

ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Xagrid 0,5 mg cápsulas duras.

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada cápsula dura contiene 0,5 mg de anagrelida (en forma de clorhidrato de anagrelida).

Excipiente(s) con efecto conocido

Cada cápsula dura contiene lactosa monohidrato (53,7 mg) y lactosa anhidra (65,8 mg).

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Cápsulas duras.

Cápsulas duras opacas de color blanco con la inscripción 'S 063' impresa.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Xagrid está indicado para la reducción del recuento elevado de plaquetas en pacientes de riesgo con trombocitemia esencial (TE) que no toleran el tratamiento que están siguiendo o cuyo recuento de plaquetas no disminuye hasta un nivel aceptable con dicho tratamiento.

Paciente de riesgo

Un paciente de riesgo con trombocitemia esencial se define por una o más de las siguientes características:

- > 60 años de edad o
- Recuento de plaquetas $> 1000 \times 10^9/l$ ó
- Antecedentes de acontecimientos trombohemorrágicos.

4.2 Posología y forma de administración

El tratamiento con Xagrid debe ser iniciado por un médico con experiencia en el control de la trombocitemia esencial.

La dosis inicial recomendada de anagrelida es de 1 mg/día administrada por vía oral dividida en dos tomas (0,5 mg/toma).

La dosis inicial se debe mantener durante un mínimo de una semana. Tras una semana, la dosis se puede ajustar de forma individual hasta obtener la dosis eficaz mínima para reducir y/o mantener un recuento de plaquetas inferior a $600 \times 10^9/l$, el nivel ideal es entre $150 \times 10^9/l$ y $400 \times 10^9/l$. El aumento de la dosis no puede superar los 0,5 mg/día en una sola semana y la dosis única máxima recomendada no puede superar los 2,5 mg (ver sección 4.9). Durante el desarrollo clínico se utilizaron dosis de 10 mg/día.

Los efectos del tratamiento con anagrelida se deben controlar de forma periódica (ver sección 4.4). Si la dosis inicial es > 1 mg/día, el recuento de plaquetas se debe realizar cada dos días durante la primera semana de tratamiento y después una vez a la semana, como mínimo, hasta alcanzar una dosis de mantenimiento estable. Por regla general, se observará un descenso en el recuento de plaquetas en un período de 14 a 21 días a partir del inicio del tratamiento y en la mayoría de los pacientes se observará

una respuesta terapéutica mantenida adecuada con una dosis de 1 a 3 mg/día (para más información sobre los efectos clínicos, ver sección 5.1).

Pacientes de edad avanzada

Las diferencias farmacocinéticas observadas entre los pacientes de edad avanzada y los pacientes jóvenes con trombocitemia esencial (ver sección 5.2) no justifican el uso de una posología inicial ni una fase de ajuste de dosis diferente para alcanzar una pauta posológica óptima con anagrelida para cada paciente individual.

Durante el desarrollo clínico, aproximadamente el 50% de los pacientes tratados con anagrelida tenían más de 60 años y no fue necesaria una modificación de la dosis debida a la edad. Sin embargo, como se esperaba, los pacientes en este grupo de edad presentaron una incidencia dos veces mayor de acontecimientos adversos graves (principalmente cardíacos).

Insuficiencia renal

Los datos farmacocinéticos en esta población de pacientes son limitados. Se deben valorar los riesgos y los beneficios potenciales del tratamiento con anagrelida en un paciente con insuficiencia renal antes de iniciar el tratamiento.

Insuficiencia hepática

Los datos farmacocinéticos en esta población de pacientes son limitados. No obstante, el metabolismo hepático es la principal vía de aclaramiento del medicamento y se prevé, por tanto, que la función hepática influya en este proceso. Por lo tanto, se recomienda que los pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave no sean tratados con anagrelida. Se deben valorar los riesgos y beneficios potenciales del tratamiento con anagrelida en un paciente con insuficiencia hepática leve antes de iniciar el tratamiento (ver secciones 4.3 y 4.4).

Población pediátrica

La experiencia en niños es limitada; anagrelida deberá utilizarse con precaución en este grupo de pacientes. Los datos actualmente disponibles están descritos en las secciones 5.1 y 5.2; sin embargo, no se puede hacer una recomendación posológica.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad a anagrelida o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

Pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave.

Pacientes con insuficiencia renal moderada o grave (aclaramiento de creatinina < 50 ml/min).

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Insuficiencia hepática

Se deben valorar los riesgos y beneficios potenciales del tratamiento con anagrelida en un paciente con insuficiencia hepática leve antes de iniciar el tratamiento. No se recomienda el uso del medicamento en pacientes con transaminasas altas (> 5 veces el límite superior del nivel normal) (ver secciones 4.2 y 4.3).

