

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas. Para saber como notificar reações adversas, ver secção 4.8.

1. NOME DO MEDICAMENTO

Xagrid 0,5 mg cápsulas.

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada cápsula contém 0,5 mg de anagrelida (na forma de cloridrato de anagrelida).

Excipiente(s) com efeito conhecido

Cada cápsula contém lactose mono-hidratada (53,7 mg) e lactose anidra (65,8 mg).

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Cápsula.

Cápsula branca, opaca com a impressão S 063.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Xagrid é indicado na redução de contagens elevadas de plaquetas em doentes de risco com trombocitemia essencial (TE) que são intolerantes à sua terapêutica atual ou cujas contagens elevadas de plaquetas não são reduzidas para um nível aceitável com a sua terapêutica atual.

Doentes de risco

Um doente com trombocitemia essencial de risco é definido por uma ou mais das seguintes características:

- idade superior a 60 anos ou
- contagem de plaquetas $> 1000 \times 10^9/l$ ou
- história de episódios trombo-hemorrágicos.

4.2 Posologia e modo de administração

O tratamento com Xagrid deve ser iniciado por um clínico com experiência no controlo da trombocitemia essencial.

Posologia

A dose inicial recomendada para anagrelida é de 1 mg/dia, que deve ser administrada por via oral, em duas doses divididas (0,5 mg/dose).

A dose inicial deve ser mantida durante pelo menos uma semana. Após uma semana, a dose pode ser ajustada, individualmente, de modo a atingir a dose eficaz mais baixa necessária para reduzir e/ou manter uma contagem de plaquetas abaixo de $600 \times 10^9/l$ e idealmente a níveis entre $150 \times 10^9/l$ e $400 \times 10^9/l$. O aumento da dose não deve exceder mais de 0,5 mg/dia numa única semana e a dose individual máxima recomendada não deve exceder 2,5 mg (ver secção 4.9). Durante o desenvolvimento clínico, utilizaram-se doses de 10 mg/dia.

Os efeitos do tratamento com anagrelida têm de ser monitorizados regularmente (ver secção 4.4). Se a dose inicial for > 1 mg/dia, devem efetuar-se contagens das plaquetas de dois em dois dias durante a primeira semana de tratamento e, pelo menos, semanalmente daí em diante, até se atingir uma dose de manutenção estável. Por norma, observar-se-á uma descida na contagem das plaquetas 14 a 21 dias após o início do tratamento e na maior parte dos doentes será observada uma resposta terapêutica adequada que se manterá a uma dose de 1 a 3 mg/dia (para obter informações adicionais sobre os efeitos clínicos consulte a secção 5.1).

Idosos

As diferenças farmacocinéticas observadas entre doentes idosos e doentes jovens com trombocitemia essencial (TE) (ver secção 5.2), não justificam a utilização de um regime terapêutico inicial diferente, ou titulação de dose diferente para se efetuar um regime terapêutico com anagrelida otimizado para um doente individual.

Durante o desenvolvimento clínico, aproximadamente 50% dos doentes tratados com anagrelida tinha mais de 60 anos de idade e não foram necessárias quaisquer alterações específicas em termos de idade na dose destes doentes. Contudo, conforme esperado, os doentes deste grupo etário tiveram uma incidência de acontecimentos adversos graves duas vezes superior (principalmente cardíacos).

Compromisso renal

Existem dados farmacocinéticos limitados relativamente a esta população de doentes. Os potenciais riscos e benefícios da terapêutica com anagrelida num doente com alteração da função renal devem ser avaliados antes do início do tratamento (ver secção 4.3).

Afeção hepática

Existem dados farmacocinéticos limitados relativamente a esta população de doentes. Contudo, o metabolismo hepático representa a principal via de depuração do anagrelida e, portanto, é de esperar que a função hepática possa influenciar este processo. Portanto, recomenda-se que os doentes com afeção hepática moderada ou grave não sejam tratados com anagrelida. Os potenciais riscos e benefícios da terapêutica com anagrelida num doente com compromisso hepático ligeiro devem ser avaliados antes do início do tratamento (ver secção 4.3 e 4.4).

População pediátrica

A segurança e eficácia de anagrelida em crianças não foram ainda estabelecidas. A experiência em crianças e adolescentes é muito limitada; o anagrelida deve ser utilizado com precaução neste grupo etário. Na ausência de diretrizes pediátricas específicas, considera-se que os critérios de diagnóstico de OMS para a TE têm relevância para a população pediátrica. As diretrizes de diagnóstico para a trombocitemia essencial devem ser cuidadosamente seguidas e o diagnóstico deve ser reavaliado periodicamente em casos de incerteza, sendo feito um esforço para distinguir entre trombocitose hereditária ou secundária, o que pode incluir uma análise genética e biopsia da medula óssea.

Tipicamente, considera-se a terapêutica citorredutora em doentes pediátricos de alto risco.

O tratamento com anagrelida só deve ser iniciado quando o doente mostrar sinais de progressão da doença ou sofrer de trombose. Se o tratamento for iniciado, os benefícios e os riscos do tratamento com anagrelida devem ser monitorizados regularmente e a necessidade de continuação do tratamento deve ser avaliada periodicamente.

Os valores alvo das plaquetas são designados com base no doente individual pelo médico assistente.

Deve considerar-se a descontinuação do tratamento em doentes pediátricos que não têm uma resposta satisfatória ao tratamento após aproximadamente 3 meses.

Os dados atualmente disponíveis encontram-se descritos nas secções 4.4, 4.8, 5.1 e 5.2, mas não pode ser feita qualquer recomendação posológica.

Modo de administração

Via oral. As cápsulas devem ser engolidas inteiras. Não esmague as cápsulas nem dilua o conteúdo num líquido.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade ao anagrelida ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

Doentes com afeção hepática moderada ou grave.

Doentes com compromisso renal moderado ou grave (depuração da creatinina < 50 ml/min).

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Afeção hepática

Os potenciais riscos e benefícios da terapêutica com anagrelida num doente com afeção hepática ligeira devem ser avaliados antes do início do tratamento. Não é recomendado em doentes com transaminases elevadas (> 5 vezes o limite superior do valor normal) (ver secções 4.2 e 4.3).

Compromisso renal

Os potenciais riscos e benefícios da terapêutica com anagrelida num doente com alteração da função renal devem ser avaliados antes do início do tratamento (ver secções 4.2 e 4.3).

Monitorização

A terapêutica exige uma cuidadosa supervisão clínica do doente, o que incluirá uma contagem sanguínea total (hemoglobina e contagem de glóbulos brancos e plaquetas), avaliação da função hepática (ALT e AST), da função renal (creatinina sérica e ureia) e dos eletrólitos (potássio, magnésio e cálcio).

Plaquetas

A contagem das plaquetas aumentará num período de 4 dias após a suspensão do tratamento com anagrelida e voltará aos níveis pré-tratamento em 10 a 14 dias, possivelmente com uma recidiva acima dos valores iniciais. Por conseguinte, as plaquetas devem ser monitorizadas com frequência.

