



*Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.*

DISPOSICIÓN N°

1011

BUENOS AIRES, 27 ENE 2015

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-013316-14-3 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma QUÍMICA ARISTON S.A.C.I.F. solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada AGRELID / ANAGRELIDA, Forma farmacéutica y concentración: CÁPSULAS DURAS, ANAGRELIDA 0,5 mg; ANAGRELIDA 1 mg, aprobada por Certificado N° 52.575.

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 y Circular N° 4/13.

Que los procedimientos para las modificaciones y/o rectificaciones de los datos característicos correspondientes a un certificado de Especialidad Medicinal otorgado en los términos de la Disposición ANMAT



*Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.*

DISPOSICIÓN N°

0011

N° 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT N° 6077/97.

Que a fojas 90 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los Decretos Nros.: 1.490/92 y 1886/14.

Por ello:

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase el cambio de prospectos e información para el paciente presentado para la Especialidad Medicinal denominada AGRELID / ANAGRELIDA, Forma farmacéutica y concentración: CÁPSULAS DURAS, ANAGRELIDA 0,5 mg; ANAGRELIDA 1 mg, aprobada por Certificado N° 52.575 y Disposición N° 6496/05, propiedad de la firma QUÍMICA ARISTON S.A.C.I.F., cuyos textos constan de fojas 42 a 51, 52 a 61 y 62 a 71 (prospectos), 72 a 77, 78 a 83 y 84 a 89 (información para el paciente).

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT N° 6496/05 los prospectos autorizados por las fojas 42 a 51 y la

d
|
FL



Ministerio de Salud.
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN N°

1011

información para el paciente autorizada por las fojas 72 a 77, de las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán el Anexo de la presente.

ARTICULO 3º. - Acéptase el texto del Anexo de Autorización de modificaciones el cual pasa a formar parte integrante de la presente disposición y el que deberá agregarse al Certificado N° 52.575 en los términos de la Disposición ANMAT N° 6077/97.

ARTICULO 4º. - Regístrese; por mesa de entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con los prospectos e información para el paciente, gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a los fines de adjuntar al legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-0013316-14-3

DISPOSICIÓN N°

1010

nc


Dr. FEDERICO MASKI
Subadministrador Nacional
A.N.M.A.T.



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N°.....1011... a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 52.575 y de acuerdo a lo solicitado por la firma QUÍMICA ARISTON S.A.C.I.F., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre comercial / Genérico/s: AGRELID / ANAGRELIDA, Forma farmacéutica y concentración: CÁPSULAS DURAS, ANAGRELIDA 0,5 mg; ANAGRELIDA 1 mg.-

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal N° 6496/05.-

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Prospectos e información para el paciente.	Anexo de Disposición N° 4328/06.-	Prospectos de fs. 42 a 51, 52 a 61 y 62 a 71, e información para el paciente de fs. 72 a 77, 78 a 83 y 84 a 89, corresponde desglosar de fs. 42 a 51 y 72 a 77.-

El presente sólo tiene valor probatorio anexo al certificado de Autorización antes mencionado.

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma QUÍMICA ARISTON S.A.C.I.F., Titular del Certificado de



*Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.*

Autorización Nº 52.575 en la Ciudad de Buenos Aires, a los días.....,del
mes de.....**27 ENE 2015**

Expediente Nº 1-0047-0000-013316-14-3

DISPOSICIÓN Nº

nc

1011


Dr. FEDERICO KASKI
Subadministrador Nacional
A.N.M.A.T.

Proyecto de Prospecto

1011



AGRELID®
ANAGRELIDA 0,5 y 1 MG
Cápsulas duras

Industria Argentina

Venta bajo receta

FÓRMULA:

Cada cápsula contiene:

Anagrelida base (como clorhidrato)	0,50 mg
Lactosa Monohidrato	121,00 mg
Celulosa microcristalina ph 101	47,20 mg
Polivinilpirrolidona (PVP)	5,00 mg
Estearato de Magnesio	1,30 mg
Cápsulas N° 3 Cuerpo incoloro- tapa incolora Gelatina	100%
Anagrelida base (como clorhidrato)	1,00 mg
Lactosa Monohidrato	121,00 mg
Celulosa microcristalina ph 101	46,70 mg
Polivinilpirrolidona (PVP)	5,00 mg
Estearato de Magnesio	1,30 mg
Cápsulas N° 3 Cuerpo blanco- tapa azul	
Cuerpo :	
Dióxido de Titanio CI 77891	0.06591%
Gelatina c.s.p.	100%
Tapa:	
FD&C Azul # 1 CI 42090	0.3121%
FD&C Rojo # 3 CI 45430	0.00205 %
Dióxido de Titanio CI 77891	1.32%
Gelatina c.s.p.	100%

ACCIÓN TERAPÉUTICA:

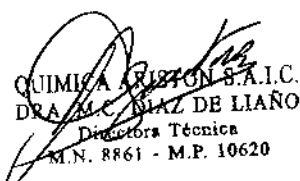
Agente reductor de plaquetas.

INDICACIONES

Agrelid® está indicado para reducir el recuento plaquetario, el riesgo de trombosis y atenuar los síntomas relacionados a los mismos como ser eventos trombo-hemorrágicos en pacientes con trombocitemia derivada de trastornos mieloproliferativos.

ACCIÓN FARMACOLOGICA

El mecanismo por el cual la anagrelida disminuye las plaquetas sanguíneas está aún bajo investigación. Distintos estudios confirman la hipótesis de una reducción en la producción de plaquetas relacionada con la dosis; esta reducción resulta de la disminución de la maduración de los megacariocitos. Al realizar un análisis de sangre a voluntarios tratados con anagrelida, se encontró una reducción de la fase postmitótica del desarrollo de los megacariocitos, además de reducción del tamaño y ploidía de los mismos.