Insuficiencia renal

Se deben valorar los riesgos y beneficios potenciales del tratamiento con anagrelida en un paciente con insuficiencia renal antes de iniciar el tratamiento (ver secciones 4.2 y 4.3).

Monitorización

El tratamiento requiere una supervisión clínica exhaustiva del paciente, la cual incluye un hemograma completo (hemoglobina y recuentos de leucocitos y plaquetas) y pruebas de valoración de la función hepática (ALT y AST) y la función renal (creatinina sérica y urea).

Plaquetas

El recuento de plaquetas aumentará en el plazo de 4 días tras interrumpir el tratamiento con Xagrid cápsulas y volverá a los niveles previos al tratamiento tras un período de 10 a 14 días.

Cardiovascular

Se han descrito casos de acontecimientos cardiovasculares adversos graves que incluyen cardiomiopatía, cardiomegalia, insuficiencia cardíaca congestiva y arritmias cardíacas (ver sección 4.8).

La anagrelida se debe usar con precaución en pacientes de cualquier edad con alguna afección cardíaca manifiesta o sospechada. Además, también han ocurrido acontecimientos adversos cardiovasculares graves en pacientes sin sospecha de enfermedad cardíaca y con pruebas cardiovasculares pretratamiento normales.

La anagrelida se debe usar solo si los beneficios potenciales del tratamiento son mayores que los riesgos potenciales.

La anagrelida es un inhibidor de la fosfodiesterasa III dependiente de AMP cíclico y debido a sus efectos inótrópos positivos, se recomienda realizar una exploración cardiovascular previa al tratamiento (que incluya investigaciones adicionales, como ecocardiografía y electrocardiograma). Se debe vigilar a los pacientes durante el tratamiento para determinar si hay pruebas de efectos cardiovasculares que puedan requerir una exploración e investigación cardiovasculares adicionales.

Población pediátrica

El volumen de datos disponibles sobre el uso de anagrelida en esta población es escaso, y la anagrelida debe utilizarse con precaución en este grupo de pacientes (ver secciones 5.1 y 5.2).

Interacciones clínicamente relevantes

La anagrelida es un inhibidor de la fosfodiesterasa III (PDE III) dependiente de AMP (monofosfato de adenosina) cíclico. No se recomienda el uso concomitante de anagrelida con otros inhibidores de la PDE III como milrinona, amrinona, enoximona, olprinona y cilostazol.

Excipientes

Xagrid contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, de insuficiencia de lactasa Lapp (insuficiencia observada en ciertas poblaciones de Laponia) o malabsorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Se ha realizado un número limitado de estudios farmacocinéticos y/o farmacodinámicos para investigar las posibles interacciones entre la anagrelida y otros medicamentos.

Interacciones con otros medicamentos: efectos de otras sustancias sobre anagrelida

- La anagrelida se metaboliza principalmente por la enzima CYP1A2. Se sabe que la enzima CYP1A2 se inhibe con varios medicamentos como fluvoxamina y omeprazol y que dichos medicamentos pueden, en teoría, influir negativamente en el aclaramiento de la anagrelida.
- Los estudios de interacción *in vivo* realizados con seres humanos han demostrado que la digoxina y la warfarina no afectan a las propiedades farmacocinéticas de la anagrelida.

Interacciones con otros medicamentos: efectos de la anagrelida sobre otras sustancias

- La anagrelida presenta una ligera actividad inhibitoria con respecto a la enzima CYP1A2, lo que puede representar un potencial teórico de interacción con otros medicamentos administrados conjuntamente que compartan el mismo mecanismo de aclaramiento (por ejemplo, teofilina).
- La anagrelida es un inhibidor de la PDE III. Los efectos de los medicamentos con propiedades similares, como es el caso de los inótrópos milrinona, enoximona, amrinona, olprinona y cilostazol, se pueden agravar con el uso de anagrelida.

- Los estudios de interacción *in vivo* realizados con seres humanos han demostrado que la anagrelida no afecta a las propiedades farmacocinéticas de la digoxina o warfarina.
- A las dosis recomendadas para el tratamiento de la trombocitemia esencial, la anagrelida puede potenciar los efectos de otros medicamentos que inhiben o modifican la función plaquetaria (por ejemplo, el ácido acetilsalicílico).
- Un ensayo clínico de interacción realizado en sujetos sanos demostró que la coadministración de dosis repetidas de 1 mg de anagrelida y 75 mg de ácido acetilsalicílico una vez al día puede potenciar los efectos de antiagregación plaquetaria de cada medicamento en comparación con la administración de ácido acetilsalicílico en monoterapia. En algunos pacientes con TE tratados concomitantemente con ácido acetilsalicílico y anagrelida se produjeron hemorragias mayores. Por lo tanto, antes de iniciar el tratamiento se deben evaluar los posibles riesgos del uso concomitante de anagrelida con ácido acetilsalicílico, particularmente en pacientes con un perfil de riesgo de hemorragia alto.
- La anagrelida puede provocar trastornos intestinales en algunos pacientes e impedir la absorción de los anticonceptivos hormonales orales.