Cardiovascular

Foram notificados acontecimentos adversos cardiovasculares graves incluindo casos de *torsade de pointes*, taquicardia ventricular, cardiomiopatia, cardiomegalia e insuficiência cardíaca congestiva (ver secção 4.8).

Devem tomar-se precauções quando se utiliza o anagrelida em doentes com fatores de risco conhecidos de prolongamento do intervalo QT, como a síndrome do QT longo congénito, antecedentes conhecidos de prolongamento de QTc adquirido, medicamentos que podem prolongar o intervalo QTc e hipocaliemia.

Também deve ter-se cuidado em populações que possam ter uma concentração plasmática máxima (C_{max}) mais elevada de anagrelida ou do seu metabolito ativo, 3-hidroxianagrelida, p. ex., afeção hepática ou utilização com inibidores das CYP1A2 (ver secção 4.5).

Aconselha-se que seja efetuada a monitorização frequente de um efeito sobre o intervalo QTc.

Recomenda-se a realização de um exame cardiovascular pré-tratamento, incluindo um ECG e ecocardiografia iniciais para todos os doentes, antes do início da terapêutica com anagrelida. Todos os doentes devem ser monitorizados regularmente durante o tratamento (p. ex. ECG ou ecocardiograma) para se obterem evidências de efeitos cardiovasculares que possam exigir exames e investigações adicionais ao nível cardiovascular. A hipocaliemia ou a hipomagnesiemia devem ser corrigidas antes da administração de anagrelida e devem ser monitorizadas periodicamente durante a terapêutica.

O anagrelida é um inibidor da fosfodiesterase III da AMP cíclica e dados os seus efeitos inotrópicos e cronotrópicos positivos, o anagrelida deve ser utilizado com precaução em doentes de qualquer idade

com doença cardíaca conhecida ou suspeita. Além disso, também ocorreram acontecimentos adversos cardiovasculares graves em doentes sem doença cardíaca suspeita e com exame cardiovascular pré-tratamento normal.

O anagrelida só deve ser utilizado se os potenciais benefícios da terapêutica superarem os potenciais riscos.

Hipertensão pulmonar

Foram notificados casos de hipertensão pulmonar em doentes tratados com anagrelida. Os doentes devem ser avaliados para despistar sinais e sintomas de doença cardiopulmonar subjacente antes de se iniciar a terapêutica com anagrelida e durante a mesma.

População pediátrica

Os dados disponíveis sobre a utilização de anagrelida na população pediátrica são muito limitados e, portanto, anagrelida deve ser utilizado com cuidado neste grupo de doentes (ver secções 4.2, 4.8, 5.1 e 5.2).

Assim como com a população adulta, deve efetuar-se um hemograma completo e uma avaliação da função cardíaca, hepática e renal antes do tratamento e regularmente durante o tratamento. A doença pode progredir para mielofibrose ou para LMA. Embora se desconheça a taxa da referida progressão, as crianças têm um curso de doença mais longo e podem, por conseguinte, ter um risco aumentado de uma transformação maligna em comparação com os adultos. As crianças devem ser monitorizadas regularmente para verificar se há progressão da doença, de acordo com as práticas clínicas padrão, tais como exames físicos, avaliação dos marcadores de doença relevantes e biopsia da medula óssea.

Quaisquer anomalias devem ser avaliadas de imediato e devem tomar-se medidas apropriadas, que poderão incluir também a redução, interrupção ou descontinuação da dose.

Interações clinicamente relevantes

O anagrelida é um inibidor da fosfodiesterase III da AMP cíclica (PDE III). Não é recomendado o uso concomitante de anagrelida com outros inibidores da PDE III, tais como a milrinona, amrinona, enoximona, olprinona e cilostazol.

A utilização concomitante de anagrelida e ácido acetisalisílico foi associada a acontecimentos hemorrágicos importantes (ver secção 4.5).

Excipientes

Xagrid contém lactose. Doentes com problemas hereditários raros de intolerância à galactose, deficiência de lactase Lapp ou má absorção de glucose-galactose ou insuficiência de sacarose-isomaltose não devem tomar este medicamento.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Foram conduzidos estudos farmacocinéticos e/ou farmacodinâmicos limitados para investigar possíveis interações entre o anagrelida e outros medicamentos.

Efeitos de outras substâncias ativas no anagrelida

- Estudos de interação *in vivo* efetuados em seres humanos demonstraram que a digoxina e a varfarina não afetam as propriedades farmacocinéticas do anagrelida.

Inibidores do CYP1A2

- Anagrelida é principalmente metabolizado pelo CYP1A2. Sabe-se que o CYP1A2 é inibido por vários medicamentos, incluindo a fluvoxamina e enoxacina, e os referidos medicamentos poderão, teoricamente, influenciar de forma adversa a depuração do anagrelida.

Indutores do CYP1A2

- Os indutores do CYP1A2 (tais como o omeprazol) podem reduzir a exposição do anagrelida aumentando o seu principal metabolito ativo. As consequências sobre o perfil de segurança e eficácia do anagrelida não estão estabelecidas. Por conseguinte, recomenda-se a monitorização

clínica e biológica em doentes que estejam a tomar concomitantemente indutores do CYP1A2. Se necessário, pode proceder-se a um ajuste da dose de anagrelida.

Efeitos do anagrelida noutras substâncias ativas

- O anagrelida demonstra ter uma atividade inibitória limitada em relação ao CYP1A2, o que poderá constituir um potencial teórico para interação com outros medicamentos coadministrados que partilhem o referido mecanismo de depuração, por exemplo, a teofilina.
- O anagrelida é um inibidor da PDE III. Os efeitos de medicamentos com propriedades similares, tais como os inotrópos milrinona, enoximona, amrinona, olprinona e cilostazol, podem ser exacerbados pelo anagrelida.
- Estudos de interação *in vivo* efetuados em seres humanos demonstraram que o anagrelida não afeta as propriedades farmacocinéticas da digoxina ou da varfarina.
- Nas doses recomendadas para utilização no tratamento da trombocitemia essencial, o anagrelida pode potenciar os efeitos de outros medicamentos que inibem ou modificam a função plaquetária, por exemplo, o ácido acetilsalicílico.
- Um estudo clínico de interação realizado em indivíduos saudáveis demonstrou que a coadministração de doses múltiplas de 1 mg de anagrelida uma vez por dia e de 75 mg de ácido acetilsalicílico uma vez por dia, pode aumentar os efeitos de antiagregação plaquetária de cada substância ativa em comparação com a administração do ácido acetilsalicílico em monoterapia. Em alguns doentes com trombocitopenia essencial (TE), tratados concomitantemente com ácido acetilsalicílico e anagrelida, ocorreram hemorragias graves. Portanto, deverão ser avaliados os riscos potenciais da utilização concomitante de anagrelida com ácido acetilsalicílico, especialmente em doentes com um perfil de alto risco de hemorragia, antes de ser iniciado o tratamento.
- O anagrelida pode causar distúrbios intestinais em alguns doentes e comprometer a absorção de contraceptivos hormonais orais.

