

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 $>1000 \times 10^9/l$ o
- 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.

Posología

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

periodo 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 (ver sección 4.3).

Insuficiencia hepática

Los datos farmacocinéticos en esta población de pacientes son limitados. No obstante, el metabolismo hepático es la principal vía de aclaramiento de anagrelida 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 intensa 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

No se ha establecido la seguridad y eficacia de anagrelida en niños. La experiencia en niños y adolescentes es muy limitada; anagrelida debe utilizarse con precaución en este grupo de pacientes. En ausencia de unas directrices pediátricas específicas, los criterios diagnósticos de la OMS para el diagnóstico de la trombocitemia esencial en adultos se consideran relevantes para la población pediátrica. Deben seguirse detenidamente las directrices diagnósticas para la trombocitemia esencial y volver a valorar periódicamente el diagnóstico en caso de duda, haciendo todos los esfuerzos para distinguirla de la trombocitosis hereditaria o secundaria, lo que puede incluir un análisis genético y una biopsia de médula ósea.

Normalmente, se contempla el tratamiento citorreductor en los pacientes pediátricos de alto riesgo.

El tratamiento con anagrelida únicamente debe iniciarse cuando el paciente muestre signos de progresión de la enfermedad o presente trombosis. Si se inicia el tratamiento, se deben supervisar con frecuencia los beneficios y los riesgos del tratamiento con anagrelida y se debe evaluar periódicamente la necesidad de seguir con el tratamiento.

El médico responsable decide cuáles son los valores ideales de plaquetas en función de cada paciente concreto.

Se considerará la suspensión del tratamiento en los pacientes pediátricos que no respondan satisfactoriamente al tratamiento después de aproximadamente 3 meses (ver sección 4.4).

Los datos actualmente disponibles están descritos en las secciones 4.4, 4.8, 5.1 y 5.2; sin embargo, no se puede hacer una recomendación posológica.

Forma de administración

Vía oral. Las cápsulas se deben tragar enteras. No triturar ni diluir el contenido en líquido.

4.3 Contraindicaciones

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

Pacientes con insuficiencia hepática moderada o intensa.

Pacientes con insuficiencia renal moderada o intensa (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).

Riesgo trombótico

Se debe evitar la interrupción brusca del tratamiento debido al riesgo de un aumento repentino del recuento de plaquetas, que puede provocar complicaciones trombóticas potencialmente mortales, como infarto cerebral. Se debe informar a los pacientes sobre cómo reconocer los primeros signos y síntomas que sugieran complicaciones trombóticas, como un infarto cerebral, y en caso de presentarse buscar asistencia médica.

Interrupción del tratamiento

En caso de interrupción de la administración o de retirada del tratamiento, la recuperación del recuento de plaquetas por efecto rebote es variable, pero este aumentará en el plazo de 4 días tras interrumpir el tratamiento con anagrelida y volverá a los niveles previos al tratamiento tras un periodo de 10 a 14 días, posiblemente con un repunte por encima de los valores basales. Por lo tanto, las plaquetas se deben controlar con frecuencia (ver sección 4.2).

Monitorización

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

Cardiovascular

Se han notificado casos de acontecimientos cardiovasculares adversos graves que incluyen casos de *torsade de pointes*, taquicardia ventricular, cardiomiopatía, cardiomegalia e insuficiencia cardíaca congestiva (ver sección 4.8).

Se debe tener precaución cuando se utilice anagrelida en pacientes con factores de riesgo conocidos de prolongación del intervalo QT, tales como el síndrome de QT largo congénito, antecedentes conocidos de prolongación del intervalo QTc adquirida, medicamentos que pueden prolongar el intervalo QTc e hipopotasemia.

También se debe tener cuidado en poblaciones que puedan tener una concentración plasmática máxima ($C_{\text{máx}}$) mayor de anagrelida o de su metabolito activo, 3-hidroxi anagrelida, p. ej.: insuficiencia hepática o uso con inhibidores de CYP1A2 (ver sección 4.5).

Se aconseja vigilar estrechamente cualquier efecto en el intervalo QTc.

