria con dosis altas de anagrelide, mayor a las requeridas para disminuir el recuento de plaquetas.

Farmacocinética

Luego de la administración oral de ¹⁴C-anagrelide en seres humanos, más del 70% de la radioactividad fue recuperada en orina. Basándose en esta limitada información, aparentemente existe una farmacocinética lineal entre dosis de 0,5 a 2,0 mg. En condiciones de ayuno y con una dosis de 0,5 mg de anagrelide, la vida media plasmática fue de 1,3 horas. Los datos sobre disponibilidad plasmática, en la fase de meseta, mostraron que anagrelide no se acumula en plasma, luego de administraciones repetidas.

Se han identificado dos metabolitos importantes el RL603 y el 3-hidroxi-anagrelide.

No hubo diferencias aparentes entre grupos de pacientes (pediátricos vs. adultos) para los parámetros de T_{max} y $t_{1/2}$ de anagrelide, 3-hidroxi-anagrelide, o RL603.

Los datos farmacocinéticos obtenidos de voluntarios sanos, comparando situaciones de ayuno y luego de la ingesta de alimentos mostraron que la administración de 1 mg de anagrelide con alimentos disminuyó la C_{max} en un 14%, pero incrementó el área bajo de la curva (AUC) en un 20%.

La información farmacocinética obtenida de pacientes pediátricos (7 a 14 años de edad) y adultos (16 a 86 años de edad) con trombocitemia secundaria a desórdenes mieloproliferativos (DMP), sugieren que el C_{max} y el área bajo la curva tiempo (AUCt) del anagrelide normalizada según dosis y peso corporal, fue menor en pacientes pediátricos comparado con pacientes adultos (C_{max} 48% y AUCt 55%).

Los datos farmacocinéticos en pacientes ancianos con diagnóstico de trombocitemia esencial (TE) y en condiciones de ayuno (rango de edad 65 a 75 años), comparado con pacientes adultos, bajo las mismas condiciones (rango de edad 22 a 50 años) indican que la C_{max} y el AUC del anagrelide fueron 36% y 61% mayores en pacientes ancianos. Sin embargo, la C_{max} y el AUC del metabolito activo (3 – hidroxi anagrelide) fueron 42% y 37%, menores, respectivamente, en los pacientes ancianos.

Un estudio farmacocinético de dosis única de 1 mg de anagrelide en pacientes con deterioro renal severo (aclaramiento de creatinina < 30ml/min) no mostró efectos significativos en los parámetros farmacocinéticos del anagrelide.

Un estudio farmacocinético de una dosis única de 1 mg de anagrelide en sujetos con deterioro hepático moderado, demostró un aumento de 8 veces el AUC del anagrelide.

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

El tratamiento con **INARO®** debe iniciarse bajo una estricta supervisión médica. La dosis inicial recomendada de **INARO®** para pacientes adultos es de 0,5 mg cuatro veces al día o 1 mg dos veces al día, la cual debe mantenerse por lo menos durante una semana. Las dosis iniciales en pacientes pediátricos variaron de 0,5 mg al día hasta 0,5 mg cuatro veces al día. Sin embargo, existen datos limitados

sobre la dosis de inicio apropiada en pacientes pediátricos, por lo cual se recomienda una dosis de 0,5 mg al día. En ambos grupos de pacientes, adultos y pediátricos, la posología se deberá ajustar a la mínima dosis efectiva que se requiera para reducir y mantener el recuento plaquetario por debajo de 600.000 / μ l, y en lo posible dentro de los valores normales. La dosis no deberá aumentarse en más de 0,5 mg/día en cualquier semana del tratamiento. La dosis de mantenimiento no debería ser distinta entre los pacientes adultos y los pediátricos. La dosis máxima diaria no debe exceder los 10 mg ni los 2,5 mg en una sola toma. No existen requerimientos especiales de dosificación en la población geriátrica.

Se recomienda que, en pacientes con deterioro hepático moderado, la dosis de inicio con **INARO®** sea de 0,5 mg/día y se mantenga por lo menos durante una semana con un cuidadoso monitoreo de la función cardiaca. El aumento de la dosis no debe exceder más de 0,5 mg/día en cualquier semana. Los potenciales riesgos y beneficios de la terapia con anagrelide en pacientes con deterioro hepático leve a moderado, deberán ser evaluados antes de comenzar con el tratamiento. Está contraindicado el uso de anagrelide en pacientes con deterioro hepático severo.