Interações alimentares

- Os alimentos atrasam a absorção do anagrelida, mas não alteram de forma significativa a exposição sistémica.
- Os efeitos dos alimentos na biodisponibilidade não são considerados clinicamente relevantes para a utilização do anagrelida.

População pediátrica

Os estudos de interação só foram realizados em adultos.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Mulheres com potencial para engravidar

As mulheres com potencial para engravidar devem utilizar medidas contraceptivas adequadas durante o tratamento com anagrelida.

Gravidez

Não existem dados adequados em relação à utilização de anagrelida em mulheres grávidas. Os estudos em animais revelaram toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3). Desconhece-se o risco potencial para os seres humanos. Por conseguinte, Xagrid não é recomendado durante a gravidez.

A doente deve ser avisada dos potenciais riscos para o feto, no caso de anagrelida ser utilizado durante a gravidez ou se a doente engravidar durante a utilização do medicamento.

Amamentação

Desconhece-se se o anagrelida/metabolitos são excretados no leite humano. Os dados disponíveis em animais mostraram excreção de anagrelida/metabolitos no leite. Não pode ser excluído qualquer risco para os recém-nascidos/lactentes. A amamentação deve ser descontinuada durante o tratamento com anagrelida.

Fertilidade

Não existem dados humanos disponíveis sobre o efeito do anagrelida na fertilidade. Em ratos macho, não se verificou qualquer efeito na fertilidade ou no desempenho reprodutivo com o anagrelida. Em ratos fêmea, utilizando doses superiores às do intervalo terapêutico, o anagrelida afetou a implantação (ver secção 5.3).

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

No desenvolvimento clínico, foram frequentemente comunicadas tonturas. Os doentes são aconselhados a não conduzir ou utilizar máquinas se sentirem tonturas enquanto estiverem a tomar anagrelida.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

A segurança de anagrelida foi examinada em 4 estudos clínicos abertos. Em 3 dos estudos, avaliaram-se 942 doentes em termos de segurança, que receberam anagrelida numa dose média de, aproximadamente, 2 mg/dia. Nestes estudos, 22 doentes receberam anagrelida até 4 anos.

No estudo subsequente, avaliaram-se 3660 doentes em termos de segurança, que receberam anagrelida numa dose média de, aproximadamente, 2 mg/dia. Neste estudo, 34 doentes receberam anagrelida até 5 anos.

As reações adversas mais frequentemente notificadas associadas com o anagrelida foram cefaleias que ocorreram em, aproximadamente 14%, palpitações que ocorreram em, aproximadamente 9%, retenção de líquidos e náuseas, ocorrendo ambas em, aproximadamente 6% e diarreia, que ocorreu em 5%. Estas reações adversas ao fármaco são esperadas com base na farmacologia do anagrelida (inibição da PDE III). Uma titulação gradual da dose pode ajudar a diminuir estes efeitos (ver secção 4.2).

Lista tabelada de reações adversas

As reações adversas decorrentes de estudos clínicos, estudos de segurança após comercialização e notificações espontâneas são apresentadas na tabela abaixo. São indicadas de acordo com as classes de sistemas de órgãos nas seguintes categorias: muito frequentes ($\geq 1/10$), frequentes ($\geq 1/100, < 1/10$), pouco frequentes ($\geq 1/1.000, < 1/100$), raros ($\geq 1/10.000, < 1/1.000$); muito raros ($< 1/10.000$), desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis). As reações adversas são apresentadas por ordem de gravidade decrescente em cada grupo de frequência.

Classe de Sistemas de Órgãos do MedDRA	Frequência de reações adversas				
	<i>Muito frequentes</i>	<i>Frequentes</i>	<i>Pouco frequentes</i>	<i>Raros</i>	<i>Desconhecido</i>
<i>Doenças do sangue e do sistema linfático</i>		Anemia	Pancitopenia Trombocitopenia Hemorragia Equimose		
<i>Doenças do metabolismo e da nutrição</i>		Retenção de líquidos	Edema Perda de peso	Aumento de peso	
<i>Doenças do sistema nervoso</i>	Cefaleias	Tonturas	Depressão Amnésia Confusão Insónia Parestesia Hipoestesia Nervosismo Boca seca	Enxaqueca Disartria Sonolência Coordenação anormal	

Classe de Sistemas de Órgãos do MedDRA	Frequência de reações adversas				
	<i>Muito frequentes</i>	<i>Frequentes</i>	<i>Pouco frequentes</i>	<i>Raros</i>	<i>Desconhecido</i>
<i>Afeções oculares</i>				Diplopia Alteração da visão	
<i>Afeções do ouvido e do labirinto</i>				Acufeno	
<i>Cardiopatas</i>		Taquicardia Palpitações	Taquicardia ventricular Insuficiência cardíaca congestiva Fibrilhação auricular Taquicardia supraventricular Arritmia Hipertensão Síncope	Enfarte do miocárdio Cardiomiopatia Cardiomegalia Derrame pericárdico Angina de peito Hipotensão postural Vasodilatação	<i>Torsade de pointes</i>
<i>Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino</i>			Hipertensão pulmonar Pneumonia Derrame pleural Dispneia Epistaxe	Infiltrados pulmonares	Doença pulmonar intersticial incluindo pneumonite e alveolite alérgica
<i>Doenças gastrointestinais</i>		Diarreia Vômitos Dor abdominal Náuseas Flatulência	Hemorragia gastrointestinal Pancreatite Anorexia Dispepsia Obstipação Perturbações gastrointestinais	Colite Gastrite Hemorragia gengival	
<i>Afeções hepatobiliares</i>			Aumento das enzimas hepáticas		Hepatite
<i>Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos</i>		Exantema cutâneo	Alopecia Prurido Descoloração da pele	Pele seca	
<i>Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos</i>			Artralgia Mialgia Dores de costas		
<i>Doenças renais e urinárias</i>			Impotência	Insuficiência renal Noctúria	Nefrite túbulo-intersticial

Classe de Sistemas de Órgãos do MedDRA	Frequência de reações adversas				
	<i>Muito frequentes</i>	<i>Frequentes</i>	<i>Pouco frequentes</i>	<i>Raros</i>	<i>Desconhecido</i>
<i>Perturbações gerais e alterações no local de administração</i>		Fadiga	Dor no peito Febre Arrepios Mal-estar Fraqueza	Síndrome tipo gripe Dor Astenia	
<i>Exames complementares de diagnóstico</i>				Aumento da creatinina sanguínea	

População pediátrica

Quarenta e oito doentes com 6-17 anos de idade (19 crianças e 29 adolescentes) receberam anagrelida durante 6,5 anos em estudos clínicos ou como parte de um registo de doença (ver secção 5.1).