QUÍMICA CRISTON S.A.I.C.
DRA. M.C. BLAZ DE LIAÑO
Directora Técnica
M.N. 8861 - M.P. 10620

En dosis terapéuticas, la anagrelida no produce cambios significativos en el recuento de glóbulos blancos o en los parámetros de coagulación, y puede tener un efecto pequeño, aunque clínicamente insignificante sobre el recuento de glóbulos rojos. La anagrelida inhibe la AMPc fosfodiesterasa III (PDE III) [cyclic AMP phosphodiesterase III (PDEIII)]. Los inhibidores de la PDE III también pueden inhibir la agregación plaquetaria, pero esta inhibición sólo es significativa en dosis de anagrelida superiores a las necesarias para reducir el recuento plaquetario.

FARMACOCINETICA

Después de la administración oral de 14 C-anagrelida en humanos, más del 70% de la radioactividad se recuperó en la orina. Teniendo en cuenta información limitada, parece haber una linealidad entre las dosis de 0,5 y 2 mg. En ayunas y con una dosis de 0,5 mg de anagrelida, la vida medias plasmática es de 1,3 horas. Los datos sobre el tiempo de concentración plasmática en estado estable de distintos pacientes mostraron que la anagrelida no se acumula a nivel plasmático a dosis repetidas. Se identificaron dos metabolitos importantes (RL603 y 3-hydroxi-anagrelida).

No se registraron diferencias entre los grupos de pacientes (pacientes pediátricos y adultos) en cuanto al t_{max} y $t_{1/2}$ de anagrelida, 3-hydroxi-anagrelida o RL603.

La información farmacocinética obtenida de voluntarios sanos en la que se comparó la farmacocinética de anagrelida en ayunas y luego de la ingesta de alimentos, mostró que la administración de una dosis de 1mg de anagrelida con alimentos disminuyó el C_{max} en un 14%, pero incrementó el AUC en un 20%.

La información farmacocinética obtenida de paciente pediátricos (7 a 14 años de edad) y adultos (16 a 86 años de edad) con trombocitemia secundaria a un trastorno mieloproliferativo (TMP), indican que el C_{max} y AUCt de anagrelida normalizadas según dosis y peso corporal, eran inferiores en los pacientes pediátricos que en los adultos (C_{max} 48%, AUCt 55%).

Los datos farmacocinéticos en pacientes ancianos con diagnóstico de trombocitopenia 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 ABC del anagrelide fueron 36% y 61% mayores en pacientes ancianos, sin embargo la C_{max} y el ABC del metabolito activo (3 – hidroxi anagrelide) fueron 42% y 37%, menores, respectivamente, en los pacientes ancianos.

Un estudio farmacocinético de dosis única de un 1mg de anagrelida en sujetos con una insuficiencia renal severa (clearance de creatinina <30ml/min) no mostró efectos significativos en la farmacocinética de anagrelida.

El estudio farmacocinético de una dosis única de un 1mg de anagrelida en sujetos con insuficiencia hepática moderada mostró que la exposición total (AUC) a la anagrelida se incrementó en 8 veces.

POSOLOGÍA / DOSIFICACION – MODO DE ADMINISTRACIÓN.

La administración y tratamiento con Agrelid® deberá realizarse bajo control y monitoreo médico estricto. La dosis inicial recomendada es de 0,5 mg 4 veces al día ó 1 mg 2 veces al día y debe mantenerse por al menos 1 semana.

En pacientes pediátricos, las dosis iniciales variaron de 0,5mg por día a 0,5 mg 4 veces por día. Debido a la escasa información sobre la apropiada dosis inicial para pacientes pediátricos, se recomienda una dosis inicial de 0,5mg diarios. Tanto en pacientes pediátricos como adultos, después la dosis deberá ajustarse a la mínima efectiva para

mantener el recuento plaquetario por debajo de 600,000/ μ L, y en lo posible dentro 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

La población geriátrica no tiene especificaciones especiales para la dosificación.

Se recomienda que aquellos pacientes con insuficiencia hepática moderada comiencen la terapia con anagrelida con una dosis de 0,5mg diarios y que se mantenga por un plazo mínimo de una semana con un cuidadoso monitoreo de la función cardíaca. El aumento en la dosis no debe superar los 0,5mg/día en ninguna semana. Antes de comenzar el tratamiento, deben evaluarse los posibles riesgos y beneficios de la terapia con anagrelida en pacientes con insuficiencia leve o moderada de la función hepática. Está contraindicado el uso de anagrelida en pacientes con insuficiencia hepática severa.

Se deberán realizar controles hematológicos para evaluar los efectos adversos y prevención de la ocurrencia de trombocitopenia, durante la primer semana de tratamiento deberá realizarse el recuento plaquetario cada dos días, y luego semanalmente hasta alcanzar la dosis de mantenimiento.

Generalmente el recuento de plaquetas inicia su reducción entre los días 7 y 14 del tratamiento, mientras que la respuesta total (es decir, un recuento plaquetario \leq 600000/ μ L) se obtiene entre las semanas 4 y 12 del tratamiento. Con dosis diarias entre 1,5 y 3 mg de anagrelida la mayoría de los pacientes responderán efectivamente.

Los pacientes con enfermedad cardíaca real o posible, insuficiencia renal o disfunción hepática deberán ser controlados con mayor frecuencia.

CONTRAINDICACIONES

Anagrelida está contraindicada en pacientes con insuficiencia hepática severa. Se observa un incremento de 8 veces en la concentración plasmática en pacientes con insuficiencia hepática moderada. No se ha estudiado el uso de anagrelida en pacientes con insuficiencia hepática severa. (Ver Advertencias: Hépaticas).