Se deberán realizar controles hematológicos, para evaluar los efectos adversos del anagrelide y para prevenir la ocurrencia de trombocitopenia. Estos controles deben realizarse cada dos días durante la primera semana de terapia y luego una vez por semana hasta que se alcance la dosis de mantenimiento.

Generalmente, se observa una disminución en el recuento de plaquetas entre los días 7 y 14 del tratamiento. El tiempo de respuesta total, definido como recuento plaquetario $\leq 600,000/\mu$ l, se obtiene entre las semanas 4 y 12 del tratamiento. La mayoría de los pacientes tienen una adecuada respuesta con una dosis diaria entre 1,5 y 3 mg de anagrelide. Se deberá controlar con mayor frecuencia a los pacientes con enfermedad cardiaca conocida o sospechada, insuficiencia renal o disfunción hepática.

CONTRAINDICACIONES

INARO® está contraindicado en pacientes con deterioro hepático severo, y en aquellos pacientes que presenten hipersensibilidad al anagrelide o a los demás componentes de la formulación.

ADVERTENCIAS

Cardiovasculares

INARO® debe utilizarse con precaución en pacientes con enfermedad cardíaca conocida o sospechada y sólo si los potenciales beneficios superan los potenciales riesgos. Debido a los efectos inotrópicos positivos y los efectos adversos del anagrelide, se recomienda realizar un examen cardiovascular previo al comienzo de la terapia, además de un estricto monitoreo durante el tratamiento con **INARO®**. En seres humanos, las dosis terapéuticas de anagrelide pueden causar efectos cardiovasculares, incluyendo vasodilatación, taquicardia, palpitaciones y falla cardíaca congestiva.

Hepáticas

En pacientes con deterioro hepático moderado, la exposición a anagrelide aumenta en ocho veces. No se estudió el uso de anagrelide en pacientes con deterioro hepático severo. Los potenciales riesgos y beneficios del uso de anagrelide en pacientes con deterioro hepático leve a moderado, deben ser analizados antes de iniciar el tratamiento con el medicamento. En pacientes con deterioro hepático moderado, se puede indicar una disminución de la dosis y los pacientes deben ser monitoreados para observar los efectos cardiovasculares.

Enfermedad pulmonar intersticial

Se han registrado casos de enfermedad pulmonar intersticial (alveolitis alérgica, neumonía eosinofílica y neumonitis intersticial), asociadas con el uso de anagrelide, en fase posterior a la comercialización.

En la mayoría de los casos, los pacientes se presentaron con disnea progresiva e infiltrados pulmonares. El tiempo de inicio de la enfermedad tuvo un rango entre una semana a varios años, después del comienzo de la terapia con anagrelide. En la

mayoría de los casos, los síntomas mejoraron luego de la suspensión del tratamiento.

Trombóticas

Riesgo de trombosis, incluyendo infarto cerebral, luego de la suspensión abrupta del tratamiento.

Existe un riesgo aumentado de complicaciones trombóticas, incluyendo infarto cerebral, luego de la suspensión abrupta del tratamiento. Debe evitarse la suspensión abrupta del tratamiento debido al riesgo del aumento súbito del recuento de plaquetas y complicaciones trombóticas potencialmente fatales como infarto cerebral. En caso de interrupción del tratamiento, debe monitorearse el recuento de plaquetas. Debe alertarse al paciente sobre los síntomas relacionados con complicaciones trombóticas, como infarto cerebral, y en caso de presentarlos, realizar la consulta médica urgente.

INARO® está indicado para la reducción del recuento de plaquetas en pacientes de riesgo con trombocitosis esencial con intolerancia al tratamiento o persistencia de recuento elevado de plaquetas pese al mismo. El mecanismo del infarto cerebral luego de la discontinuación abrupta del tratamiento estaría relacionado con el aumento súbito del recuento plaquetario tras la suspensión. En esta circunstancia, el recuento plaquetario comienza a aumentar luego de 4 días de la discontinuación de anagrelide, posiblemente superando los valores de referencia, retornando a los valores basales luego de una o dos semanas.