A maioria dos acontecimentos adversos observados encontravam-se entre aqueles listados no RCM. Contudo, os dados de segurança são limitados e não permitem que se faça uma comparação significativa entre doentes adultos e pediátricos (ver secção 4.4).

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#).

4.9 Sobredosagem

Foram recebidas notificações pós-comercialização de sobredosagem intencional com anagrelida. Os sintomas notificados incluem taquicardia sinusal e vômitos. Os sintomas desapareceram com um tratamento conservador.

O anagrelida, em doses superiores às recomendadas, demonstrou produzir reduções da pressão arterial com instantes ocasionais de hipotensão. Uma única dose de 5 mg de anagrelida pode levar a uma queda da pressão arterial, geralmente acompanhada de tonturas.

Não foi identificado um antídoto específico para o anagrelida. Em caso de sobredosagem, é necessária uma cuidadosa supervisão do doente; isto inclui a monitorização da contagem das plaquetas para pesquisa de trombocitopenia. A dose deve ser diminuída ou suspensa, conforme apropriado, até a contagem das plaquetas voltar aos valores normais.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Outros agentes antineoplásicos, Código ATC: L01XX35.

Mecanismo de ação

O mecanismo preciso pelo qual o anagrelida reduz a contagem das plaquetas no sangue é desconhecido. Em estudos em cultura celular, o anagrelida suprimiu a expressão de fatores de transcrição incluindo o GATA-1 e FOG-1 necessários para a megacariocitopoiese levando, em última instância, a uma redução na produção de plaquetas.

Estudos *in vitro* de megacariocitopoiese humana estabeleceram que as ações inibitórias do anagrelida ao nível da formação das plaquetas no homem são mediadas através de um atraso na maturação dos

megacariócitos, e pela redução do seu tamanho e ploidia. Observou-se evidência de ações similares *in vivo* em amostras de biópsias de medula óssea de doentes tratados.

O anagrelida é um inibidor da fosfodiesterase III da AMP cíclica.

Eficácia e segurança clínicas

A segurança e eficácia de anagrelida, enquanto agente redutor das plaquetas, foram avaliadas em quatro ensaios clínicos abertos, não controlados (números dos estudos 700-012, 700-014, 700-999 e 13970-301), incluindo mais de 4000 doentes com neoplasias mieloproliferativas (NMPs). Em doentes com trombocitemia essencial, a resposta completa foi definida como sendo uma diminuição na contagem das plaquetas para $\leq 600 \times 10^9/l$ ou uma redução $\geq 50\%$ em relação aos valores iniciais e manutenção da redução durante pelo menos 4 semanas. Nos estudos 700-012, 700-014, 700-999 e no estudo 13970-301, o tempo até se atingir a resposta completa variou entre 4 a 12 semanas. Não se demonstrou de forma convincente, haver benefícios clínicos em termos de episódios trombo-hemorrágicos.

Efeitos sobre a frequência cardíaca e o intervalo QTc

O efeito de dois níveis de dose de anagrelida (doses únicas de 0,5 mg e 2,5 mg) sobre a frequência cardíaca e o intervalo QTc foi avaliado num estudo em dupla ocultação, aleatorizado, controlado com placebo e ativo, com cruzamento, em homens e mulheres adultos saudáveis.

Observou-se um aumento da frequência cardíaca relacionado com a dose durante as primeiras 12 horas, ocorrendo o aumento máximo por volta da altura em que foram atingidas as concentrações máximas. A alteração máxima da frequência cardíaca média ocorreu 2 horas após a administração e foi de +7,8 batimentos por minuto (bpm) com 0,5 mg e de +29,1 bpm com 2,5 mg.

Observou-se um aumento transitório do intervalo QTc com as duas doses durante os períodos de aumento da frequência cardíaca e a alteração máxima do QTcF (correção de Fridericia) médio foi de +0,5 msec ao fim de 2 horas com 0,5 mg e de +10,0 msec ao fim de 1 hora com 2,5 mg.

População pediátrica

Num estudo clínico aberto com 8 crianças e 10 adolescentes (incluindo doentes sem exposição anterior ao anagrelida ou que tinham recebido anagrelida até 5 anos pré-estudo), as contagens medianas de plaquetas diminuíram para níveis controlados após 12 semanas de tratamento. A dose diária média teve tendência para ser superior nos adolescentes.

Num estudo de registo pediátrico, as contagens médias de plaquetas baixaram desde o diagnóstico e mantiveram-se durante um período de até 18 meses em 14 doentes pediátricos com TE (4 crianças, 10 adolescentes) a fazerem tratamento com anagrelida. Em estudos anteriores, abertos, observaram-se reduções nas contagens médias de plaquetas em 7 crianças e 9 adolescentes tratados entre 3 meses e 6,5 anos.

A dose diária total média de anagrelida em todos os estudos com doentes pediátricos com TE foi altamente variável, mas em geral, os dados sugerem que os adolescentes poderiam seguir doses de iniciação e de manutenção similares às dos adultos e que uma dose de iniciação mais baixa de 0,5 mg/dia seria mais apropriada para crianças com mais de 6 anos de idade (ver secções 4.2, 4.4, 4.8, 5.2). É necessário proceder-se a uma titulação cuidadosa da dose diária específica para cada doente, em todos os doentes pediátricos.

Foi concedida a este medicamento uma “Autorização de Introdução no Mercado em circunstâncias excepcionais”. Isto significa que não foi possível obter informação completa sobre este medicamento devido à raridade da doença.

A Agência Europeia de Medicamentos procederá à análise de qualquer nova informação que possa estar disponível anualmente sobre o medicamento e, se necessário, à atualização deste RCM.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção

Após a administração oral de anagrelida no homem, pelo menos 70% é absorvido a partir do trato gastrointestinal. Em indivíduos em jejum, os níveis plasmáticos de pico ocorrem cerca de 1 hora após a administração. Os dados de farmacocinética de indivíduos saudáveis estabeleceram que os alimentos diminuem a C_{max} do anagrelida em 14% mas aumentam a AUC em 20%. Os alimentos também diminuíram a C_{max} do metabolito ativo, 3-hidroxi-anagrelida em 29%, embora não tenham tido qualquer efeito na AUC.

Biotransformação

O anagrelida é principalmente metabolizado pelo CYP1A2 formando 3-hidroxi anagrelida o qual é metabolizado subsequentemente pelo CYP1A2 dando origem ao metabolito inativo, 2-amino-5,6-dicloro-3,4-di-hidroquinazolina.

Eliminação

A semivida plasmática do anagrelida é curta, aproximadamente 1,3 horas *e como seria de esperar da sua semivida, não existe evidência de acumulação de anagrelida no plasma*. Menos de 1% é recuperado na urina na forma de anagrelida. A recuperação média de 2-amino-5,6-dicloro-3,4-di-hidroquinazolina na urina é de, aproximadamente, 18-35% da dose administrada.