Se recomienda realizar una exploración cardiovascular previa al tratamiento que incluya un ECG y una ecocardiografía basal en todos los pacientes antes de iniciar el tratamiento con anagrelida. Se debe vigilar periódicamente a todos los pacientes durante el tratamiento (p. ej., ECG o ecocardiografía) para determinar si hay evidencia de efectos cardiovasculares que puedan requerir una exploración e

investigación cardiovascular adicional. Se deben corregir la hipopotasemia o la hipomagnesemia antes de administrar anagrelida y se deben controlar periódicamente durante el tratamiento.

Anagrelida es un inhibidor de la fosfodiesterasa III dependiente de AMP cíclico y debido a sus efectos inótrópos y cronótrópos positivos, 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.

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

Hipertensión pulmonar

Se han notificado casos de hipertensión pulmonar en pacientes tratados con anagrelida. Se debe evaluar a los pacientes para detectar signos y síntomas de enfermedad cardiopulmonar subyacente antes de iniciar el tratamiento con anagrelida y durante el mismo.

Población pediátrica

El volumen de datos disponibles sobre el uso de anagrelida en esta población es muy limitado, y anagrelida debe utilizarse con precaución en este grupo de pacientes (ver secciones 4.2, 4.8, 5.1 y 5.2).

Al igual que en la población adulta, se debe realizar un hemograma completo y una evaluación de la función cardíaca, hepática y renal antes de iniciar el tratamiento y periódicamente durante el mismo. La enfermedad puede progresar a mielofibrosis o a leucemia mieloide aguda (LMA). Aunque se desconoce la tasa de dicha progresión, el curso de la enfermedad es más largo en los niños y pueden, por tanto, correr mayor riesgo de que se transforme en enfermedad maligna, en comparación con los adultos. Se debe vigilar periódicamente a los niños por si presentan progresión de la enfermedad de acuerdo con las prácticas clínicas habituales, tales como una exploración física, una evaluación de los marcadores de enfermedad relevantes y una biopsia de médula ósea.

Se debe evaluar inmediatamente cualquier anomalía y se deben tomar las medidas oportunas, que también pueden incluir la reducción, interrupción o suspensión de la dosis.

Interacciones clínicamente relevantes

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.

El uso concomitante de anagrelida y ácido acetilsalicílico se ha asociado a acontecimientos hemorrágicos mayores (ver sección 4.5).

Excipientes

Xagrid contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, de insuficiencia de lactasa Lapp (insuficiencia observada en ciertas poblaciones de Laponia) o problemas de absorción 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 anagrelida y otros medicamentos.

Efectos de otros principios activos sobre 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 anagrelida.

Inhibidores de CYP1A2

- Anagrelida se metaboliza principalmente por la enzima CYP1A2. Se sabe que la enzima CYP1A2 se inhibe con varios medicamentos como fluvoxamina y enoxacina y que dichos medicamentos pueden, en teoría, influir negativamente en el aclaramiento de anagrelida.

Inductores de CYP1A2

- Los inductores de CYP1A2 (como omeprazol) podrían disminuir la exposición de anagrelida (ver sección 5.2). No se han determinado las consecuencias en el perfil de seguridad y de eficacia de anagrelida. Por lo tanto, se recomienda un control clínico y biológico en los pacientes que tomen de forma concomitante inductores de CYP1A2. En caso necesario, se podría realizar un ajuste de la dosis de anagrelida.

Efectos de anagrelida sobre otros principios activos

- 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).
- Anagrelida es un inhibidor de la PDE III. Los efectos de los medicamentos con propiedades similares, como es el caso de los inótrupos 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 anagrelida no afecta a las propiedades farmacocinéticas de la digoxina o warfarina.
- A las dosis recomendadas para el tratamiento de la trombocitemia esencial, 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 principio activo 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.
- 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 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 anagrelida.

Población pediátrica

Los estudios de interacciones se han realizado sólo 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 adecuados 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 anagrelida 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 anagrelida/metabolitos se excreta en la leche materna. Los datos disponibles en animales muestran que anagrelida/metabolitos se excreta en la leche. No se puede excluir el riesgo en recién nacidos/niños. Debe interrumpirse la lactancia durante el tratamiento con anagrelida.