PRECAUCIONES

Pruebas de laboratorio

La terapia con anagrelide requiere la estricta supervisión clínica de los pacientes. Durante las primeras dos semanas de tratamiento, cuando el recuento plaquetario disminuye, deben controlarse, el hemograma (hemoglobina y leucocitos), la función hepática (ALAT y ASAT) y la función renal (creatinina sérica y urea).

Se han informado casos de hepatotoxicidad clínicamente significativos (incluyendo elevaciones de ALAT y ASAT sintomáticas y las elevaciones

mayores a 3 veces del valor superior normal (VSN) en vigilancia posterior a la comercialización. Se deben medir las pruebas de la función hepática antes de iniciar el tratamiento con anagrelide y durante el mismo.

En 9 sujetos que recibieron 5 mg de anagrelide, se observó una disminución en la presión arterial de entre 22 y 15 mm Hg, situación usualmente acompañada por vértigos. Sin embargo, se observaron mínimos cambios en la presión arterial luego de una dosis de 2 mg.

Interacciones con medicamentos

Existen pocos estudios de farmacocinética y/o farmacodinamia, que investiguen las posibles interacciones entre el anagrelide y otros medicamentos. Los estudios de interacción *in vivo* en humanos han demostrado que la digoxina y la warfarina no afectan las propiedades farmacocinéticas del anagrelide, y que el anagrelide tampoco afecta las propiedades farmacocinéticas de la digoxina o warfarina.

Si bien, no se han realizado estudios adicionales para evaluar la interacción, las drogas más comúnmente utilizadas en forma concomitante en los ensayos clínicos con anagrelide fueron aspirina, paracetamol, furosemida, hierro, ranitidina, hidroxiurea y allopurinol. No existe evidencia clínica que sugiera que el anagrelide interactúa con alguno de estos compuestos.

Un estudio *in vivo* realizado en humanos demostró que la administración en forma conjunta de una única dosis de 1 mg de anagrelide y de una única dosis de 900 mg de aspirina por lo general era bien tolerada. No se produjeron modificaciones en el tiempo de coagulación, el tiempo de protrombina o el tiempo de tromboplastina parcial activada. No se observaron interacciones farmacocinéticas clínicamente relevantes entre el anagrelide y el ácido acetilsalicílico. En el mismo estudio, la aspirina por sí sola produjo una notable inhibición de la agregación plaquetaria *ex vivo*. El anagrelide por sí solo no afectó la agregación plaquetaria, pero sí incrementó levemente la inhibición de la agregación plaquetaria que producía la aspirina. Se deben analizar, antes de iniciar la terapia, los potenciales riesgos y beneficios del uso concomitante de anagrelide con aspirina, sobre todo en pacientes con un perfil de alto riesgo de sangrado.

La enzima CYP1A2 metaboliza, al menos parcialmente, al anagrelide. Se sabe que esta isoenzima es inhibida por varios productos medicinales, dentro de los que se encuentran la fluvoxamina y otros que podrían, teóricamente, influenciar en forma negativa el aclaramiento de creatinina. El anagrelide, demostró cierta actividad inhibitoria limitada sobre la isoenzima CYP1A2, por lo cual puede presentar un potencial teórico para interactuar con otros productos medicinales administrados en forma concomitante y que comparten los mecanismos de aclaramiento, como por ejemplo la teofilina.

El anagrelide es un inhibidor del PDE III-AMP cíclico. El anagrelide puede exacerbar los efectos de otros productos medicinales con propiedades similares, tales como los inotrópicos milrinona, enoximona, amrinona, olprinona y cilostazol. Se reportó un caso donde se sugiere que el sucralfato podría interferir en la absorción del anagrelide.

La ingestión de alimentos no tiene efectos clínicamente significativos sobre la biodisponibilidad del anagrelide.

Carcinogénesis, Mutagénesis y Deterioro de la fertilidad

En un estudio de carcinogénesis llevado en cabo en ratas, durante dos años, se observó un aumento en la incidencia de adenocarcinoma de útero, con respecto a los controles. La dosis que recibieron las ratas hembra fue de 30 mg/kg/día (al menos 174 veces la exposición humana expresada en AUC, luego de una dosis de 1 mg dos veces por día).