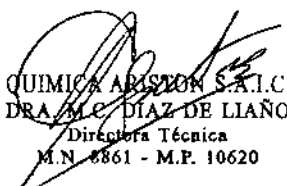
ADVERTENCIAS

Cardiovasculares

La anagrelida debe administrarse con precaución en pacientes con enfermedad cardíaca conocida o sospechada, y sólo si los posibles beneficios de la terapia justificasen los potenciales riesgos. Debido a los efectos inotrópicos positivos y los efectos adversos de la anagrelida, se recomienda realizar un examen cardiovascular con anterioridad al comienzo del tratamiento, como así también un estricto monitoreo durante el tratamiento.

Torsades de pointes y taquicardia ventricular se han reportado con el tratamiento anagrelida. Se debe realizar un examen cardiovascular pre-tratamiento, incluyendo un ECG en todos los pacientes. Durante el tratamiento con anagrelida controlar a los pacientes los efectos cardiovasculares y evaluar si es necesario.

La anagrelida es un inhibidor de la fosfodiesterasa 3 (PDE3) y puede causar vasodilatación, taquicardia, palpitaciones, y la insuficiencia cardíaca congestiva. Otros fármacos que inhiben PDE3 han causado disminución de la supervivencia en comparación con el placebo en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva clase III-



QUIMICA ARISTON S.A.I.C.
DRA. M.C. DÍAZ DE LIÑO
Directora Técnica
M.N. 6861 - M.P. 10620



IV. En los pacientes con enfermedad cardíaca, utilice anagrelida sólo cuando los beneficios superan a los riesgos.

Anagrelida aumenta el intervalo QTc del electrocardiograma y aumenta el ritmo cardíaco en voluntarios sanos. Anagrelida no debe utilizarse en pacientes con factores de riesgo conocidos de prolongación del intervalo QT, tales como el síndrome de QT largo congénito, o con un historial conocido de prolongación del intervalo QTc adquirido, medicamentos que pueden prolongar el intervalo QTc y la hipopotasemia.

En los pacientes con insuficiencia cardíaca, bradiarritmias, o alteraciones electrolíticas, considere el seguimiento periódico con electrocardiogramas.

Toxicidad cardiovascular

La exposición a anagrelida aumenta en pacientes con insuficiencia hepática y podría aumentar el riesgo de prolongación del intervalo QTc. Controlar a los pacientes con insuficiencia hepática de prolongación del intervalo QTc y otras reacciones adversas cardiovasculares. Los riesgos y beneficios del tratamiento con anagrelida en un paciente con insuficiencia hepática leve y moderada potenciales deben ser evaluados antes de iniciar el tratamiento. Reducir la dosis anagrelida en pacientes con insuficiencia hepática moderada.

Enfermedad pulmonar intersticial

Se han registrado casos de enfermedad pulmonar intersticial (alveolitis alérgica, neumonía eosinofílica y neumonitis intersticial), asociadas con el uso de anagrelida, 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 anagrelida. En la mayoría de los casos los síntomas mejoraron luego de la suspensión del tratamiento.

Hepáticas

La exposición a anagrelida aumenta en un 800% en pacientes con insuficiencia hepática moderada. No se ha estudiado el uso de anagrelida en pacientes con insuficiencia hepática severa.

Antes de comenzar el tratamiento con anagrelida deben evaluarse sus posibles riesgos y beneficios en pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada. En aquellos pacientes con una deficiencia hepática moderada, se requiere de una reducción en la dosis y debe controlarse especialmente los efectos cardiovasculares.

PRECAUCIONES

Pruebas de laboratorio:

La terapia con anagrelide requiere la estricta supervisión clínica de los pacientes. Durante las primeras dos semanas del 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 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.

QUIMICA ARISTON S.A.I.C.
DRA. M.C. DIAZ DE LLANO
Directora Técnica
M.N. 8661 - M.P. 10620

1077



Sin embargo, se observaron mínimos cambios en la presión arterial luego de una dosis de 2 mg.

Sangrado:

El uso concomitante de anagrelide y aspirina incrementa los eventos hemorrágicos de acuerdo a estudios post- marketing. Evaluar el potencial riesgo/beneficio por el uso de concomitante de anagrelide con aspirina, particularmente en pacientes con alto riesgo de hemorragia.

Suspensión del tratamiento con Anagrelide

En general, la suspensión del tratamiento con anagrelide es seguida por un aumento en el recuento de plaquetas. Luego de la suspensión brusca del anagrelide, puede observarse un aumento en las plaquetas dentro de los siguientes cuatro días.

Interacciones:

Se realizaron estudios farmacocinéticos y/o farmacodinámicos limitados sobre las posibles interacciones de anagrelida con otros medicamentos. Estudios in vivo en humanos demostraron que la digoxina y la warfarina no afectan las propiedades farmacocinéticas de la anagrelida, al igual que la anagrelida no afecta las propiedades farmacocinéticas de la digoxina o de la warfarina.

No se han realizado estudios de interacciones farmacológicas con otros medicamentos comunes usados concomitantemente con anagrelida en ensayos clínicos como ser acetaminofeno, furosemida, hierro, ranitidina, hidroxiurea, y alopurinol.

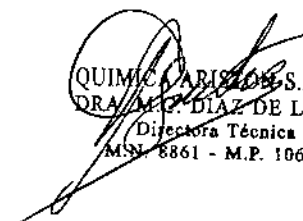
En dos estudios clínicos en voluntarios sanos, la administración concomitante de una dosis única de anagrelida 1 mg y 900 mg de aspirina o a dosis repetida de anagrelida 1 mg una vez al día y 75 mg de aspirina una vez al día mostraron mayores efectos de agregación anti-plaquetas ex vivo que la administración de aspirina sola. La coadministración de 1mg anagrelida y 900 mg de aspirina de dosis únicas no tuvieron efecto sobre el tiempo de sangrado, tiempo de protrombina (PT) o el tiempo de tromboplastina parcial activada (TTPa).