Fertilidad

No se dispone de datos en humanos sobre el efecto de anagrelida en la fertilidad. En ratas macho, no hubo ningún efecto en la fertilidad ni en la función reproductora con anagrelida. En ratas hembra, con dosis que superaban el intervalo terapéutico, anagrelida afectó a la implantación (ver sección 5.3).

4.7 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 anagrelida si experimentan mareos.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

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 periodo 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 periodo máximo de 5 años.

Las reacciones adversas asociadas a anagrelida 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).

Tabla de 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 reportadas. Dentro de la clasificación por órganos y sistemas, 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). Las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad dentro de cada frecuencia.

Clasificación por órganos y sistemas de 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	Pancitopenia Trombocitopenia Hemorragia Equimosis		
<i>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</i>		Retención de líquidos	Edema Pérdida de peso	Aumento de peso	

Clasificación por órganos y sistemas de 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 del sistema nervioso</i>	Cefalea	Mareo	Depresión Amnesia Confusión Insomnio Parestesia Hipoestesia Nerviosismo Sequedad de boca	Migraña Disartria Somnolencia Descoordinación	Infarto cerebral*
<i>Trastornos oculares</i>				Diplopía Visión anormal	
<i>Trastornos del oído y del laberinto</i>				Acúfenos	
<i>Trastornos cardiacos</i>		Taquicardia Palpitaciones	Taquicardia ventricular Insuficiencia cardiaca congestiva Fibrilación auricular Taquicardia supraventricular Arritmia Hipertensión Síncope	Infarto de miocardio Cardiomiopatía Cardiomegalia Efusión pericárdica Angina de pecho Hipotensión ortostática Vasodilatación Angina de Prinzmetal	Torsade de pointes
<i>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</i>			Hipertensión pulmonar Neumonía Efusión pleural Disnea Epistaxis	Infiltraciones pulmonares	Enfermedad pulmonar intersticial que incluye neumonitis y alveolitis alérgica
<i>Trastornos gastrointestinales</i>		Diarrea Vómitos Dolor abdominal Náuseas Flatulencias	Hemorragia gastrointestinal Pancreatitis Anorexia Dispepsia Estreñimiento 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 Prurito Coloración anormal de la piel	Sequedad de la piel	
<i>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</i>			Artralgia Mialgia Dolor de espalda		
<i>Trastornos renales y urinarios</i>			Impotencia	Insuficiencia renal Nicturia	Nefritis túbulo-intersticial

Clasificación por órganos y sistemas de 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 generales y alteraciones en el lugar de administración</i>		Fatiga	Dolor torácico Fiebre Escalofríos Malestar Debilidad	Síndrome pseudogripal Dolor Astenia	
<i>Exploraciones complementarias</i>				Aumento de la creatinina sanguínea	

* Infarto cerebral (ver sección 4.4 Riesgo trombótico)

Población pediátrica

Cuarenta y ocho pacientes con edades comprendidas entre los 6 y los 17 años (19 niños y 29 adolescentes) han recibido anagrelida durante un periodo máximo de 6,5 años en estudios clínicos o como parte de un registro de la enfermedad (ver sección 5.1).

La mayoría de los acontecimientos adversos observados se encontraban entre los mencionados en la ficha técnica o resumen de las características del producto. Sin embargo, los datos de seguridad son limitados y no permiten realizar una comparación significativa entre los pacientes adultos y pediátricos (ver sección 4.4).

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del **sistema nacional de notificación** incluido en el **Apéndice V**.

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 anagrelida 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 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 (ver sección 4.4).

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

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

Mecanismo de acción

El mecanismo de acción exacto por el que anagrelida reduce el recuento de plaquetas en la sangre no se conoce. En estudios de cultivos celulares, anagrelida suprimió la expresión de los factores de transcripción, entre ellos GATA-1 y FOG-1, necesarios para la megacariocitopoyesis, dando lugar en última instancia a una reducción en la producción de plaquetas.

Los estudios *in vitro* sobre la megacariocitopoyesis humana han determinado que la acción inhibidora de 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*.