Se ha reportado un aumento de feocromocitomas en ratas macho que recibieron dosis iguales o superiores a 3 mg/kg/día y en hembras que recibieron una dosis de 10 mg/kg/día o superiores (al menos 10 y 18 veces, respectivamente, el AUC humana luego de una dosis de 1 mg dos veces por día).

El clorhidrato de anagrelide no fue genotóxico ni en la prueba de Ames, ni en el de células de linfoma de ratón (L5178Y, TK+/-), el test de aberración cromosómica o el test de micronúcleo de ratón. El anagrelide, en una dosis oral de hasta 240 mg/kg/día (1.440 mg/m²/día, 195 veces la dosis máxima recomendada en los humanos sobre la base del área de superficie corporal) no tuvo efectos sobre la

fertilidad o la actividad reproductiva en ratas macho. Sin embargo, en ratas hembra, con una dosis oral de 60 mg/kg/día (360 mg/m²/día, 49 veces la máxima dosis humana recomendada sobre la base del área de superficie corporal), o mayor, se observó una disrupción en la implantación cuando fue administrado en el embarazo precoz y un retardo o bloqueo en el parto, cuando se administró en el embarazo tardío.

Embarazo

Categoría C

Efectos teratogénicos

Los estudios de teratogénesis se han realizado en ratas preñadas luego de dosis orales de anagrelide de hasta 900 mg/kg/día (5.400 mg/m²/día, 730 veces la máxima dosis recomendada en seres humanos, basándose en el área de superficie corporal) y en conejas preñadas con dosis orales de anagrelide de hasta 20 mg/kg/día (240 mg/m²/día, 32 veces la máxima dosis recomendada en seres humanos, basándose en el área de superficie corporal) y no se comunicó evidencia de deterioro de la fertilidad o daño fetal, por el anagrelide.

Efectos no teratogénicos

Los estudios sobre la actividad reproductiva y fertilidad que fueron realizados en ratas hembra, demostraron que dosis orales de anagrelide de 60 mg/kg/día (360 mg/m²/día, 49 veces la máxima dosis humana recomendada basándose en el área de superficie corporal) o dosis mayores provocaron una disrupción en la implantación y ejercieron un efecto adverso sobre la supervivencia embrio/fetal.

Un estudio peri y posnatal realizado en ratas hembra con las mismas dosis reveló que el anagrelide retrasaba o dificultaba el parto, causaba la muerte en hembras preñadas que no parían y en sus fetos totalmente desarrollados e incrementaba la mortalidad en las crías nacidas.

Se reportaron cinco mujeres que quedaron embarazadas mientras estaban bajo tratamiento con anagrelide, con dosis entre 1 a 4 mg/día, la terapia fue suspendida tan pronto como se diagnosticó el embarazo. Todas ellas dieron a luz bebés normales y saludables. Sin embargo, no existen estudios adecuados y bien

controlados en mujeres embarazadas. El anagrelide debería utilizarse durante el embarazo sólo si los potenciales beneficios para la madre justifican los potenciales riesgos para el feto.

El anagrelide no está recomendado en mujeres que estén o puedan quedar embarazadas. Si esta medicación se utiliza durante el embarazo o si la paciente quedase embarazada durante la terapia, debería ser informada de los potenciales daños para el feto. Las mujeres en edad fértil deberían ser instruidas para evitar el embarazo durante el tratamiento con anagrelide y/o utilizar algún método anticonceptivo. El anagrelide puede causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada.

No hay, sin embargo, estudios clínicos adecuados y bien controlados con anagrelide en mujeres embarazadas. Habida cuenta que los estudios de reproducción animal no siempre son predictivos de la respuesta humana, el anagrelide debería ser utilizado durante el embarazo sólo si es claramente necesario.