Análisis de un estudio de observación en curso en pacientes con ET, sugieren que la tasa de eventos hemorrágicos (MHES) en pacientes tratados con anagrelida es mayor que en los sujetos tratados con otro tratamiento citorreductor. La mayoría de los principales eventos hemorrágicos se produjeron en pacientes que también estaban recibiendo tratamiento antiagregante concomitante (principalmente, la aspirina). Por lo tanto, se deben analizar, antes de iniciar la terapia, los potenciales riesgos y beneficios del uso concomitante de anagrelida con aspirina, sobre todo en pacientes con un perfil de alto riesgo de sangrado.

La enzima CYP1A2 metaboliza al menos parcialmente a la anagrelida. Se sabe que varios productos medicinales inhiben la CYP1A2, entre ellos la fluvoxamina, y tales productos teóricamente podrían tener efectos desfavorables en la eliminación de anagrelida. La anagrelida presenta cierta actividad inhibitoria limitada sobre la CYP1A2, que teóricamente podría dar a lugar a la interacción con otros productos medicinales que se administren de manera concomitante y con el mismo mecanismo de eliminación, como por ejemplo la teofilina. La anagrelida es un inhibidor de AMPc PDEIII. La anagrelida puede incrementar los efectos de productos medicinales con propiedades similares, tales como los inotrópicos milrinona, enoximona, amrinona, olprinona y cilostazol.

Se observó un único caso que sugiere que el sucralfato podría interferir en la absorción de anagrelida.

La biodisponibilidad de anagrelida no se ve afectada clínicamente por la ingestión de alimentos.


QUIMICARISOL S.A.I.C.
DRA. M.C. DIAZ DE LIAÑO
Directora Técnica
M.S.N. 8861 - M.P. 10620

2

Carcinogénesis, Mutagénesis y alteraciones en la fertilidad:

En un estudio de carcinogénesis llevado a 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 hembras fue de 30 mg/kg/día (al menos 174 veces la exposición humana expresada en ABC, luego de una dosis de 1 mg dos veces por día).

Se ha reportado un aumento de feocromocitomas en ratas machos 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 menor 10 y 18 veces, respectivamente, el ABC humana luego de una dosis de 1 mg dos veces por día).

El clorhidrato de anagrelide no fue genotóxico ni en el test de Ames, ni 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 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 ésta medicación se utiliza durante el embarazo o si la paciente quedase embarazada

QUIMICA ARISTON S.A.I.C.
DRA. M.C. DIAZ DE LIAÑO
Directora Técnica
M.N. 8861 - M.P. 10620



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 nervio ciático (mineralización vascular), y de los testículos (atrofia tubular e infarto vascular) en machos tratados con anagrelide.

Lactancia:

Si bien se desconoce si el clorhidrato de anagrelida se excreta con la leche materna, pero considerando esta hecho como posible y la reacción adversa grave que podría ocasionar en los lactantes, se deberá considerar la interrupción del tratamiento o la lactancia según los riesgos/beneficios de la administración de la droga para la madre.

Uso pediátrico:

Los desórdenes mieloproliferativos no son frecuentes en los pacientes pediátricos y la información al respecto en este tipo de pacientes es escasa. Se realizó un estudio farmacocinético/farmacodinámico abierto en 17 pacientes pediátricos de 7 a 14 años de edad (8 pacientes de 7 a 11 años y 9 pacientes de 11 a 14 años, media de edad 11 años; 8 niños y 9 niñas) con trombocitemia secundaria a Trombocitosis Esencial (TE), comparado contra 18 pacientes adultos (media de edad, 63 años, 9 hombres y 9 mujeres). Con anterioridad al estudio, 16 de los 17 pacientes pediátricos y 13 de los 18 pacientes adultos habían recibido un tratamiento con anagrelida durante un tiempo promedio de 2 años. La dosis diaria inicial media, establecida a través de una evaluación retrospectiva, para pacientes con TE que habían recibido anagrelida antes de comenzar el estudio era de 1mg para cada uno de los 3 grupos de edades (7-11 y 11-14 y adultos). La dosis inicial diaria para los 6 pacientes que no habían tomado anagrelida con anterioridad fue de 0,5mg una vez al día. Al finalizar el estudio, la media de las dosis de mantenimiento totales fue similar en todos los grupos de edades, una media de 1,75 mg en los pacientes de 7 a 11 años, 2 mg en aquellos de 11 a 14, y 1,5 mg en los pacientes adultos.

En el estudio se evaluó el perfil farmacocinético y farmacodinámico de anagrelida, incluyendo el recuento plaquetario.

La frecuencia de las reacciones adversas observadas fue similar en los pacientes pediátricos y en los adultos. Las reacciones adversas más comunes que se observaron en los pacientes pediátricos fueron fiebre, epistaxis, cefalea y fatiga durante los tres meses de tratamiento con anagrelida en el estudio. Las reacciones adversas que se habían observado en los pacientes pediátricos antes del estudio y que se consideraron producto del tratamiento con anagrelida en la evaluación retrospectiva fueron palpitaciones, cefaleas, náuseas, vómitos, dolor abdominal, lumbalgia, anorexia, fatiga y calambres

QUIMICA ADASTÓN S.A.I.C.
DR. M.C. DIAZ DE LIANO
Directora Técnica
M.N. 8861 - M.P. 10620

d

musculares. En algunos pacientes se observó un incremento del ritmo cardíaco y un descenso de la presión sanguínea sistólica o diastólica más allá de los parámetros normales en ausencia de síntomas clínicos. Las reacciones adversas observadas guardaban relación con el perfil farmacológico de anagrelida y con la afección subyacente. No se presentaron patrones o diferencias aparentes entre los pacientes pediátricos y los adultos en los tipos de reacciones adversas que se observaron. Tampoco se presentaron diferencias importantes en la dosis y la seguridad entre los pacientes pediátricos y los adultos.