Anagrelida es un inhibidor de la fosfodiesterasa III dependiente de AMP cíclico.

Eficacia clínica y seguridad

Se han analizado la seguridad y eficacia de 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 neoplasias mieloproliferativas (NMP). En los pacientes con trombocitemia esencial, la respuesta completa se definió como una reducción del recuento de plaquetas hasta $\leq 600 \times 10^9/l$ o ≥ 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.

Efectos en la frecuencia cardíaca y en el intervalo QTc

Se evaluó el efecto de dos niveles de dosis de anagrelida (dosis únicas de 0,5 mg y 2,5 mg) en la frecuencia cardíaca y en el intervalo QTc en un estudio doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo y con comparador activo, y cruzado en hombres y mujeres adultos sanos.

Se observó un aumento relacionado con la dosis en la frecuencia cardíaca durante las primeras 12 horas, ocurriendo el aumento máximo aproximadamente en el momento de alcanzarse las concentraciones máximas. El cambio máximo en la frecuencia cardíaca media se produjo 2 horas después de la administración y fue de +7,8 latidos por minuto (lpm) con la dosis de 0,5 mg y de +29,1 lpm con la dosis de 2,5 mg.

Se observó un aumento transitorio en el intervalo QTc medio con ambas dosis durante los periodos de aumento de la frecuencia cardíaca y el cambio máximo en el intervalo QTcF (corrección de Fridericia) medio fue de +5,0 ms a las 2 horas con la dosis de 0,5 mg y de +10,0 ms una hora después con la dosis de 2,5 mg.

Población pediátrica

En un estudio clínico abierto realizado en 8 niños y 10 adolescentes (entre ellos algunos pacientes que no habían recibido tratamiento previo con anagrelida y otros que habían recibido tratamiento previo con anagrelida durante un periodo máximo de 5 años antes del estudio), la mediana del recuento de plaquetas se redujo hasta niveles controlados después de 12 semanas de tratamiento. La dosis diaria media tendió a ser más alta en los adolescentes.

En un estudio de registro pediátrico, la mediana del recuento de plaquetas se redujo a partir del diagnóstico y se mantuvo durante un periodo máximo de 18 meses en 14 pacientes pediátricos con trombocitemia esencial (4 niños, 10 adolescentes) con el tratamiento con anagrelida. En estudios abiertos anteriores, se observó una reducción de la mediana del recuento de plaquetas en 7 niños y 9 adolescentes que habían recibido tratamiento durante un periodo de 3 meses a 6,5 años.

La dosis total diaria media de anagrelida en todos los estudios con pacientes pediátricos con trombocitemia esencial fue muy variable, aunque en general los datos indican que los adolescentes podrían recibir dosis iniciales y de mantenimiento similares a las de los adultos y que en el caso de los niños mayores de 6 años sería más adecuado utilizar una dosis inicial más baja de 0,5 mg/día (ver secciones 4.2, 4.4, 4.8 y 5.2). Es necesario realizar un ajuste cuidadoso de la dosis en todos los pacientes pediátricos hasta alcanzar la dosis diaria específica del paciente.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Absorción

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 la administración. Los datos farmacocinéticos de sujetos sanos determinaron que, con la comida, la $C_{\text{máx}}$ de anagrelida se reduce un 14 %, pero el AUC aumenta un 20 %. La comida también redujo la $C_{\text{máx}}$ del metabolito activo, 3-hidroxi anagrelida, en un 29 %, aunque no tuvo ningún efecto en el AUC.

Biotransformación

Anagrelida se metaboliza principalmente por la enzima CYP1A2 para formar 3-hidroxi-anagrelida, que a su vez se metaboliza por la enzima CYP1A2 en su metabolito inactivo, 2-amino-5, 6-dicloro-3, 4-dihidroquinazolina.

El efecto de omeprazol, un inductor de CYP1A2, sobre la farmacocinética de anagrelida se investigó en 20 sujetos adultos sanos que recibieron varias dosis de 40 mg una vez al día. Los resultados mostraron que, en presencia de omeprazol, $AUC_{(0-\infty)}$, $AUC_{(0-t)}$ y $C_{\text{máx}}$ de anagrelida se redujeron en 27 %, 26 % y 36 %, respectivamente; y los valores correspondientes de 3-hidroxi anagrelida, un metabolito de anagrelida, se redujeron en 13 %, 14 % y 18 %, respectivamente.