Toxicología no clínica

En un estudio de dos años de duración, realizado en ratas, se observó un aumento significativo de las lesiones no neoplásicas en los machos y hembras, tratados con anagrelide ocurridos en: adrenales (hiperplasia medular), corazón (hipertrofia del miocardio y distensión de las cámaras), riñón (hidronefrosis, dilatación tubular e hiperplasia del urotelio) y huesos (enostosis del fémur). Se reportaron efectos vasculares en los tejidos del páncreas (arteritis/periarteritis, proliferación de la íntima e hipertrofia de la media), del riñón (arteritis/periarteritis, proliferación de la íntima e hipertrofia de la media), del nervio ciático (mineralización vascular), y de los testículos (atrofia tubular e infarto vascular) en machos tratados con anagrelide.

Lactancia

Se desconoce si el anagrelide es excretado por leche materna. Habida cuenta que muchas drogas son excretadas por leche materna y considerando las potenciales reacciones adversas severas, en los infantes que se amamantan; se deberá tomar la

decisión de interrumpir la lactancia o discontinuar el tratamiento con el anagrelide, considerando la importancia que el tratamiento puede tener para la madre.

Uso pediátrico

Los desórdenes mieloproliferativos son poco comunes en la población pediátrica. Además, los datos en este grupo etario son limitados. En un ensayo clínico abierto de farmacocinética y farmacodinamia realizado en 17 pacientes pediátricos de 7 a 14 años (8 pacientes de 7 a 11 años y 9 pacientes de 11 a 14 años; edad media de 11 años; 8 niños y 9 niñas) con diagnóstico de trombocitopenia secundaria a trombocitosis esencial, comparados contra 18 pacientes adultos (edad media 63 años, 9 hombres y 9 mujeres). Antes de entrar al estudio, 16 de los 17 pacientes pediátricos y 13 de los 18 pacientes adultos, recibieron tratamiento con anagrelide durante un tiempo promedio de dos años. La dosis diaria media de inicio, determinada en forma retrospectiva, para pacientes con trombocitosis esencial que habían recibido anagrelide antes de comenzar el estudio, fue de 1 mg (en todos los grupos, menores de 7 a 11 años y de 11 a 14 años y adultos). La dosis de inicio, en pacientes vírgenes de tratamiento, (n = 6) fue de 0,5 mg una vez al día. Cuando finalizó el estudio, la dosis media de mantenimiento fue similar en todos los grupos (media de 1,75 mg para pacientes de 7 a 11 años; 2 mg para pacientes de 11 a 14 años y 1,5 mg para adultos).

Este estudio evaluó los datos farmacocinéticos y farmacodinámicos del anagrelide, incluyendo el recuento de plaquetas.

La frecuencia de eventos adversos observados en la población pediátrica fue similar a lo observado en adultos. Los eventos adversos más comunes observados en la población pediátrica fueron: fiebre, epistaxis, cefalea y fatiga durante un periodo de tres meses de terapia con anagrelide. Los eventos adversos que se habían reportado en estos pacientes pediátricos antes del estudio y que estaban relacionados al tratamiento con anagrelide fueron palpitaciones, cefalea, náuseas, vómitos, dolor abdominal, dolor de espalda, anorexia, fatiga y calambres musculares. Se observaron en algunos pacientes, episodios de taquicardia o disminución de la presión sistólica o diastólica, en ausencia de síntomas clínicos.

Los reportes de eventos adversos fueron consistentes con el perfil farmacológico conocido del anagrelide y de la enfermedad de base. No hubo, aparentemente, diferencias entre los tipos de eventos adversos observados en pacientes pediátricos comparados con aquellos observados en los adultos. No existió una diferencia global en dosis y seguridad entre pacientes pediátricos y adultos.

En otro estudio abierto, anagrelide fue utilizado en forma satisfactoria en 12 pacientes pediátricos (rango: 6,8 a 17,4 años, 6 niños y 6 niñas) donde se incluyeron 8 pacientes con trombocitemia esencial, 2 pacientes con leucemia mielocítica crónica, un paciente con policitemia vera y otro con demás desórdenes mieloproliferativos. Los pacientes iniciaron la terapia con cuatro dosis diarias de 0,5 mg con un máximo diario de 10 mg. La duración media del tratamiento fue de 18,1 meses con un rango de 3,1 a 92 meses de duración. Tres pacientes recibieron tratamiento por más de tres años. Otros eventos adversos reportados (reportes espontáneos y revisión de la literatura) fueron anemia, fotosensibilidad cutánea y aumento en el recuento de leucocitos.