Interacciones con los alimentos

- Los alimentos retrasan la absorción de la anagrelida, pero no alteran significativamente la exposición sistémica a la misma.
- Los efectos de los alimentos en la biodisponibilidad no se consideran clínicamente relevantes para el uso de la anagrelida.

Población pediátrica

Los estudios de interacciones se han realizado solo en adultos.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil

Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento con anagrelida.

Embarazo

No hay datos o estos son limitados relativos al uso de anagrelida en mujeres embarazadas. Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3). Se desconoce el riesgo potencial en seres humanos. Por lo tanto, no se recomienda utilizar Xagrid durante el embarazo.

En caso de utilizar Xagrid durante el embarazo o si la paciente se queda embarazada mientras está utilizando el medicamento, se le debe informar sobre los posibles riesgos para el feto.

Lactancia

Se desconoce si el clorhidrato de anagrelida/metabolitos se excreta en la leche materna. No se puede excluir el riesgo en recién nacidos/niños. Debe interrumpirse la lactancia durante el tratamiento con Xagrid.

Fertilidad

No se dispone de datos sobre la fertilidad con anagrelida.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han realizado estudios de los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

Durante el desarrollo clínico, se han descrito con frecuencia casos de mareo. Se recomienda a los pacientes no conducir ni utilizar máquinas mientras estén tomando Xagrid si experimentan mareos.

4.8 Reacciones adversas

La seguridad de anagrelida se ha analizado en 4 estudios clínicos abiertos. En 3 de estos estudios, se analizó la seguridad en 942 pacientes que recibieron anagrelida a una dosis media de aproximadamente 2 mg/día. En estos estudios, 22 pacientes recibieron anagrelida durante un período máximo de 4 años.

En el estudio posterior, se analizó la seguridad en 3660 pacientes que recibieron anagrelida a una dosis media de aproximadamente 2 mg/día. En este estudio, 34 pacientes recibieron anagrelida durante un período máximo de 5 años.

Las reacciones adversas relacionadas con el medicamento descritas con más frecuencia fueron dolor de cabeza en aproximadamente un 14%, palpitaciones en aproximadamente un 9%, retención de líquidos y náuseas en aproximadamente un 6% y diarrea en un 5% de los casos. Estas reacciones farmacológicas adversas son previsibles teniendo en cuenta la farmacología de anagrelida (inhibición de la PDE III). El ajuste gradual de la dosis puede ayudar a reducir estas reacciones (ver sección 4.2).

Resumen tabulado de las reacciones adversas

En la siguiente tabla se presentan las reacciones adversas que han ocurrido en los estudios clínicos, los estudios de seguridad poscomercialización y las notificaciones espontáneas. Dentro de la clasificación de órganos del sistema, se enumeran conforme a la siguiente convención sobre frecuencia: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muy raras ($< 1/10.000$), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Sistema de clasificación de órganos MedDRA	Frecuencia de reacciones adversas				
	<i>Muy frecuentes</i>	<i>Frecuentes</i>	<i>Poco frecuentes</i>	<i>Raras</i>	<i>Frecuencia no conocida</i>
<i>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</i>		Anemia	Trombocitopenia Pancitopenia Equimosis Hemorragia		
<i>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</i>		Retención de líquidos	Edema Pérdida de peso	Aumento de peso	
<i>Trastornos del sistema nervioso</i>	Cefalea	Mareo	Parestesia Insomnio Depresión Confusión Hipoestesia Nerviosismo Sequedad de boca Amnesia	Somnolencia Descoordinación Disartria Migraña	
<i>Trastornos oculares</i>				Visión anormal Diplopía	
<i>Trastornos del oído y del laberinto</i>				Acúfenos	
<i>Trastornos cardiacos</i>		Palpitaciones Taquicardia	Insuficiencia cardiaca congestiva Hipertensión Arritmia Fibrilación auricular Taquicardia supraventricular Taquicardia ventricular	Angina de pecho Infarto de miocardio Cardiomegalia Cardiomiopatía Efusión pericárdica Vasodilatación Hipotensión ortostática	