Eliminación

La semivida plasmática de anagrelida es corta, 1,3 horas aproximadamente, y tal y como se había previsto en relación con la semivida, no existen datos de la acumulación de anagrelida en el plasma. Menos de un 1 % se recupera en la orina como anagrelida. La recuperación media de 2-amino-5, 6-dicloro-3, 4-dihidroquinazolina en orina es aproximadamente el 18-35 % de la dosis administrada.

Asimismo, estos resultados no ofrecieron evidencia de la autoinducción del aclaramiento de anagrelida.

Linealidad

Se ha observado proporcionalidad de la dosis en el intervalo de dosis de 0,5 mg a 2 mg.

Población pediátrica

Los datos farmacocinéticos de niños y adolescentes expuestos al ayuno (intervalo de edad: 7 a 16 años) con trombocitemia esencial indican que la exposición normalizada a la dosis, la $C_{\text{máx}}$ y el AUC de anagrelida tendieron a ser superiores en los niños/adolescentes en comparación con los adultos. También hubo una tendencia a una exposición normalizada a la dosis superior al metabolito activo.

Pacientes de edad avanzada

Los datos farmacocinéticos de los pacientes de edad avanzada en ayunas con trombocitemia esencial (intervalo de edad: 65 a 75 años) comparados con los datos de los pacientes adultos en ayunas (intervalo de edad: 22 a 50 años) indican que la $C_{\text{máx}}$ y el AUC de anagrelida fueron un 36 % y un 61 % más altas respectivamente en los pacientes de edad avanzada. Sin embargo, la $C_{\text{máx}}$ 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 presistémico menor de anagrelida a 3-hidroxi anagrelida en los pacientes de edad avanzada.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Toxicidad de dosis repetidas

Tras la administración oral de dosis repetidas de anagrelida a perros, se observaron hemorragia subendocárdica y necrosis miocárdica focal con dosis de 1 mg/kg/día o superiores en los machos y las hembras, siendo los machos más sensibles. La dosis (máxima) sin efecto adverso observado para los perros macho (0,3 mg/kg/día) corresponde a 0,1, 0,1, y 1,6 veces el AUC en humanos con dosis de 2 mg/día de anagrelida, y los metabolitos BCH24426 y RL603, respectivamente.

Toxicidad en la reproducción

Fertilidad

En ratas macho, se observó que las dosis orales de anagrelida de hasta 240 mg/kg/día (>1000 veces una dosis de 2 mg/día, según la superficie corporal) no afectaron a la fertilidad ni a la función reproductora. En ratas hembra, se observaron aumentos en las pérdidas antes y después de la implantación y una disminución en el número medio de embriones vivos con la dosis de 30 mg/kg/día. La dosis (máxima) sin efecto adverso observado (10 mg/kg/día) en este sentido fue 143, 12 y 11 veces mayor que el AUC en humanos tratados con una dosis de 2 mg/día de anagrelida, y los metabolitos BCH24426 y RL603, respectivamente.

Estudios de desarrollo embrionario

Las dosis de anagrelida tóxicas para la madre en los estudios realizados con ratas y conejos se asociaron con un aumento de la reabsorción embrionaria y de las muertes de los fetos.

En un estudio de desarrollo prenatal y posnatal en ratas hembra, anagrelida a dosis orales de ≥ 10 mg/kg produjo un incremento no adverso en la duración de la gestación. A la dosis (máxima) sin efecto adverso observado (3 mg/kg/día), los AUC para anagrelida y los metabolitos BCH24426 y RL603 fueron 14, 2 y 2 veces mayores que el AUC en humanos tratados con una dosis oral de 2 mg/día de anagrelida.

Anagrelida a dosis de ≥ 60 mg/kg aumentó el tiempo de parto en las madres y la mortalidad en los fetos. A la dosis (máxima) sin efecto adverso observado (30 mg/kg/día), los AUC para anagrelida y los metabolitos BCH24426 y RL603 fueron 425, 31 y 13 veces mayores que el AUC en humanos tratados con una dosis oral de 2 mg/día de anagrelida, respectivamente.