Uso geriátrico

Del número total de pacientes en ensayos clínicos tratados con anagrelide, el 42,1% fueron pacientes de 65 o más años, mientras que el 14,9% tenía 75 o más años. No hubo diferencias en la seguridad o efectividad entre estos sujetos y pacientes más jóvenes, tampoco se identificaron diferencias en la respuesta entre los pacientes ancianos y jóvenes, pero no debe ser descartada una mayor sensibilidad en pacientes mayores.

REACCIONES ADVERSAS

El análisis de los eventos adversos realizado sobre 942 pacientes en tres estudios clínicos, con diagnóstico de trastornos mieloproliferativos de variada etiología, mostró que todos los grupos de enfermedades tuvieron un perfil similar de eventos adversos. Mientras que la mayoría de estas reacciones durante el tratamiento con anagrelide fueron leves en intensidad y disminuyeron en frecuencia con la continuidad de la terapia, también se han reportado eventos adversos serios en

estos pacientes. Dentro de estos se incluyen: falla cardiaca congestiva, infarto de miocardio, cardiomiopatía, cardiomegalia, bloqueo cardíaco completo, fibrilación auricular, accidente cerebrovascular, pericarditis, derrame pericárdico, derrame pleural, infiltrados pulmonares, fibrosis pulmonar, hipertensión pulmonar, pancreatitis, úlcera gastroduodenal, y vértigo.

De los 942 pacientes tratados con anagrelide con una duración media de aproximadamente 65 semanas, 161 (17%) fueron discontinuados del estudio, por eventos adversos o resultados de laboratorio anormales. Los eventos adversos más comunes para discontinuar el tratamiento fueron: cefalea, diarrea, edema, palpitaciones y dolor abdominal. En forma global, la tasa de ocurrencia de todos los eventos adversos fue de 17,9% cada 1.000 días de tratamiento. La tasa de ocurrencia de estos eventos adversos aumentó con el incremento en la dosis de anagrelide.

Las reacciones adversas observadas con mayor frecuencia (5% o mayor en los 942 pacientes con enfermedad mieloproliferativa) en los ensayos clínicos fueron:

Evento adverso	%	Evento adverso	%
Cefalea	43,5	Edema periférico	8,5
Palpitaciones	26,1	Rash (incluso urticaria)	8,3
Diarrea	25,7	Dolor de pecho	7,8
Astenia	23,1	Anorexia	7,7
Edema y otros	20,6	Taquicardia	7,5
Náuseas	17,1	Faringitis	6,8
Dolor abdominal	16,4	Malestar	6,4
Vértigo	15,4	Tos	6,3
Dolor y otros	15,0	Parestesia	5,9
Disnea	11,9	Dolor de espalda	5,9
Flatulencia	10,2	Prurito	5,5
Vómitos	9,7	Dispepsia	5,2
Fiebre	8,9		

Eventos adversos con una incidencia entre 1% y < 5%:

Sistémicos: Síntomas tipo gripe, escalofríos, fotosensibilidad.

Sistémico cardiovascular: Arritmia, hemorragia, hipertensión, enfermedad cardiovascular, angina de pecho, falla cardíaca, hipotensión postural, trombosis, vasodilatación, migraña, síncope.

Sistema digestivo: Constipación, malestar gastrointestinal, hemorragia gastrointestinal, gastritis, melena, estomatitis aftosa, eructos.

Sistema hemático y linfático: Anemia, trombocitopenia, equimosis, linfadenopatía. Se reportó trombocitopenia por debajo de 100.000 plaquetas/ μ l en 84 pacientes y por debajo de 50.000 plaquetas/ μ l en 44 pacientes. La trombocitopenia se recuperó luego de la discontinuación del anagrelide.

Sistema hepático: Durante el tratamiento con anagrelide, fueron observados aumentos en las enzimas hepáticas en tres pacientes.

Sistema músculo esquelético: Artralgias, mialgias, calambres musculares en los miembros inferiores.

Sistema nervioso: Depresión, somnolencia, confusión, insomnio, nerviosismo, amnesia.

Desórdenes nutricionales: Deshidratación.