Sistema de clasificación de órganos MedDRA	Frecuencia de reacciones adversas				
	<i>Muy frecuentes</i>	<i>Frecuentes</i>	<i>Poco frecuentes</i>	<i>Raras</i>	<i>Frecuencia no conocida</i>
			Síncope		
<i>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</i>			Disnea Epistaxis Efusión pleural Neumonía	Hipertensión pulmonar Infiltraciones pulmonares	Alveolitis alérgica que incluye enfermedad pulmonar intersticial y neumonitis
<i>Trastornos gastrointestinales</i>		Náuseas Diarrea Dolor abdominal Flatulencias Vómitos	Dispepsia Anorexia Pancreatitis Estreñimiento Hemorragia gastrointestinal Trastornos gastrointestinales	Colitis Gastritis Hemorragia gingival	
<i>Trastornos hepatobiliares</i>			Aumento de las enzimas hepáticas		Hepatitis
<i>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</i>		Erupción	Alopecia Coloración anormal de la piel Prurito	Sequedad de la piel	
<i>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</i>			Mialgia Artralgia Dolor de espalda		
<i>Trastornos renales y urinarios</i>			Impotencia	Nicturia Insuficiencia renal	Nefritis túbulo-intersticial
<i>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</i>		Fatiga	Dolor torácico Debilidad Escalofríos Malestar Fiebre	Astenia Dolor Síndrome seudogripal	
<i>Exploraciones complementarias</i>				Aumento de la creatinina sanguínea	

4.9 Sobredosis

Se han notificado casos tras la comercialización de sobredosis intencionada con anagrelida. Los síntomas notificados incluyen taquicardia sinusal y vómitos. Los síntomas remitieron con el tratamiento convencional.

Se ha demostrado que el uso de Xagrid a dosis superiores a las recomendadas tiene como resultado una disminución de la tensión arterial y casos ocasionales de hipotensión. Una dosis única de 5 mg de anagrelida puede provocar una disminución de la tensión arterial acompañada por lo general de mareo.

No se ha identificado ningún antídoto específico para la anagrelida. En caso de sobredosis, se requiere una supervisión clínica exhaustiva del paciente; esto incluye el control del recuento de plaquetas para detectar trombocitopenia. Se debe reducir la dosis o interrumpir la administración, según sea necesario, hasta que el recuento de plaquetas vuelva a estar dentro del intervalo normal.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Otros agentes antineoplásicos, código ATC: L01XX35.

El mecanismo de acción específico por el que la anagrelida reduce el recuento de plaquetas todavía no se conoce en profundidad, aunque sí se ha confirmado, a partir de la información de los estudios *in vitro* e *in vivo*, que la anagrelida es selectiva para las plaquetas.

Los estudios *in vitro* sobre la megacariocitopoyesis humana han determinado que la acción inhibidora de la anagrelida en la formación de plaquetas en el hombre está mediada por el retraso en la maduración de los megacariocitos y la reducción de su tamaño y ploidía. En las muestras de biopsia de médula ósea de los pacientes tratados, se observaron indicios de acciones similares *in vivo*.

La anagrelida es un inhibidor de la fosfodiesterasa III dependiente de AMP cíclico.

Se han analizado la seguridad y eficacia de la anagrelida como agente reductor de plaquetas en cuatro ensayos clínicos abiertos no controlados (números de estudio 700-012, 700-014, 700-999 y 13970-301) en los que participaron más de 4000 pacientes con trastornos mieloproliferativos (MPD). En los pacientes con trombocitemia esencial, la respuesta completa se definió como una reducción del recuento de plaquetas hasta $\leq 600 \times 10^9/l$ ó $\geq 50\%$ del valor basal y un mantenimiento de dicha reducción durante un mínimo de 4 semanas. En los estudios 700-012, 700-014, 700-999 y el estudio 13970-301, el tiempo hasta la respuesta completa fue de 4 a 12 semanas. No se ha demostrado de forma convincente beneficio clínico en términos de episodios trombohemorrágicos.

Población pediátrica

Un estudio clínico abierto con un periodo de tratamiento de 3 meses no dio lugar a preocupaciones en cuanto a la seguridad de la anagrelida en 17 pacientes niños/adolescentes con TE (intervalo de edad: 7 - 14 años) en comparación con 18 pacientes adultos. Anteriormente, durante el desarrollo clínico, un número limitado (12) de niños (intervalo de edad: 5 - 17 años) con trombocitemia esencial recibieron tratamiento con anagrelida.

Este medicamento se ha autorizado en «circunstancias excepcionales».