En otro estudio abierto, anagrelida fue utilizado con éxito en 12 pacientes (6 masculinos y 6 femeninos) con edades entre los 6,8 y 17,4 años entre los que había 8 pacientes con TE, 2 pacientes con LMC, 1 paciente con PV y otro con ODMP. 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 de los 12 pacientes recibieron el tratamiento por más de 3 años. Otros eventos adversos obtenidos de reportes espontáneos y revisiones de la literatura incluyen anemia, fotosensibilidad cutánea y recuento de leucocitos elevado.

Uso geriátrico:

Del total de sujetos sometidos a estudios clínicos con anagrelida, el 42,1% tenía 65 años o más, mientras que el 14,9% tenía 75 años o más. No se observaron diferencias significativas en la seguridad o efectividad entre estos sujetos y otros de menor edad, así como tampoco se identificaron diferencias entre los sujetos de mayor y menor edad en cuanto a la respuesta, pero no puede excluirse una mayor sensibilidad en algunos de los individuos de mayor edad.

REACCIONES ADVERSAS

Según un análisis de eventos adversos realizado sobre 942 pacientes en 3 estudios clínicos, con diagnóstico de trastornos mieloproliferativos (TE: 551, PV: 117, ODMP: 274), se demostró que todos los grupos de enfermedades tenían un perfil similar de reacciones adversas.

Mientras que la mayoría de estas reacciones fueron de intensidad leve y disminuyeron su frecuencia con la continuidad del tratamiento, se reportaron serios eventos adversos en estos pacientes, que incluyeron: insuficiencia cardíaca congestiva, infarto de miocardio, cardiomiopatía, cardiomegalia, bloqueo cardíaco completo, fibrilación auricular, accidente cerebrovascular, pericarditis, efusión pericárdica, efusión pleural, infiltrados pulmonares, fibrosis pulmonar, hipertensión pulmonar, pancreatitis, úlcera gástrica/duodenal y convulsiones.

De los 942 pacientes tratados con anagrelida durante un promedio de 65 semanas, se decidió que 161 (17%) interrumpieran la misma debido a las reacciones adversas o a resultados anormales en los análisis de laboratorio. Las reacciones adversas más comunes para interrumpir el tratamiento fueron cefalea, diarrea, edema, palpitaciones y dolor abdominal. En total, la tasa de aparición de reacciones adversas fue de 17,9% cada 1000 días de tratamiento, y esta tasa aumentaba a mayores dosis de anagrelida.

Las reacciones adversas observadas con mayor frecuencia (5% o más) en los estudios clínicos en 942 pacientes con trastornos mieloproliferativos fueron: cefalea (43,5%), palpitaciones (26,1%), diarrea (25,7%), astenia (23,1%), edema y otros (20,6%), náuseas (17,1%), dolor abdominal (16,4%), mareos (15,4%), dolor y otros (11,9%), disnea (11,9%), flatulencia (10,2%), vómitos (9,7%), fiebre (8,9%), edema periférico (8,5%), salpullido

QUIMICA ARISTON S.A.S.
DRA. M. DIAZ DE LIANO
Directora Técnica
M.N. 8861 - M.P. 10620

d

incluyendo urticaria (8,3%), dolor en el pecho (7,8%), anorexia (7,7%), taquicardia (7,5%), faringitis (6,8%), malestar (6,4%), tos (6,3 %), parestesia (5,9%), lumbalgias (5,9%), prurito (5,5%), dispepsia (5,2%).

Las reacciones adversas entre un 1 y < 5% de incidencia fueron:

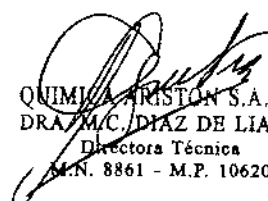
- Cuerpo como un todo: síntomas de gripe, escalofríos, fotosensibilidad.
- Sistema cardiovascular: arritmia, hemorragia, hipertensión, afección cardiovascular, angina de pecho, insuficiencia cardíaca, hipotensión postural, trombosis, vasodilatación, síncope y migraña.
- Sistema digestivo: constipación, malestar gastrointestinal, hemorragia gastrointestinal, melena, gastritis, eructación, y estomatitis aftosa.
- Sistema linfático y hematológico: anemia, trombocitopenia, equimosis, linfadenopatía, recuento plaquetario por debajo de 100000/ μ L en 84 pacientes (TE: 35, PV:9, ODMP: 40) y una reducción inferior a 50000/ μ L en 44 (TE:7, PV: 6, ODMP: 31). La trombocitopenia fue superada al interrumpir el tratamiento.
- Sistema hepático: 3 pacientes tuvieron incremento de las enzimas hepáticas (TE:2, ODMP:1).
- Sistema musculoesquelético: artralgia, mialgia, calambres en los miembros inferiores.
- Sistema nervioso: depresión, somnolencia, insomnio, confusión, amnesia, hipertensión, nerviosismo.
- Problemas de la alimentación: deshidratación.
- Sistema respiratorio: rinitis, epistaxis, sinusitis, neumonía, bronquitis, enfermedad respiratoria y asma.
- Piel y anexos: afección dermatológica, alopecia.
- Órganos de los sentidos: ambliopía, visión anormal, tinnitus, diplopía y anomalía en el campo visual.
- Sistema genitourinario: disuria y hematuria.
- Sistema renal: 15 pacientes presentaron anomalías (TE: 10, PV: 4, ODMP: 1) y de estos 6 ET, 4 PV y 1 ODMP padecieron insuficiencia renal (aprox. El 1% de los pacientes) durante el tratamiento con anagrelida a dosis entre 1,5 y 6 mg diarios por espacio de entre 2 y 12 meses. De estos 15 casos, sólo 4 fueron posiblemente relacionados con la administración de la droga, mientras que los 11 restantes padecían afecciones renales preexistentes. No fue necesario el ajuste de dosis debido a insuficiencias renales.