Sistema respiratorio: Rinitis, epistaxis, enfermedad respiratoria, sinusitis, neumonía, bronquitis, asma.

Piel y apéndices: Enfermedad dermatológica, alopecia.

Sentidos especiales: Ambliopía, visión anormal, tinnitus, anormalidad en el campo visual, diplopía.

Sistema urogenital: Disuria, hematuria.

Las anormalidades renales se reportaron en 15 pacientes, durante el tratamiento con anagrelide. En 4 de estos pacientes, el daño renal se consideró posiblemente relacionado con la administración de anagrelide. Los restantes 11 pacientes, tenían daño renal preexistente. Las dosis administradas se cambiaron de 1,5 a 6 mg/día, con un periodo de exposición entre 2 a 12 meses. No se requirió ajuste de dosis debido a insuficiencia renal.

Reportes pos-comercialización

Se han reportado en pacientes en tratamiento con anagrelide enfermedades del intersticio pulmonar (alveolitis alérgica, neumonía eosonifilica y neumonitis intersticial).

SOBREDOSIFICACIÓN

Toxicidad aguda y síntomas

Las dosis únicas de anagrelide de 2.500, 1.500 y 200 mg/kg en ratones, ratas y monos, respectivamente, no fueron letales. Los síntomas de toxicidad aguda fueron disminución de la actividad motora en ratones y ratas; deposiciones blandas y disminución del apetito en monos.

Hay reportes de sobredosis de forma intencional. En estos reportes se incluye, taquicardia sinusal y vómitos. Los síntomas resolvieron con terapia de sostén.

Si bien no hay reportes de sobredosis con anagrelide, es de esperar una disminución del recuento de plaquetas y por lo tanto una trombocitopenia, que puede causar sangrado; como así también se puede esperar toxicidad en el sistema nervioso central y en el cardíaco.

Manejo y tratamiento

En caso de sobredosis, se requiere una supervisión clínica estricta, donde se debe incluir el monitoreo del recuento plaquetario para determinar trombocitopenia. La dosis deberá disminuirse o suspenderse, según sea apropiado, hasta que el recuento plaquetario retorne a los valores normales.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez:

0800-444-8694

(011) 4962-6666 / 2247

Centro Nacional de Intoxicaciones Hospital A. Posadas:

0800-333-0160

(011) 4654-6648 / 4658-7777

Hospital Fernández:
(011) 4801-7767 / 4808-2655

PRESENTACIONES

INARO® 0,5 mg: envases conteniendo 100 cápsulas.

INARO® 1,0 mg: envases conteniendo 100 cápsulas.

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO

Consérvese a temperatura ambiente entre 15°C y 30°C. Proteger de la luz.

NOTIFICACIÓN DE SOSPECHAS DE REACCIONES ADVERSAS

Si considera que alguno de los efectos adversos es grave o no está mencionado en este prospecto, informe a:

Bioprofarma Bagó S.A.: (011) 4016-6200

farmacovigilancia@bioprofarma.com

Ante cualquier inconveniente con el producto usted puede completar la ficha que se está en la página web de la ANMAT:

<http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde: 0800-333-1234.

Este medicamento debe usarse únicamente hasta la fecha de vencimiento indicada en el envase.

Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción y vigilancia médica y no puede repetirse sin nueva receta médica.

MANTÉNGASE ÉSTE Y CUALQUIER OTRO MEDICAMENTO FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Dirección Técnica: Pablo G. Contino – Farmacéutico

Elaborado en Santa Rosa 3676 (B1644BVF), San Fernando, Provincia de Buenos Aires, Argentina.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado N°: 56390

Prospecto aprobado por ANMAT Disp. N°:

Fecha de última revisión:

Código:

BIOPROFARMA BAGÓ S.A.

Terrada 1270 (C1416ARD), CABA, Argentina.

Tel: (54 11) 4016-6200

www.bioprofarma-bago.com.ar

farmacovigilancia@bioprofarma.com



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
AÑO DE LA DEFENSA DE LA VIDA, LA LIBERTAD Y LA PROPIEDAD

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2024-13347650 PROSP

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 17 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2024.02.19 10:24:35 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2024.02.19 10:24:36 -03:00