Adicionalmente, estes resultados não revelam evidência de autoindução da depuração de anagrelida.

Linearidade

Observou-se uma proporcionalidade de doses no intervalo de doses de 0,5 mg a 2 mg.

População pediátrica

Dados farmacocinéticos de crianças e adolescentes (intervalo etário de 7 a 16 anos) expostos, em jejum com trombocitemia essencial indicam que a exposição normalizada à dose, C_{max} e AUC, de anagrelida tinham uma tendência para serem superiores em crianças/adolescentes, em comparação com adultos. Também se verificou uma tendência para uma maior exposição normalizada à dose ao metabolito ativo.

Idosos

Os dados farmacocinéticos obtidos em idosos em jejum, com trombocitemia essencial (intervalo etário de 65 a 75 anos) comparados com os de doentes adultos em jejum (intervalo etário de 22 a 50 anos) indicam que a C_{max} e a AUC de anagrelida foram respetivamente 36% e 61% mais elevadas nos idosos, mas que a C_{max} e a AUC do metabolito ativo 3-hidroxianagrelida, foram respetivamente 42% e 37% mais baixas nos idosos. Estas diferenças foram causadas provavelmente por um metabolismo pré-sistémico menor do anagrelida em 3-hidroxianagrelida, nos idosos.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Toxicidade de dose repetida

Após a administração oral repetida de anagrelida em cães, observou-se hemorragia subendocárdica e necrose focal do miocárdio com doses de 1 mg/kg/dia ou superiores em machos e fêmeas, sendo os machos mais sensíveis. O nível de efeito não observado (NOEL) em cães macho (0,3 mg/kg/dia) corresponde a 0,1; 0,1 e 1,6 vezes a AUC em seres humanos, respetivamente para o anagrelida na dose de 2 mg/dia e para os metabolitos BCH24426 e RL603.

Toxicologia reprodutiva

Fertilidade

Em ratos macho, verificou-se que o anagrelida em doses orais até 240 mg/kg/dia (>1.000 vezes uma dose de 2 mg/dia, com base na área de superfície corporal) não teve qualquer efeito na fertilidade e no desempenho reprodutivo. Em ratos fêmea, observaram-se aumentos das perdas pré e pós-implantação e uma diminuição no número médio de embriões vivos com 30 mg/kg/dia. O NOEL (10 mg/kg/dia)

para este efeito foi 143, 12 e 11 vezes mais elevado do que a AUC em seres humanos, aos quais se administrou uma dose de anagrelida de 2 mg/dia, e os metabolitos BCH24426 e RL603, respetivamente.

Estudos do desenvolvimento embriofetal

Doses de anagrelida tóxicas em termos de maternidade em ratos e coelhos foram associadas a um aumento da reabsorção embrionária e mortalidade fetal.

Num estudo do desenvolvimento pré e pós-natal em ratos fêmea, o anagrelida em doses orais de ≥ 10 mg/kg produziu um aumento não adverso na duração gestacional. Na dose do NOEL (3 mg/kg/dia), as AUC do anagrelida e dos metabolitos BCH24426 e RL603 foram respetivamente 14, 2 e 2 vezes mais elevadas do que a AUC em seres humanos aos quais se administrou uma dose oral de anagrelida de 2 mg/dia.

O anagrelida em doses ≥ 60 mg/kg aumentou o tempo de duração da trabalho de parto e a mortalidade, respetivamente, nas mães e nos fetos. Na dose do NOEL (30 mg/kg/dia), as AUC do anagrelida e dos metabolitos BCH24426 e RL603 foram respetivamente 425, 31 e 13 vezes mais elevadas do que a AUC em seres humanos, aos quais se administrou uma dose oral de anagrelida de 2 mg/dia.

Potencial mutagénico e carcinogénico

Estudos sobre o potencial genotóxico de anagrelida não identificaram quaisquer efeitos mutagénicos ou clastogénicos.

Num estudo de carcinogenicidade em ratos, com a duração de dois anos, observaram-se achados não neoplásicos e neoplásicos que foram relacionados ou atribuídos a um efeito farmacológico exagerado. Dentre estes, a incidência de feocromocitomas suprarrenais foi aumentada relativamente ao controlo nos machos a todos os níveis de dosagem (≥ 3 mg/kg/dia), bem como nas fêmeas que receberam 10 mg/kg/dia ou mais. A dose mais baixa nos machos (3 mg/kg/dia) corresponde a 37 vezes a exposição AUC em seres humanos após uma dose de 1 mg duas vezes ao dia. Os adenocarcinomas uterinos, de origem epigenética, podiam estar relacionados com a indução de uma enzima da família CYP1. Observaram-se em fêmeas a às quais foi administrada uma dose de 30 mg/kg/dia, o que corresponde a 572 vezes a exposição AUC em seres humanos após uma dose de 1 mg duas vezes ao dia.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1. Lista dos excipientes

Conteúdo da cápsula

Povidona (E1201)
Lactose anidra
Lactose mono-hidratada
Celulose microcristalina (E460)
Crospovidona
Estearato de magnésio

Invólucro da cápsula

Gelatina
Dióxido de titânio (E171)

Tinta para impressão

Goma laca
Amónia concentrada
Hidróxido de potássio (E525)
Óxido de ferro preto (E172)

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

4 anos

6.4 Precauções especiais de conservação

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Frascos de polietileno de alta densidade (HDPE) com tampa resistente à abertura por crianças e excicante, contendo 100 cápsulas.

6.6 Precauções especiais de eliminação

Não existem requisitos especiais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

8. NÚMERO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/04/295/001

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 16 de novembro de 2004

Data da última renovação: 16 de novembro de 2014

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

06/2017

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXO II

- A. FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**
- E. OBRIGAÇÕES ESPECÍFICAS PARA COMPLETAR AS MEDIDAS DE PÓS-AUTORIZAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO EM CIRCUNSTÂNCIAS EXCECIONAIS**

A. FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço do(s) fabricante(s) responsável(veis) pela libertação do lote

Wasdell Packaging Limited, Units 1, 2, 3, 5, 6, 7 & 8 Euro Way Industrial Estate, Blagrove, Swindon, SN5 8YW, Reino Unido.

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

Medicamento de receita médica restrita, de utilização reservada a certos meios especializados (ver anexo I: Resumo das Características do Medicamento, secção 4.2).

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

O Titular desta Autorização de Introdução no Mercado deve informar a Comissão Europeia sobre os planos de comercialização do medicamento autorizado pela presente decisão.

• **Relatórios Periódicos de Segurança**

Os requisitos para a apresentação de relatórios periódicos de segurança para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

• **Plano de Gestão do Risco (PGR)**

Não aplicável.