Potencial mutagénico y carcinogénico

Los estudios sobre el potencial genotóxico de 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

Takeda Pharmaceuticals International AG Ireland Branch

Block 2 Miesian Plaza

50 – 58 Baggot Street Lower

Dublin 2

D02 HW68

Irlanda

8. NÚMERO 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: 18/julio/2014

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**

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

Takeda Pharmaceuticals International AG Ireland Branch
Block 2 Miesian Plaza
50 – 58 Baggot Street Lower
Dublin 2
D02 HW68
Irlanda

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 (IPs)**

Los requerimientos para la presentación de los informes periódicos de seguridad para este medicamento se establecen en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD) prevista en el artículo 107quater, apartado 7, de la Directiva 2001/83/CE y cualquier actualización posterior 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.

ANEXO III
ETIQUETADO Y PROSPECTO

A. ETIQUETADO

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

(ENVASE EXTERIOR)

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. Para mayor información consultar el prospecto.

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

Takeda Pharmaceuticals International AG Ireland Branch
Block 2 Miesian Plaza
50-58 Baggot Street Lower
Dublin 2
D02 HW68
Irlanda

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

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

**INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO
(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. Para mayor información consultar el prospecto.

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

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

Takeda Pharmaceuticals International AG Ireland Branch
Dublin 2
Irlanda

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/04/295/001

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

B. PROSPECTO

Prospecto: información para el paciente

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. Ver sección 4.

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 anagrelida o a alguno 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 nació con intervalo QT prolongado o tiene antecedentes familiares de intervalo QT prolongado (observado en el ECG, registro de la actividad eléctrica 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 Xagrid con otros medicamentos”);

- si tiene problemas de hígado o de riñón.

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”).

Mientras esté en tratamiento con Xagrid, debe tomar la dosis exacta recetada por su médico. No deje de tomar el medicamento sin informar a su médico previamente. No debe dejar de tomar este medicamento de forma repentina sin consultar con su médico. La retirada brusca del medicamento puede aumentar el riesgo de accidente cerebrovascular.

Los signos y síntomas de un accidente cerebrovascular pueden incluir entumecimiento o debilidad repentina en la cara, el brazo o la pierna, especialmente en un lado del cuerpo, confusión repentina, dificultad para hablar o dificultad para entender el habla, dificultad repentina para ver con uno o ambos ojos, dificultad repentina para caminar, mareos, pérdida del equilibrio o falta de coordinación y dolor de cabeza intenso y repentino sin causa conocida. Por favor, consulte a su médico inmediatamente.

Niños y adolescentes

La información sobre el uso de Xagrid en niños y adolescentes es limitada y, por tanto, este medicamento se debe utilizar con precaución.

Otros medicamentos y Xagrid

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

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

- Medicamentos que pueden alterar su ritmo cardíaco, por ejemplo, sotalol, amiodarona;
- Fluvoxamina, usado para tratar la depresión;
- Ciertos tipos de antibióticos, como enoxacina, utilizados para tratar las infecciones;
- Teofilina, usado 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 como, por ejemplo, clopidogrel;
- Omeprazol, usado para reducir la cantidad de ácido producida en el estómago;
- Anticonceptivos orales: Si experimenta diarrea intensa mientras toma este medicamento, puede disminuir el efecto del anticonceptivo oral y se recomienda utilizar un método anticonceptivo adicional (p. ej., preservativo). Consulte las indicaciones que aparecen en el prospecto del anticonceptivo oral que está tomando.

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

Consulte a su médico o farmacéutico si tiene dudas.

Embarazo y lactancia

Consulte a su médico si está embarazada o tiene intención de 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 de nuevo 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 dosis inicial normal de Xagrid 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 periodo, 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. No triture las cápsulas ni diluya el contenido en un líquido. Puede tomar las cápsulas con alimentos, después de las comidas o con el estómago vacío. Se recomienda tomar la(s) cápsula(s) siempre a la misma hora.