Esta modalidad de aprobación significa que debido a la rareza de la enfermedad no ha sido posible obtener información completa de este medicamento.

La Agencia Europea de Medicamentos revisará anualmente la información nueva de este medicamento que pueda estar disponible, y esta Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto (RCP) se actualizará cuando sea necesario.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Tras la administración oral de anagrelida en el hombre, al menos un 70% se absorbe desde el tracto gastrointestinal. En el caso de los sujetos en ayunas, los niveles plasmáticos máximos se observan aproximadamente 1 hora después de una dosis de 0,5 mg; la semivida plasmática es corta (1,3 horas aproximadamente). Se ha comprobado que la farmacocinética es lineal en el intervalo de dosis de 0,5 mg a 2 mg.

La anagrelida se metaboliza principalmente por la enzima CYP1A2; menos del 1% se recupera en la orina en forma de anagrelida. Se han identificado los dos metabolitos urinarios principales: 2-amino-5, 6-dicloro-3, 4-dihidroquinazolina y 3-hidroxi anagrelida. La recuperación media de 2-amino-5, 6-dicloro-3, 4-dihidroquinazolina en orina equivale aproximadamente al 18-35% de la dosis administrada.

Los datos farmacocinéticos de sujetos sanos determinaron que, con la comida, la $C_{m\acute{a}x}$ de la anagrelida se reduce un 14%, pero el AUC aumenta un 20%. La comida tuvo un efecto más significativo en el metabolito activo y redujo la $C_{m\acute{a}x}$ en un 29%, aunque no afectó al AUC.

Tal y como se había previsto en relación con la semivida, no existen pruebas de la acumulación de anagrelida en el plasma. Asimismo, estos resultados no ofrecieron pruebas de la autoinducción del aclaramiento de la anagrelida.

Población pediátrica

Los datos farmacocinéticos de niños y adolescentes en ayunas (intervalo de edad: 7 - 14 años) con trombocitemia esencial indican que la exposición normalizada a la dosis y al peso corporal, la $C_{m\acute{a}x}$ y el AUC de la anagrelida fueron inferiores en los niños/adolescentes en comparación con los adultos. También hubo una tendencia a una exposición inferior al metabolito activo. Estas observaciones podrían ser reflejo de una depuración metabólica más eficaz en los pacientes más jóvenes.

Pacientes de edad avanzada

Los datos farmacocinéticos de los pacientes de edad avanzada en ayunas con trombocitemia esencial (intervalo de edad: 65 - 75 años) comparados con los datos de los pacientes adultos en ayunas (intervalo de edad: 22 - 50 años) indican que la $C_{m\acute{a}x}$ y el AUC de la anagrelida fueron un 36% y un 61% más altas respectivamente en los pacientes de edad avanzada. Sin embargo, la $C_{m\acute{a}x}$ y el AUC del metabolito activo, 3-hidroxi anagrelida, fueron un 42% y un 37% más bajas respectivamente en los pacientes de edad avanzada. Es probable que estas diferencias se debieran al metabolismo persistémico menor de la anagrelida a 3-hidroxi anagrelida en los pacientes de edad avanzada.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Únicamente se observaron reacciones en los estudios no clínicos con exposiciones consideradas superiores a la máxima humana, lo que indica poca relevancia para su uso clínico.

Toxicidad de dosis repetidas

Tras la administración de dosis repetidas de anagrelida de 1 mg/kg/día o superiores, se produjo hemorragia subendocárdica y necrosis miocárdica focal en perros.

Toxicidad en la reproducción

Las dosis de anagrelida tóxicas para la madre (60 mg/kg/día o superior) en los estudios realizados con ratas y conejos se asociaron con un aumento de la reabsorción embrionaria y de las muertes de los fetos.

Potencial mutagénico y carcinogénico

Los estudios sobre el potencial genotóxico de la anagrelida no identificaron ningún efecto mutagénico o clastogénico.

En un estudio de carcinogenicidad en ratas con una duración de 2 años, se observaron hallazgos neoplásicos y no neoplásicos y se relacionaron o atribuyeron a un efecto farmacológico exagerado. Entre éstos, aumentó la incidencia de feocromocitomas adrenales en relación con el control en los machos en todos los niveles de dosis (≥ 3 mg/kg/día) y en las hembras que recibían 10 mg/kg/día o dosis más altas. La dosis más baja en los machos (3 mg/kg/día) corresponde a 37 veces la exposición en el AUC humana después de una dosis de 1 mg dos veces al día. Los adenocarcinomas uterinos, de origen epigenético, se podrían relacionar con una inducción enzimática de la familia CYP1. Éstos se observaron en hembras a las que se administraban 30 mg/kg/día, correspondientes a 572 veces la exposición en el AUC humana después de una dosis de 1 mg dos veces al día.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Contenido de la cápsula

Povidona (E1201)

Lactosa anhidra

Lactosa monohidrato
Celulosa microcristalina (E460)
Crospovidona
Estearato de magnesio

Envoltorio de la cápsula

Gelatina
Dióxido de titanio (E171)

Tinta de impresión

Goma laca
Solución fuerte de amonio
Hidróxido de potasio (E525)
Óxido de hierro negro (E172)

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

4 años.