E. OBRIGAÇÕES ESPECÍFICAS PARA COMPLETAR AS MEDIDAS DE PÓS-AUTORIZAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO EM CIRCUNSTÂNCIAS EXCECIONAIS

Sendo esta uma aprovação em circunstâncias excepcionais e de acordo com o n.º 8 do artigo 14.º do Regulamento (CE) n.º 726/2004, o Titular da AIM deverá concretizar dentro dos prazos indicados, as seguintes medidas.

Aspetos clínicos:

Descrição

1. A Shire apresentará uma atualização anual de todos os dados publicados respeitantes à eficácia e à segurança de anagrelida em doentes com TE como parte da Reavaliação Anual.

Data limite

Anualmente, como parte da reavaliação anual.

ANEXO III
ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO E NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO

(EMBALAGEM EXTERIOR E RÓTULO DO FRASCO)

1. NOME DO MEDICAMENTO

Xagrid 0,5 mg cápsulas
anagrelida

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA (S) ATIVA(S)

Uma cápsula contém 0,5 mg de anagrelida (na forma de cloridrato de anagrelida).

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Também contém lactose. Ver folheto informativo para mais informações.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

100 cápsulas

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via oral.
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

VAL.

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL.

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Shire Pharmaceutical Contracts Ltd
Basingstoke
RG24 8EP
Reino Unido

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/04/295/001

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica.

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Xagrid (apenas na embalagem exterior)

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC:
SN:
NN:

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o doente

Xagrid 0,5 mg cápsulas anagrelida

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Poderá ajudar, comunicando quaisquer efeitos secundários que tenha. Para saber como comunicar efeitos secundários, veja o final da secção 4.

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a tomar este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Ver secção 4.

O que contém este folheto:

1. O que é Xagrid e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de tomar Xagrid
3. Como tomar Xagrid
4. Efeitos secundários possíveis
5. Como conservar Xagrid
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Xagrid e para que é utilizado

Xagrid contém a substância ativa anagrelida. Xagrid é um medicamento que interfere com o desenvolvimento das plaquetas. Reduz o número de plaquetas produzidas pela medula óssea, o que resulta numa redução da contagem das plaquetas no sangue para níveis mais normais. Por esta razão é utilizado para tratar doentes com trombocitemia essencial.

A trombocitemia essencial é uma doença que ocorre quando a medula óssea produz um tipo de células sanguíneas, chamadas plaquetas, em demasia. Um grande número de plaquetas no sangue pode causar problemas graves na circulação e coagulação do sangue.

2. O que precisa de saber antes de tomar Xagrid

Não tome Xagrid

- Se tem alergia ao anagrelida ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6). Uma reação alérgica pode ser reconhecida como sendo uma erupção cutânea, comichão, inchaço da cara ou dos lábios ou falta de ar;
- Se tiver problemas hepáticos moderados ou graves;
- Se tiver problemas renais moderados ou graves.

Advertências e precauções

Fale com o seu médico antes de tomar Xagrid:

- Se tem ou pensa que tem um problema de coração;
- Se nasceu com prolongamento do intervalo QT ou se tem antecedentes familiares do mesmo (observado no ECG, o registo elétrico do seu coração), se está a tomar outros medicamentos que

- causam alterações anormais no ECG ou se tem níveis baixos de eletrólitos, por exemplo, de potássio, magnésio ou cálcio (ver secção “Outros medicamentos e Xagrid”);
- Se tem quaisquer problemas no fígado ou nos rins.

Em associação com o ácido acetilsalicílico (uma substância presente em muitos medicamentos utilizados para aliviar a dor e baixar a febre, assim como para impedir a coagulação do sangue, também conhecida por aspirina), existe um risco acrescido de hemorragias graves (sangramento) (ver secção “Outros medicamentos e Xagrid”).

Crianças e adolescentes

Existe informação limitada sobre a utilização de Xagrid em crianças e adolescentes, portanto, este medicamento deve ser utilizado com precaução.

Outros medicamentos e Xagrid

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos.

Informe o seu médico se estiver a tomar algum dos seguintes medicamentos:

- Medicamentos que podem alterar o ritmo cardíaco, por ex. sotalol, amiodarona;
- Fluvoxamina utilizada para tratar a depressão;
- Certos tipos de antibióticos, como a enoxacina, utilizados para tratar infeções;
- Teofilina utilizada para tratar a asma grave e problemas respiratórios;
- Medicamentos utilizados para tratar problemas cardíacos, como por exemplo, milrinona, enoximona, amrinona, olprinona e cilostazol;
- Ácido acetilsalicílico (uma substância presente em muitos medicamentos utilizados para aliviar a dor e baixar a febre, assim como para impedir a coagulação do sangue, também conhecida por aspirina);
- Outros medicamentos utilizados para tratar doenças que afetam as plaquetas sanguíneas, por ex. clopidogrel;
- Omeprazol, utilizado para reduzir a quantidade de ácido produzido no estômago;
- Contracetivos orais: se tiver uma diarreia intensa enquanto estiver a tomar este medicamento, esta pode reduzir o modo como o contracetivo oral funciona; recomenda-se assim a utilização de um método adicional de contraceção (por ex. preservativo). Ver instruções no folheto informativo da pílula contracetiva que está a tomar.

Xagrid ou estes medicamentos poderão não atuar eficazmente se forem tomados em simultâneo.

Em caso de dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico para que o possam aconselhar.

Gravidez e amamentação

Informe o seu médico se estiver grávida ou se estiver a planear engravidar. Xagrid não deve ser tomado por mulheres grávidas. As mulheres em idade fértil devem ter a certeza de que estão a utilizar um método contracetivo eficaz enquanto estiverem a tomar Xagrid. Fale com o seu médico se precisar de se aconselhar em termos de contraceção.

Informe o seu médico se estiver a amamentar ou se estiver a planear amamentar o seu bebé. Xagrid não deve ser tomado durante o aleitamento. Tem de parar de amamentar se estiver a tomar Xagrid.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Foram comunicadas tonturas por alguns doentes a tomar Xagrid. Não conduza nem utilize máquinas se tiver tonturas.

Xagrid contém lactose

A lactose é um componente deste medicamento. Se foi informado que tem intolerância a alguns açúcares, contacte o seu médico antes de tomar este medicamento.

3. Como tomar Xagrid

Tome Xagrid exatamente como indicado pelo seu médico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

A quantidade de Xagrid que cada pessoa toma pode ser diferente, o que depende do seu estado. O seu médico irá prescrever a melhor dose para si.

A dose inicial habitual de Xagrid é de 1 mg. Tomará esta dose na forma de uma cápsula de 0,5 mg duas vezes por dia, durante pelo menos uma semana. Nessa altura, o seu médico poderá aumentar ou diminuir o número de cápsulas que toma de modo a descobrir qual a dose que melhor se adequa a si e que trata a sua doença de forma mais eficaz.