No tome más o menos cápsulas de las que le haya recomendado el médico. **No** deje de tomar el medicamento sin informar a su médico previamente. No debe dejar de tomar este medicamento de forma repentina por su cuenta.

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 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:

Poco frecuentes: insuficiencia cardiaca (los signos incluyen falta de aliento, dolor en el pecho, hinchazón de piernas por acumulación de líquido), problema grave con la frecuencia cardiaca o el ritmo cardiaco (taquicardia ventricular, taquicardia supraventricular o fibrilación auricular), inflamación del páncreas que provoca dolor intenso en la espalda y el abdomen (pancreatitis), vómitos con sangre o heces oscuras o sanguinolentas, disminución grave del recuento de glóbulos sanguíneos que puede provocar debilidad, cardenales, hemorragia o infecciones (pancitopenia), hipertensión pulmonar (los signos incluyen falta de aliento, hinchazón de piernas o tobillos y color azulado de los labios y la piel).

Raros: insuficiencia renal (cuando se orina poco o nada), ataque al corazón.

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, cansancio, latido cardiaco rápido, latido cardiaco fuerte o irregular (palpitaciones), ganas de vomitar (náuseas), diarrea, dolor de estómago, gases, vómitos, disminución del recuento de glóbulos rojos (anemia), retención de líquidos o erupción.

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

Sensación de debilidad o malestar, hipertensión, latido cardiaco irregular, desmayos, escalofríos o fiebre, indigestión, pérdida de apetito, estreñimiento, cardenales, hemorragia, hinchazón (edema), pérdida de peso, dolor muscular, dolor de articulaciones, dolor de espalda, pérdida o disminución de sensibilidad o sensación como entumecimiento (especialmente en la piel), sensibilidad o sensación anormal como hormigueo y adormecimiento, insomnio, depresión, confusión, nerviosismo, sequedad de boca, pérdida de memoria, sensación de falta de aire, hemorragia nasal, infección pulmonar grave con fiebre, falta de aliento, tos o flemas, caída de pelo, picazón en la piel, cambios del color de la piel, impotencia, dolor en el pecho, disminución del recuento de plaquetas en la sangre que aumenta el riesgo de hemorragias o cardenales (trombocitopenia), acumulación de líquido en los pulmones 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

Encías sangrantes, aumento de peso, dolor intenso en el pecho (angina de pecho), enfermedad muscular cardiaca (los signos incluyen fatiga, dolor en el pecho y palpitaciones), agrandamiento del corazón, acumulación de líquido en el corazón, espasmo doloroso de los vasos sanguíneos del corazón (mientras descansa, normalmente por la noche o a primera hora de la mañana) (angina de Prinzmetal), pérdida de coordinación, dificultad para hablar, sequedad de piel, migraña, alteraciones visuales o visión doble, zumbidos en los oídos, mareos al levantarse (sobre todo al levantarse después de estar sentado o acostado), aumento de la necesidad de orinar durante la noche, dolor, síntomas “pseudogripales”, somnolencia, dilatación de los vasos sanguíneos, inflamación del intestino grueso (los signos incluyen diarrea acompañada normalmente de sangre o mucosidad, dolor de estómago, fiebre), inflamación del estómago (los signos incluyen dolor, náuseas, vómitos), área de densidad anormal en los pulmones, aumento de los niveles de creatinina en los análisis de sangre que puede ser un indicio de problemas renales.

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

- Latido cardiaco irregular potencialmente mortal (*torsade de pointes*);
- Inflamación del hígado, entre los síntomas se incluyen las náuseas, vómitos, picor, coloración amarillenta de la piel y los ojos, coloración anormal de las heces y la orina (hepatitis);
- Inflamación pulmonar (los signos incluyen fiebre, tos, dificultad para respirar o sibilancias; esto provoca la cicatrización pulmonar) (alveolitis alérgica que incluye enfermedad pulmonar intersticial y neumonitis);
- Inflamación de los riñones (nefritis tubulointersticial).

- Accidente cerebrovascular (ver sección 2).