6.4 Precauciones especiales de conservación

No requiere condiciones especiales de conservación.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Frascos de polietileno de alta densidad (HDPE) con cierre de seguridad para niños y desecante con un contenido de 100 cápsulas.

6.6 Precauciones especiales de eliminación

Ninguna especial.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Shire Pharmaceutical Contracts Ltd
Hampshire International Business Park
Chineham
Basingstoke
Hampshire RG24 8EP
Reino Unido

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/04/295/001

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 16/noviembre/2004
Fecha de la última renovación: 16/noviembre/2009

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXO II

- A. FABRICANTE(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**
- C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**
- D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**
- E. OBLIGACIÓN ESPECÍFICA DE LLEVAR A CABO MEDIDAS POSAUTORIZACIÓN EN RELACIÓN CON UNA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN EN CIRCUNSTANCIAS EXCEPCIONALES**

A. FABRICANTE(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

Nombre y dirección del (de los) fabricante(s) responsable(s) de la liberación de los lotes

Wasdell Packaging Limited, Units 6, 7, 8 Euro Way, Blagrove, Swindon, SN5 8YW, Reino Unido.

B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO

Medicamento sujeto a prescripción médica restringida (ver Anexo I: Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto, sección 4.2).

C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

El titular de la autorización de comercialización informará a la Comisión Europea sobre los planes de comercialización del medicamento autorizado mediante la presente decisión.

- **Informes periódicos de seguridad**

Titular de la Autorización de Comercialización (TAC) presentará los informes periódicos de seguridad para este medicamento de conformidad con las exigencias establecidas en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD), prevista en el artículo 107 ter, párrafo 7, de la Directiva 2001/83/CE y publicada en el portal web europeo sobre medicamentos.

D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO

- **Plan de Gestión de Riesgos (PGR)**

No procede.

E. OBLIGACIÓN ESPECÍFICA DE LLEVAR A CABO MEDIDAS POSAUTORIZACIÓN EN RELACIÓN CON UNA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN EN CIRCUNSTANCIAS EXCEPCIONALES

Al ser esta una autorización de comercialización en circunstancias excepcionales y según lo que establece el artículo 14(8) del Reglamento (CE) 726/2004, el TAC deberá llevar a cabo, dentro del plazo establecido, las siguientes medidas:

Aspectos clínicos:

Descripción	Fecha límite
<p>1. Shire realizará un estudio de seguridad post-autorización, el estudio SPD422-401: estudio de seguridad, post-autorización, no intervencionista, para controlar de forma continua los aspectos referentes a seguridad y embarazos en una cohorte de pacientes de riesgo con trombocitemia esencial (TE) expuestos a Xagrid en comparación con otros tratamientos citorreductores convencionales.</p> <p><i>Objetivos:</i></p> <p><i>Principales</i></p> <p>Controlar de forma continua los aspectos referentes a seguridad y embarazos en una cohorte de pacientes de riesgo con TE expuestos a Xagrid en comparación con otros tratamientos citorreductores convencionales.</p> <p><i>Secundarios</i></p> <p><i>Eficacia (reducción de plaquetas, incidencia de acontecimientos trombohemorrágicos).</i></p> <p><i>Utilización del fármaco (tipo de fármaco, dosis del fármaco, duración de la exposición).</i></p> <p>Se proporcionaron informes y actualizaciones cada 6 meses durante 5 años después de la autorización sobre el progreso de los pacientes tratados con Xagrid. La inclusión de pacientes al estudio finalizó en abril de 2009, con el compromiso de realizar un seguimiento a todos los pacientes durante 5 años para obtener información concreta sobre la seguridad y los efectos en el embarazo. Tras la revisión de 5 años, se facilitarán informes anuales.</p> <p>La inclusión de pacientes al estudio comenzó en mayo de 2005. Se debe facilitar un informe de seguridad actualizado anual como parte de la reevaluación anual.</p>	<p>Anualmente, como parte de la reevaluación anual</p>
<p>2. Shire facilitará una actualización anual de todos los datos publicados relativos a la eficacia y la seguridad de la anagrelida en los pacientes con TE como parte de la reevaluación anual.</p>	<p>Anualmente, como parte de la reevaluación anual</p>

ANEXO III
ETIQUETADO Y PROSPECTO

A. ETIQUETADO

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR Y EL ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO

(ENVASE EXTERIOR Y ETIQUETA DEL FRASCO)

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Xagrid 0,5 mg Cápsulas duras
Anagrelida

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada cápsula dura contiene 0,5 mg de anagrelida (como anagrelida clorhidrato).