REPORTES POSCOMERCIALIZACIÓN:

Se han reportado en pacientes en tratamiento con anagrelida enfermedades del intestino pulmonar (alveolitis alérgica, neumonía eosinofílica y neumonitis intersticial). También se reportaron nefritis túbulo intersticial, casos de torsades de pointes y taquicardia ventricular.

SOBREDOSIFICACION:

Síntomas y toxicidad aguda: En ratones, ratas y simios con dosis únicas de clorhidrato de anagrelida de 2500, 1500 y 200 mg/kg respectivamente, no fueron letales. Los síntomas de toxicidad aguda en ratones y ratas fueron la disminución de la actividad motora, mientras que en los simios fueron deposiciones blandas y disminución del apetito. Si bien no hay reportes de sobredosificación con anagrelida, es de esperar una reducción


 QUIMICA ARISTON S.A.I.C.
 DRA. M.C. DIAZ DE LIANG
 Directora Técnica
 M.N. 8861 - M.P. 10620

plaquetaria y por lo tanto una trombocitopenia, que puede causar sangrado; como así también es probable que ocurra toxicidad en el sistema nervioso central y en el cardíaco. Hay reportes de sobredosis de forma intencional. En estos reportes se incluye, taquicardia sinusal y vómitos. Los síntomas se resolvieron con terapia de sostén.

Tratamiento: Deberá realizarse un monitoreo clínico, incluyendo recuento plaquetario por una posible trombocitopenia. Se deberá reducir o interrumpir la dosis hasta alcanzar niveles normales en el recuento plaquetario.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología: Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666 / 2247; Hospital A. Posadas (011) 4654-6648 / 4658-7777.

PRESENTACIONES

Envase conteniendo 20, 30, 50, 60 y 100 cápsulas de 0,5 mg ó 1 mg.

MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Conservar entre 15°C y 25°C. Proteger de la luz.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

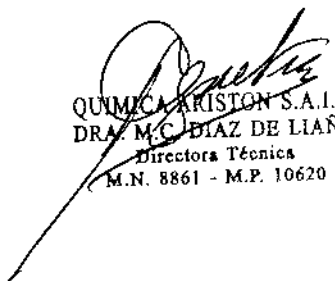
Certificado N° 52575

Directora Técnica: María Cristina Díaz de Liaño, Farmacéutica.

QUIMICA ARISTON S.A.I.C.

O'Connor 555/559 (1706) Villa Sarmiento, Pdo. Morón, Pcia .de Bs. As.

Fecha de la última revisión:/...../.....


QUIMICA ARISTON S.A.I.C.
DRA. M.C. DIAZ DE LIAÑO
Directora Técnica
M.N. 8861 - M.P. 10620

d

Prospecto: Información para el paciente



AGRELID®
ANAGRELIDA 0,5 y 1 MG
Cápsulas

Industria Argentina

Venta bajo receta

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar el medicamento

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, **CONSULTE A SU MÉDICO O FARMACÉUTICO.**
- Este medicamento ha sido prescripto sólo para su problema médico actual. No lo recomiende a otras personas.
- Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si observa cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico o farmacéutico.

Contenido del prospecto:

1. Qué es **AGRELID®** cápsulas duras y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar **AGRELID®** cápsulas duras
3. Cómo tomar **AGRELID®** cápsulas duras
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de **AGRELID®** cápsulas duras
6. Contenido del envase e información adicional

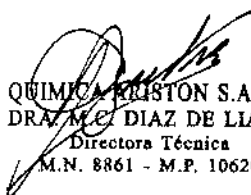
1. QUE ES AGRELID® CAPSULAS DURAS Y PARA QUE SE UTILIZA

AGRELID® cápsulas duras contiene el principio activo, anagrelida. **AGRELID®** cápsulas duras es un medicamento que interfiere en el desarrollo de las plaquetas. Reduce el número de plaquetas producidas por la médula ósea lo que da lugar a una reducción en el recuento de plaquetas en sangre que se aproxima a un nivel más normal. Por este motivo, se utiliza para tratar a los pacientes con trombocitemia esencial.

La trombocitemia esencial es una afección que tiene lugar cuando la médula ósea produce un número excesivo de las células de la sangre conocidas como plaquetas. Un elevado número de plaquetas en la sangre puede provocar graves problemas de circulación y coagulación sanguínea.

2. QUE NECESITA SABER ANTES DE EMPEZAR A TOMAR AGRELID® CAPSULAS DURAS

No tome AGRELID® cápsulas duras:


QUÍMICA KRISTON S.A.I.C.
DRA. M.C. DIAZ DE LIÑO
Directora Técnica
M.N. 8861 - M.P. 10620

Si es alérgico a la anagrelida o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6). Las reacciones alérgicas pueden manifestarse por erupción, picor, hinchazón de cara y labios o dificultad para respirar (disnea);

Si tiene problemas moderados o graves de hígado;

Si tiene problemas moderados o graves de riñón.

Tenga especial cuidado con AGRELID® cápsulas duras:

Consulte a su médico antes de empezar a tomar **AGRELID® cápsulas duras**

Si tiene o cree que podría tener un problema cardíaco;

Si nació con intervalo QT prolongado o tiene antecedentes familiares de intervalo QT prolongado (observado en el ECG, registro eléctrico del corazón) o si está tomando otros medicamentos que producen cambios anormales en el ECG o si tiene niveles bajos de electrolitos, p. ej.: potasio, magnesio o calcio (ver la sección "Toma de **AGRELID®** con otros medicamentos");

Si tiene problemas de hígado o de riñón;

Si está embarazada o en período de lactancia.

En combinación con ácido acetilsalicílico (una sustancia presente en muchos medicamentos utilizados para aliviar el dolor y bajar la fiebre, así como para evitar la coagulación de la sangre, también conocida como aspirina), hay mayor riesgo de presentar hemorragias (sangrado) mayores (ver sección "Toma de **AGRELID®** con otros medicamentos").