As suas cápsulas devem ser engolidas inteiras com um copo de água. Não esmague as cápsulas nem dilua o seu conteúdo em líquidos. Pode tomar as cápsulas com alimentos ou após uma refeição ou com o estômago vazio. É preferível tomar a(s) cápsula(s) à mesma hora todos os dias.

Não tome mais cápsulas do que as recomendadas pelo seu médico.

O seu médico irá pedir-lhe para fazer análises sanguíneas em intervalos regulares para confirmar que o seu medicamento está a funcionar eficazmente e que o seu fígado e rins estão a funcionar bem.

Se tomar mais Xagrid do que deveria

Se tomar mais Xagrid do que deveria ou se alguém tomou o seu medicamento, informe um médico ou farmacêutico imediatamente. Mostre-lhes a embalagem de Xagrid.

Caso se tenha esquecido de tomar Xagrid

Tome as suas cápsulas assim que se lembrar. Tome a sua dose seguinte à hora habitual. Não tome uma dose a dobrar para compensar uma dose que se esqueceu de tomar.

4. Efeitos secundários possíveis

Como todos os medicamentos, Xagrid pode causar efeitos secundários, embora estes não se manifestem em todas as pessoas. Se estiver preocupado fale com o seu médico.

Efeitos secundários graves:

Pouco frequentes: insuficiência cardíaca (os sinais incluem falta de ar, dor no peito, inchaço das pernas devido à acumulação de líquidos), problema grave com a frequência ou ritmo do seu batimento cardíaco (taquicardia ventricular, taquicardia supraventricular ou fibrilhação auricular), inflamação do pâncreas que causa dor abdominal e dores nas costas (pancreatite) intensas, vomitar sangue ou eliminar sangue nas fezes ou eliminar fezes pretas, redução grave das células do sangue que pode causar fraqueza, nódos negros, sangramento ou infeções (pancitopenia), hipertensão pulmonar (os sinais incluem falta de ar, inchaço das pernas ou tornozelos, e os lábios e a pele podem adquirir uma coloração azulada).

Raros: insuficiência renal (quando não consegue urinar ou urina pouco), ataque cardíaco.

Se notar algum destes efeitos secundários, contacte o seu médico imediatamente.

Efeitos secundários muito frequentes: podem afetar mais de 1 em cada 10 pessoas

Dor de cabeça.

Efeitos secundários frequentes: podem afetar até 1 em cada 10 pessoas

Tonturas, fadiga, batimento cardíaco rápido, batimento cardíaco irregular ou forte (palpitações), sensação de enjôo (náuseas), diarreia, dores de estômago, gases, vômitos, uma redução da contagem dos glóbulos vermelhos (anemia), retenção de líquidos ou erupção cutânea.

Efeitos secundários pouco frequentes: podem afetar até 1 em cada 100 pessoas

Uma sensação de fraqueza ou de mal-estar, tensão arterial elevada, batimento cardíaco irregular, desmaios, arrepios ou febre, indigestão, perda de apetite, prisão de ventre, nódoas negras, sangramento, inchaço localizado (edema), perda de peso, dores musculares, articulações dolorosas, dores de costas, diminuição ou perda de sensação, ou uma sensação tal como dormência, especialmente na pele, sensação anormal tal como formigueiro ou picadas, falta de sono, depressão, confusão, nervosismo, boca seca, perda de memória, falta de ar, sangrar do nariz, infecção pulmonar grave com febre, falta de ar, tosse, expectoração, perda de cabelo, comichão na pele ou descoloração, impotência, dor no peito, redução das plaquetas no sangue, que aumenta o risco de sangramento ou de nódoas negras (trombocitopenia), acumulação de líquidos à volta dos pulmões ou um aumento das enzimas hepáticas (do fígado). O seu médico pode fazer uma análise ao sangue que pode apresentar um aumento das enzimas hepáticas.

Efeitos secundários raros: podem afetar até 1 em cada 1.000 pessoas

Sangrar das gengivas, aumento de peso, dor no peito intensa (angina de peito), doença do músculo cardíaco (os sinais incluem fadiga, dor no peito e palpitações), coração aumentado, acumulação de líquidos à volta do coração, perda de coordenação, dificuldade a falar, pele seca, enxaqueca, distúrbios visuais ou visão dupla, zumbido nos ouvidos, tonturas ao levantar-se (especialmente ao levantar-se de uma posição sentada ou deitada), aumento da necessidade de urinar durante a noite, dor, sintomas do tipo gripal, sonolência, alargamento dos vasos sanguíneos, inflamação do intestino grosso (os sinais incluem: diarreia, geralmente com sangue e muco, dores de estômago, febre), inflamação do estômago (os sinais incluem, dores, náuseas, vômitos), área de densidade anormal nos pulmões, aumento dos níveis de creatinina nas análises ao sangue, o qual pode ser um sinal de problemas renais.

Os seguintes efeitos secundários foram notificados mas não se conhece exatamente a frequência com que ocorrem:

- Ritmo irregular do coração, que pode pôr a vida em risco (*torsade de pointes*);
- Inflamação do fígado, os sintomas incluem náuseas, vômitos, comichão, amarelecimento da pele e dos olhos, descoloração das fezes e da urina (hepatite);
- Inflamação dos pulmões (os sinais incluem febre, tosse, dificuldade em respirar, pieira, o que provoca cicatrizes nos pulmões) (alveolite alérgica, incluindo doença pulmonar intersticial, pneumonite);
- Inflamação dos rins (nefrite túbulo-intersticial).

Comunicação de efeitos secundários

Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Também poderá comunicar efeitos secundários diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos secundários, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar Xagrid

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem e no rótulo do frasco após VAL. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

Se o seu médico parar a sua medicação, não guarde as cápsulas que sobrarem a menos que o seu médico lhe diga para o fazer. Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Xagrid

A substância ativa é o anagrelida. Cada cápsula contém 0,5 mg de anagrelida (sob a forma de cloridrato de anagrelida).

Os outros componentes são:

Conteúdo da cápsula: povidona (E1201), crospovidona, lactose anidra, lactose mono-hidratada, celulose microcristalina (E460) e estearato de magnésio.

Invólucro da cápsula: gelatina e dióxido de titânio (E171).

Tinta para impressão: goma laca, amónia concentrada, hidróxido de potássio (E525), óxido de ferro preto (E172).

Qual o aspeto de Xagrid e o conteúdo da embalagem

O Xagrid é fornecido em cápsulas brancas, opacas. Todas elas com a impressão S 063.