3. LISTA DE EXCIPIENTES

También contiene lactosa.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

100 Cápsulas duras

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Vía oral.
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

No requiere condiciones especiales de conservación.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Shire Pharmaceutical Contracts Ltd
Basingstoke
RG24 8EP
Reino Unido

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/04/295/001

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

Medicamento sujeto a prescripción médica.

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Xagrid (únicamente en el envase exterior)

B. PROSPECTO

Prospecto: información para el usuario

Xagrid® 0,5 mg cápsulas duras Anagrelida

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto.

Contenido del prospecto:

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

1. Qué es Xagrid y para qué se utiliza

Xagrid contiene el principio activo, anagrelida. Xagrid 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. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Xagrid

No tome Xagrid:

- 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.

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico antes de empezar a tomar Xagrid:

- si tiene o cree que podría tener un problema cardíaco;
- si tiene problemas de hígado o de riñón;
- si está embarazada o en período de lactancia;
- si un médico le ha indicado que padece una intolerancia a ciertos azúcares.

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 Xagrid con otros medicamentos”).

Toma de Xagrid 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:

- Fluvoxamina para tratar la depresión;
- Omeprazol para tratar problemas gastrointestinales como esofagitis por reflujo y úlcera duodenal o gástrica;
- 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.

Si se usan conjuntamente puede que, bien Xagrid o bien estos medicamentos, no funcionen correctamente.

Consulte a su médico o farmacéutico si tiene dudas.

Toma de Xagrid con alimentos y bebidas

Los alimentos y bebidas no afectan a la forma de actuar de Xagrid. 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 Xagrid. Las mujeres con posibilidades de quedarse embarazadas deben asegurarse de tomar medidas anticonceptivas eficaces mientras estén tomando Xagrid. 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 Xagrid mientras esté dando el pecho. Si está tomando Xagrid, deberá dejar de dar el pecho.

Conducción y uso de máquinas

Algunos pacientes que estaban tomando Xagrid han comunicado síntomas de mareo. No conduzca ni maneje máquinas si se siente mareado.

Xagrid 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. Cómo tomar Xagrid

Siga exactamente las instrucciones de administración de Xagrid indicadas por su médico. En caso de duda, consulte a su médico o farmacéutico.

La cantidad de Xagrid 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 Xagrid en niños y adolescentes es limitada y por lo tanto, este medicamento deberá utilizarse con precaución.

La dosis inicial normal de Xagrid equivale a 1 mg (2 cápsulas) al día, repartida en tomas de una cápsula 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. Se pueden tomar junto con los alimentos, después de las comidas o con el estómago vacío. Se recomienda tomar las cápsulas siempre a la misma hora.

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.

Si toma más Xagrid del que debe

Si toma más Xagrid del que debe o si otra persona ha tomado este medicamento, informe a su médico o farmacéutico inmediatamente. Deberá mostrarles el envase de Xagrid.

Si olvidó tomar Xagrid

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.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, Xagrid 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 (afectan a más de 1 de cada 10 pacientes):

Dolor de cabeza.

Efectos adversos frecuentes (afectan entre 1 y 10 de cada 100 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 (afectan a entre 1 y 10 de cada 1.000 pacientes):

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 (afectan entre 1 y 10 de cada 10.000 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 notificado los siguientes efectos adversos, aunque se desconoce la frecuencia exacta con la que se producen:

- 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).

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

5. Conservación de Xagrid

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

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

No requiere condiciones especiales de conservación.

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 Xagrid

El principio activo es anagrelida. Cada cápsula contiene 0,5 mg de anagrelida (como anagrelida clorhidrato).

Los demás componentes son:

Contenido de las cápsulas: povidona (E1201), crospovidona, lactosa anhidra, lactosa monohidrato, celulosa microcristalina (E460) y estearato de magnesio.

Vaina de la cápsula: gelatina y dióxido de titanio (E171).

Tinta de impresión: goma laca, solución fuerte de amonio, hidróxido de potasio (E525), óxido de hierro negro (E172).

Aspecto del producto y contenido del envase

Xagrid se presenta en forma de cápsulas duras opacas de color blanco con la inscripción ‘S 063’ impresa.