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. También puede comunicarlos directamente a través del **sistema nacional de notificación incluido en el Apéndice V**. Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

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 la etiqueta del frasco o de la caja 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. El frasco también contiene un pequeño envase sellado con un desecante para conservar las cápsulas secas. Conserve este envase sellado dentro del frasco. No retire ni coma el desecante.

Titular de la autorización de comercialización y responsable de la fabricación

Takeda Pharmaceuticals International AG Ireland Branch
Block 2 Miesian Plaza
50 – 58 Baggot Street Lower
Dublin 2
D02 HW68
Irlanda

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

België/Belgique/Belgien

Takeda Belgium NV
Tél/Tel: +32 2 464 06 11
medinfoEMEA@takeda.com

България

Такеда България ЕООД
Тел.: +359 2 958 27 36
medinfoEMEA@takeda.com

Česká republika

Takeda Pharmaceuticals Czech Republic s.r.o.
Tel: +420 234 722 722
medinfoEMEA@takeda.com

Danmark

Takeda Pharma A/S
Tlf: +45 46 77 10 10
medinfoEMEA@takeda.com

Deutschland

Takeda GmbH
Tel: +49 (0)800 825 3325
medinfoEMEA@takeda.com

Eesti

Takeda Pharma AS
Tel: +372 6177 669
medinfoEMEA@takeda.com

Ελλάδα

Takeda Ελλάς Α.Ε.
Τηλ: +30 210 6387800
medinfoEMEA@takeda.com

España

Takeda Farmacéutica España S.A
Tel: +34 917 90 42 22
medinfoEMEA@takeda.com

France

Takeda France SAS
Tél: + 33 1 40 67 33 00
medinfoEMEA@takeda.com

Hrvatska

Takeda Pharmaceuticals Croatia d.o.o.
Tel: +385 1 377 88 96
medinfoEMEA@takeda.com

Ireland

Takeda Products Ireland Ltd
Tel: 1800 937 970
medinfoEMEA@takeda.com

Lietuva

Takeda, UAB
Tel: +370 521 09 070
medinfoEMEA@takeda.com

Luxembourg/Luxemburg

Takeda Belgium NV
Tél/Tel: +32 2 464 06 11
medinfoEMEA@takeda.com

Magyarország

Takeda Pharma Kft.
Tel.: +36 1 270 7030
medinfoEMEA@takeda.com

Malta

Drugsales Ltd
Tel: +356 21419070
safety@drugsalesltd.com

Nederland

Takeda Nederland B.V.
Tel: +31 20 203 5492
medinfoEMEA@takeda.com

Norge

Takeda AS
Tlf: +47 800 800 30
medinfoEMEA@takeda.com

Österreich

Takeda Pharma Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0) 800-20 80 50
medinfoEMEA@takeda.com

Polska

Takeda Pharma Sp. z o.o.
Tel.: +48223062447
medinfoEMEA@takeda.com

Portugal

Takeda Farmacêuticos Portugal, Lda.
Tel: + 351 21 120 1457
medinfoEMEA@takeda.com

România

Takeda Pharmaceuticals SRL
Tel: +40 21 335 03 91
medinfoEMEA@takeda.com

Slovenija

Takeda Pharmaceuticals farmacevtska družba d.o.o.
Tel: + 386 (0) 59 082 480
medinfoEMEA@takeda.com

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000
medinfoEMEA@takeda.com

Italia

Takeda Italia S.p.A.
Tel: +39 06 502601
medinfoEMEA@takeda.com

Κύπρος

A.POTAMITIS MEDICARE LTD
Τηλ: +357 22583333
a.potamitismedicare@cytanet.com.cy

Latvija

Takeda Latvia SIA
Tel: +371 67840082
medinfoEMEA@takeda.com

Slovenská republika

Takeda Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.
Tel: +421 (2) 20 602 600
medinfoEMEA@takeda.com

Suomi/Finland

Takeda Oy
Puh/Tel: 0800 774 051
medinfoEMEA@takeda.com

Sverige

Takeda Pharma AB
Tel: 020 795 079
medinfoEMEA@takeda.com

United Kingdom (Northern Ireland)

Takeda UK Ltd
Tel: +44 (0) 2830 640 902
medinfoEMEA@takeda.com

Fecha de la última revisión de este prospecto.

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