Toma de AGRELID® cápsulas duras con otros medicamentos

Informe a su médico o farmacéutico si está tomando, ha tomado recientemente o podría tener que tomar cualquier otro medicamento.

Informe a su médico si está tomando alguno de los siguientes medicamentos:

Medicamentos que pueden alterar el ritmo cardíaco;

Fluvoxamina para tratar la depresión;

Ciertos tipos de antibióticos, como enoxacina, utilizados para tratar las infecciones;

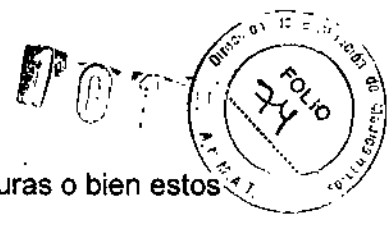
Teofilina para tratar el asma y los problemas respiratorios graves;

Medicamentos para tratar afecciones cardíacas como, por ejemplo, milrinona, enoximona, amrinona, olprinona y cilostazol;

Ácido acetilsalicílico (una sustancia presente en muchos medicamentos utilizados para aliviar el dolor y bajar la fiebre, así como para evitar la coagulación de la sangre, también conocida como aspirina);

Otros medicamentos para tratar afecciones que afectan a las plaquetas en la sangre.


QUIMICA ARISTON S.A.I.C.
DRA. M. O. DIAZ DE LIAÑO
Directora Técnica
M.N. 8861 - M.P. 10620



Si se usan conjuntamente puede que, bien **AGRELID®** cápsulas duras o bien estos medicamentos, no funcionen correctamente.

Consulte a su médico o farmacéutico si tiene dudas.

Toma de AGRELID® cápsulas duras con alimentos y bebidas

Los alimentos y bebidas no afectan a la forma de actuar de **AGRELID®** cápsulas duras. Para información sobre cómo tomar el medicamento, consulte la sección 3.

Embarazo y lactancia

Consulte a su médico si está o planea quedarse embarazada. Si está embarazada, no debe tomar **AGRELID®** cápsulas duras. Las mujeres con posibilidades de quedarse embarazadas deben asegurarse de tomar medidas anticonceptivas eficaces mientras estén tomando **AGRELID®** cápsulas duras. Consulte a su médico si necesita consejo sobre anticonceptivos.

Consulte a su médico si está dando el pecho o planea darle el pecho a su hijo. No puede tomar **AGRELID®** cápsulas duras mientras esté dando el pecho. Si está tomando **AGRELID®** cápsulas duras, deberá dejar de dar el pecho.

Conducción y uso de máquinas

Algunos pacientes que estaban tomando **AGRELID®** cápsulas duras han comunicado síntomas de mareo. No conduzca ni maneje máquinas si se siente mareado.

AGRELID® cápsulas duras contiene lactosa

La lactosa es un componente de este medicamento. Si su médico le ha indicado que padece una intolerancia a ciertos azúcares, consulte con él antes de tomar este medicamento.

3. COMO TOMAR AGRELID® CAPSULAS DURAS

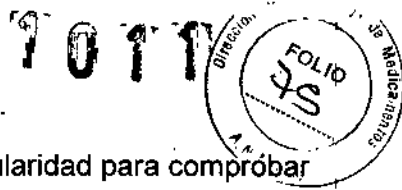
Siga exactamente las instrucciones de administración de **AGRELID®** cápsulas duras indicadas por su médico. En caso de duda, consulte a su médico o farmacéutico.

La cantidad de **AGRELID®** cápsulas duras que pueden tomar los distintos pacientes puede variar, pues dicha cantidad depende de la afección. El médico le recetará la dosis más conveniente en su caso. La información sobre el uso de **AGRELID®** cápsulas duras en niños y adolescentes es limitada y por lo tanto, este medicamento deberá utilizarse con precaución.

La dosis inicial normal de **AGRELID®** cápsulas duras equivale a 1 mg. Esta dosis se toma con una cápsula de 0,5 mg dos veces al día durante una semana como mínimo. Tras este período, su médico puede aumentar o disminuir el número de cápsulas que debe tomar hasta encontrar la dosis que mejor se ajuste a su caso y que trate la afección del modo más eficaz.

Las cápsulas se deben tragar enteras con un vaso de agua. Puede tomarlas con alimentos, después de las comidas o con el estómago vacío. Se recomienda tomar las cápsulas siempre a la misma hora.


QUIMICA KRISTON S.A.I.C.
INDUSTRIAL DE FIANDRO



No tome más cápsulas de las que le haya recomendado el médico.

Su médico le indicará que se someta a análisis de sangre con regularidad para comprobar si el medicamento es eficaz y si su hígado y riñones funcionan bien.

Si toma más AGRELID® cápsulas duras del que debe

Si toma más AGRELID® cápsulas duras del que debe o si otra persona ha tomado este medicamento, informe a su médico o farmacéutico inmediatamente. Deberá mostrarles el envase de AGRELID® cápsulas duras. Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología: Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666 / 2247; Hospital A. Posadas (011) 4654-6648 / 4658-7777.

Si olvidó tomar AGRELID® cápsulas duras

Tome las cápsulas tan pronto como se acuerde. Tome la siguiente dosis a la hora habitual. No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas.

Si interrumpe el tratamiento con AGRELID® cápsulas duras

Consulte con su médico antes de suspender el tratamiento.

Si ha olvidado tomar varias dosis consulte a su médico para que le indique la pauta de dosificación a seguir hasta alcanzar su dosis de mantenimiento.

Si tiene cualquier otra duda sobre este producto pregunte a su médico o farmacéutico.

4. POSIBLES EFECTOS ADVERSOS

Al igual que todos los medicamentos, AGRELID® cápsulas duras puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran. Si le preocupa este aspecto, consulte a su médico.