Las cápsulas se presentan en frascos de 100 cápsulas duras.

Titular de la autorización de comercialización

Shire Pharmaceutical Contracts Limited
Hampshire International Business Park
Chineham, Basingstoke
Hampshire
RG24 8EP
Reino Unido
Teléfono: +44(0) 1256 894000
Fax: +44(0) 1256 894708
e-mail: medinfo@shire.com

Responsable de la fabricación

Waddell Packaging Limited
Units 6, 7, 8 Euro Way
Blagrove
Swindon
SN5 8YW
Reino Unido

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

България, Česká Republika, Latvija, Lietuva, Magyarország, Österreich, Polska, România, Slovenija, Slovenská republika

Shire Pharmaceuticals Ltd
Hampshire International Business Park,
Chineham, Basingstoke
Hampshire, RG24 8EP,
Великобритания, Velká Británie, Lielbritānija,
Jungtinė Karalystė, Nagy-Britannia, Vereinigtes
Königreich, Wielka Brytania, Marea Britanie,
Velika Britanija, Vel'ká Británia
Тел/Tel: +44(0) 1256 894 000

België/Belgique/Belgien/ Luxembourg/Luxemburg/Nederland

Shire Belgium BVBA
Lambroekstraat 5C
B-1831 Diegem
België/Belgique
Тел/Tel: +32 2 711 02 30

Danmark

Shire Sweden AB
Svärdvägen 11D
SE-182 33 Danderyd
Sverige
Tlf: +46 8 544 964 00

Deutschland

Shire Deutschland GmbH
Friedrichstraße 149
D-10117 Berlin
Tel: +49 30 206 582 0

Italia

Shire Italia S.p.A
Piazza della Repubblica, 6
I-50123, Firenze
Tel: +39 055 288860

Κύπρος

Genesis Pharma (Cyprus) Ltd
Αθαλάσσης & Ι. Χατζηιωσήφ,
Αναστάσιο Μέγαρο, 4^{ος} όροφος
Γρ. 402, 2024 Στρόβολος, Λευκωσία
Τηλ: +357 22 76 99 46

Malta

Vivian Corporation Ltd
Sanitas Building, Tower Str.
Msida MSD 1824
Tel: +356 21 320338

Eesti

Grove Healthcare Baltic UAB
Sauletekio al. 15
LT-10229 Vilnius
Lithuania
Tel: +372 55596234

Norge

Shire Sweden AB
Svärdvägen 11D
SE-182 33 Danderyd
Sverige
Tlf: +46 8 544 964 00

Ελλάδα

Genesis Pharma S.A.
Λ. Κηφισίας 274
Χαλάνδρι, GR-152 32
Αθήνα
Τηλ: +30 210 877 1500

Portugal

Shire Pharmaceuticals Portugal Lda
Avenida João Crisóstomo, 30-1º
P-1050-127 Lisboa
Tel: +351 213 303 730

España

Shire Pharmaceuticals Ibérica, S.L.
Avenida Partenón 16-18, 4ª planta
E-28042 Madrid
Tel: +34 915 500 691

Suomi/Finland

Shire Sweden AB
Svärdvägen 11D
SE-182 33 Danderyd
Ruotsi
Puh/Tel: +46 8 544 964 00

France

Shire France S.A.
88, rue du Dôme
F-92514 Boulogne-Billancourt Cedex
Tél: +33 1 46 10 90 00

Sverige

Shire Sweden AB
Svärdvägen 11D
SE-182 33 Danderyd
Tel: +46 8 544 964 00

Ireland

Shire Pharmaceuticals Ltd
Hampshire International Business Park
Chineham, Basingstoke
Hampshire, RG24 8EP
United Kingdom
Tel: 1800 818 016

United Kingdom

Shire Pharmaceuticals Ltd
Hampshire International Business Park
Chineham, Basingstoke
Hampshire, RG24 8EP
Tel: 0800 055 6614

Ísland

Shire Sweden AB
Svärdvägen 11D
SE-182 33 Danderyd
Svíþjóð
Sími: +46 8 544 964 00

Fecha de la última revisión de este prospecto:

Este medicamento se ha autorizado en «circunstancias excepcionales». Esta modalidad de aprobación significa que debido a la rareza de su enfermedad no ha sido posible obtener información completa de este medicamento.

La Agencia Europea de Medicamentos revisará anualmente la información nueva de este medicamento que pueda estar disponible y este prospecto se actualizará cuando sea necesario.

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>. También existen enlaces a otras páginas web sobre enfermedades raras y medicamentos huérfanos.