As cápsulas apresentam-se em frascos com 100 cápsulas. O frasco também contém um pequeno recipiente selado. Este contém um agente exsicante para manter as cápsulas secas. Mantenha o recipiente selado dentro do frasco. Não retire nem coma o agente exsicante.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

Shire Pharmaceutical Contracts Limited
Hampshire International Business Park
Chineham, Basingstoke
Hampshire
RG24 8EP
Reino Unido
Tel: +44(0) 1256 894 000
Fax: +44(0) 1256 894 708
E-mail: medinfoemea@shire.com

Fabricante

Wasdell Packaging Limited
Units 1, 2, 3, 5, 6, 7 & 8 Euro Way Industrial Estate
Blagrove
Swindon
Reino Unido

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

**България, Hrvatska, Latvija, Lietuva,
Magyarország, România, Slovenija, Slovenská
republika**

Shire Pharmaceuticals Ltd
Великобритания, Lielbritānija, Jungtinė
Karalystė, Nagy-Britannia, Marea Britanie,
Velika Britanija, Vel'ká Británia
Тел/Tel: +44(0) 800 055 6614
email: medinfoemea@shire.com

**België/Belgique/Belgien/
Luxembourg/Luxemburg**

Shire Belgium BVBA
België/Belgique
Тел/Tel: +32 (0)2711 0246
email: medinfoemea@shire.com

Česká Republika

Shire Pharmaceuticals Ltd
Velká Británie
Tel: +420 239 018 556
email: medinfoemea@shire.com

Danmark

Shire Sweden AB
Sverige
Tlf: + 45 (0)80 886 962
email: medinfoemea@shire.com

Deutschland

Shire Deutschland GmbH
Tel: +49 (0)800 1830742
email: medinfoemea@shire.com

Eesti

Grove Healthcare Baltic UAB
Lithuania
Tel: +372 55596234
email: medinfoemea@shire.com

Ελλάδα

Shire Hellas S.A
Τηλ: +30 216 900 4026
email: medinfoemea@shire.com

España

Shire Pharmaceuticals Ibérica, S.L.
Tel: +34 900 947 618 (número grátis)
Se utilizar um telemóvel ligue +34 91 422 9896
email: medinfoemea@shire.com

Italia

Shire Italia S.p.A
Tel: +39 0265 535 096
email: medinfoemea@shire.com

Κύπρος

Shire Hellas S.A
Ελλάδα
Τηλ: +30 216 900 4026
email: medinfoemea@shire.com

Malta

Vivian Corporation Ltd
Tel: +356 21 320338
email: medinfoemea@shire.com

Nederland

Shire Belgium BVBA
België
Tel: +31 (0)2020 35492
email: medinfoemea@shire.com

Norge

Shire Sweden AB
Sverige
Tlf: +47 800 19240
email: medinfoemea@shire.com

Polska

Shire Pharmaceuticals Ltd
Wielka Brytania
Tel: +48 (0)2230 62447
email: medinfoemea@shire.com

Österreich

Shire Austria GmbH
Tel: +43 (0)120 609 2538
email: medinfoemea@shire.com

France

Shire France S.A.

Tél: +33 (0)800 907 913

Se estiver fora de França ligue +33 (0)1 40 67 32 90

email: medinfoemea@shire.com

Portugal

Shire Pharmaceuticals Portugal Lda

Tel: +351 800 785 005

email: medinfoemea@shire.com

Ireland

Shire Pharmaceuticals Ltd

United Kingdom

Tel: 1800 818 016

Se estiver fora da Irlanda ligue +44 800 055 6614

email: medinfoemea@shire.com

Suomi/Finland

Shire Sweden AB

Ruotsi

Puh/Tel: + 358 (0)800 774 051

email: medinfoemea@shire.com

Ísland

Shire Sweden AB

Svíþjóð

Sími: +46 8 544 964 00

email: medinfoemea@shire.com

Sverige

Shire Sweden AB

Tel: 020-795 079

Se estiver fora da Suécia ligue +46 8 544 964 00

email: medinfoemea@shire.com

United Kingdom

Shire Pharmaceuticals Ltd

Tel: 0800 055 6614

email: medinfoemea@shire.com

Este folheto foi revisto pela última vez em 06/2017.

Foi concedida a este medicamento uma “Autorização de Introdução no Mercado em circunstâncias excepcionais”. Isto significa que não foi possível obter informação completa sobre este medicamento devido à raridade desta doença.

A Agência Europeia de Medicamentos irá rever, pelo menos uma vez por ano, qualquer nova informação sobre este medicamento e este folheto será atualizado se necessário.

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>. Também existem links para outros sítios da internet sobre doenças raras e tratamentos.

ANEXO IV

CONCLUSÕES CIENTÍFICAS E FUNDAMENTOS DA ALTERAÇÃO DOS TERMOS DA(S) AUTORIZAÇÃO(ÕES) DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Conclusões científicas

Tendo em conta o relatório de avaliação do PRAC sobre o(s) RPS para o anagrelida, as conclusões científicas do CHMP são as seguintes:

Durante o período de notificação, foram encontrados nove casos novos através da pesquisa com a SMQ para a hipertensão pulmonar, todos eles graves. A hipertensão pulmonar faz parte do perfil de segurança conhecido do anagrelida, atualmente listado na secção 4.8 do RCM como reação adversa “grave”.

Com base no total atualizado de 35 casos de hipertensão pulmonar que foram obtidos cumulativamente nos ensaios clínicos, tendo sido todos avaliados como não relacionados com a doença subjacente tratada de trombocitemia essencial, a frequência de notificação de hipertensão pulmonar dos ensaios clínicos avaliáveis foi novamente calculada como $35/5578 = 0,0063$ (0,63%), o que corresponde a um acontecimento “pouco frequente”. Tendo em consideração os nove casos novos, que sugerem uma relação causal com o anagrelida, juntamente com a frequência de notificação novamente calculada, considera-se apropriada uma mudança na frequência de “raro” para “pouco frequente”. A alteração deve ser implementada em conformidade no folheto informativo.

Para além disso, estes novos casos, assim como a frequência de ocorrência mais elevada, elevam também a necessidade de informação adicional a qual deverá ser fornecida na secção 4.4 do RCM, de modo a alertar os profissionais de saúde para esta reação adversa grave e para a necessidade de uma monitorização cuidadosa dos doentes para despistar quaisquer sintomas de hipertensão pulmonar, incluindo os doentes com antecedentes médicos de hipertensão pulmonar. O folheto informativo deve ser atualizado em conformidade.

Dado que Xagrid e Thromboreductin contêm a mesma substância ativa, com esquemas terapêuticos semelhantes, é de se esperar que o perfil de segurança deste risco seja semelhante, apesar de uma notificação mais reduzida com Thromboreductin e, por conseguinte, o PRAC considerou que as alterações à informação do medicamento devem ser implementadas para ambos os medicamentos.

O CHMP concorda com as conclusões científicas do PRAC.

Fundamentos da alteração dos termos da(s) autorização(ões) de introdução no mercado

Com base nas conclusões científicas relativas ao anagrelida, o CHMP considera que o perfil de benefício-risco do(s) medicamento(s) que contêm anagrelida se mantém inalterado na condição de serem introduzidas as alterações propostas na informação do medicamento.

O CHMP recomenda a alteração dos termos da(s) autorização(ões) de introdução no mercado.