Efectos adversos graves:

Dolor fuerte en el pecho, palpitaciones asociadas a mareo o sensación de desmayo, desmayo, dolor abdominal o gastrointestinal severo, vómitos con sangre o heces oscuras o sanguinolentas, dificultad para respirar o disnea, particularmente si los labios o la piel se vuelven de color azulado. Éstos no se han producido frecuentemente, pero son afecciones graves. **Si observa alguno de estos efectos adversos, póngase en contacto con su médico inmediatamente.**

Efectos adversos muy frecuentes: pueden afectar a más de 1 de cada 10 pacientes

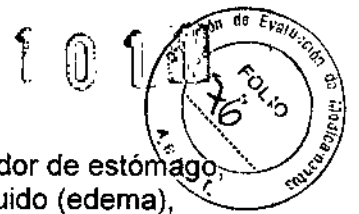
Dolor de cabeza.

Efectos adversos frecuentes: pueden afectar hasta 1 de cada 10 pacientes

Mareo (raramente al ponerse de pie o levantarse de la cama), cansancio, palpitaciones (latido fuerte que puede ser rápido o irregular), náuseas, diarrea, dolor de estómago, indigestión y gases, vómitos, anemia (ligera disminución del recuento de glóbulos rojos y déficit de hierro), retención de líquidos (incluyendo hinchazón de los tobillos) o erupción.

Efectos adversos poco frecuentes: pueden afectar hasta 1 de cada 100 pacientes


QUÍMICA ABISTÓN S.A.I.C.
DRA. M.C. DÍAZ DE LIANO
Química Técnica
M.N. 8651 - M.P. 10620



Sensación de debilidad o malestar, hipertensión, escalofríos o fiebre, ardor de estómago, falta de apetito, estreñimiento, cardenales, hinchazón localizada con líquido (edema), pérdida de peso, dolor muscular, dolor de articulaciones, dolor de espalda, pérdida de sensibilidad u hormigueo en dedos de manos y pies, insomnio, depresión, confusión, nerviosismo, sequedad de boca, pérdida de memoria, tos alérgica, sensación de falta de aire, hemorragia nasal, infección pulmonar, caída de pelo, picazón en la piel, cambios del color de la piel, impotencia o un aumento de las enzimas hepáticas. El médico puede hacerle unos análisis de sangre que podrían indicar un aumento de enzimas hepáticas.

Efectos adversos raros: pueden afectar hasta 1 de cada 1.000 pacientes

Ataque al corazón, encías sangrantes, aumento de peso, enfermedad muscular cardíaca, pérdida de coordinación, dificultad para hablar, sequedad de piel, migraña, alteraciones visuales o visión doble, zumbidos en los oídos, aumento de la necesidad de orinar durante la noche, dolor, síntomas "pseudogripales".

Se han comunicado los siguientes efectos adversos, aunque se desconoce la frecuencia exacta con la que se producen:

- Torsade de pointes (ritmo cardíaco irregular potencialmente mortal);
- Hepatitis (inflamación del hígado) con un aumento de las enzimas hepáticas;
- Alveolitis alérgica que incluye enfermedad pulmonar intersticial y neumonitis (inflamación de los pulmones);
- Nefritis tubulointersticial (inflamación de los riñones).

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto.

Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

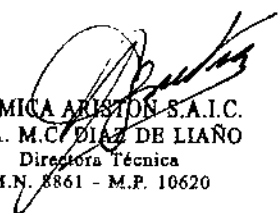
Información a profesionales y usuarios: 0800-222-7478
Sitio web: www.laboratorio-ariston.com.ar

Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la ficha que está en la página web de la ANMAT: <http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/notificar.asp> o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234

5. CONSERVACION DE AGRELID® CAPSULAS DURAS

MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Conservar entre 15°C y 25°C. Proteger de la luz.


QUIMICA ARISTON S.A.I.C.
DRA. M.C. DÍAZ DE LIÑO
Directora Técnica
M.N. 8861 - M.P. 10620

d



No utilice este medicamento después de la fecha de vencimiento que aparece en el envase. La fecha de vencimiento es el último día del mes que se indica.

Si su médico interrumpe el tratamiento, no conserve las cápsulas sobrantes a menos que el médico le indique lo contrario. Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

6. CONTENIDO DEL ENVASE E INFORMACIÓN ADICIONAL

Composición de AGRELID® cápsulas duras

El principio activo es anagrelida

Cada cápsula contiene:

Anagrelida base (como clorhidrato) 0,50 mg Lactosa Monohidrato 121,00 mg Celulosa microcristalina pH 101 47,20 mg Polivinilpirrolidona (PVP) 5,00 mg Estearato de Magnesio 1,30 mg

Anagrelida base (como clorhidrato) 1,00 mg Lactosa Monohidrato 121,00 mg Celulosa microcristalina pH 101 46,70 mg Polivinilpirrolidona (PVP) 5,00 mg Estearato de Magnesio 1,30 mg

PRESENTACIONES: Envase conteniendo 20, 30, 50,60 y 100 cápsulas de 0,5 ó 1 mg.

ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA MÉDICA

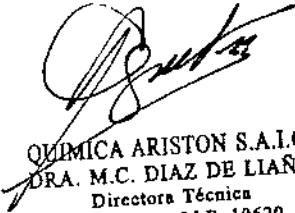
ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD Y AMBIENTE

Certificado N° 52575

Directora Técnica: María Cristina Díaz de Liaño, Farmacéutica.

QUIMICA ARISTON S.A.I.C.

O'Connor 555/559 (1706) Villa Sarmiento, Pdo. Morón, Pcia. de Bs. As.


QUIMICA ARISTON S.A.I.C.
DRA. M.C. DIAZ DE LIAÑO
Directora Técnica
M.N. 8861 - M.P. 10620