

**ALLEGATO I**

**RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO**

## 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Xagrid 0,5 mg capsule rigide.

## 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ciascuna capsula rigida contiene 0,5 mg di anagrelide (come anagrelide cloridrato).

### Eccipiente(i) con effetti noti

Ciascuna capsula rigida contiene lattosio monoidrato (53,7 mg) e lattosio anidro (65,8 mg).

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

## 3. FORMA FARMACEUTICA

Capsula rigida.

Una capsula rigida, di colore bianco opaco, contrassegnata con la dicitura S 063.

## 4. INFORMAZIONI CLINICHE

### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Xagrid è indicato per la riduzione della conta piastrinica elevata nei pazienti con trombocitemia essenziale (TE) a rischio, i quali mostrano intolleranza nei riguardi della loro attuale terapia, oppure la cui conta piastrinica elevata non possa essere ridotta a un livello accettabile con l'attuale terapia.

### Paziente a rischio

Per paziente con trombocitemia essenziale a rischio si intende un paziente che presenti una o più delle caratteristiche riportate di seguito:

- Età > 60 anni, oppure
- Conta piastrinica > 1.000 x 10<sup>9</sup>/L, oppure
- Storia di eventi tromboemorragici.

### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento con Xagrid deve essere istituito da un medico esperto nel controllo della trombocitemia essenziale.

### Posologia

La dose iniziale di anagrelide raccomandata è di 1 mg/die, da somministrare per via orale in due dosi separate (0,5 mg/dose).

Mantenere costante la dose iniziale per almeno una settimana. Dopo una settimana è possibile titolare la dose, caso per caso, per pervenire alla dose minima efficace per ridurre e/o mantenere la conta piastrinica al di sotto di 600 x 10<sup>9</sup>/L, e se possibile a un livello fra 150 x 10<sup>9</sup>/L e 400 x 10<sup>9</sup>/L. Non aumentare la dose di oltre 0,5 mg/die nell'arco della stessa settimana; la dose singola massima consigliata non deve superare 2,5 mg (vedere paragrafo 4.9). Durante lo sviluppo clinico si sono utilizzate dosi pari a 10 mg/die.

Controllare regolarmente gli effetti del trattamento con anagrelide (vedere paragrafo 4.4). Se la dose iniziale è > 1 mg/die, procedere a conteggi delle piastrine ogni due giorni nella prima settimana di trattamento, e almeno una volta alla settimana in seguito, fino a giungere a una dose stabile di mantenimento. Tipicamente si osserverà un calo della conta piastrinica entro 14 - 21 giorni dall'avvio

del trattamento. Nella maggior parte dei pazienti sarà possibile osservare una risposta terapeutica adeguata e stabile con l'assunzione di 1 – 3 mg/die (per maggiori dettagli circa gli effetti clinici, vedere paragrafo 5.1).

#### Anziani

Le differenze di farmacocinetica osservate tra pazienti anziani e pazienti giovani con TE (vedere paragrafo 5.2) non giustificano l'uso di un diverso regime di trattamento iniziale o di una diversa fase di titolazione della dose per raggiungere un regime di anagrelide ottimizzato per il singolo paziente.

Nella fase di sviluppo clinico circa il 50% dei pazienti trattati con anagrelide era di età superiore a 60 anni e non è stato necessario modificare specificatamente la dose in base all'età in questi pazienti. Tuttavia, come previsto i pazienti in questa fascia di età presentavano un'incidenza doppia di eventi avversi seri (principalmente di natura cardiaca).

#### Compromissione renale

I dati farmacocinetici per questa popolazione di pazienti sono limitati. Prima di avviare il trattamento occorre valutare i rischi potenziali e i possibili benefici della terapia con anagrelide nei pazienti con funzione renale compromessa (vedere paragrafo 4.3).

#### Compromissione epatica

I dati farmacocinetici per questa popolazione di pazienti sono limitati. Tuttavia, il metabolismo epatico rappresenta la principale via di eliminazione per anagrelide, pertanto è prevedibile che la funzione epatica possa influenzare questo processo. Si consiglia pertanto di non trattare con anagrelide pazienti con compromissione epatica moderata o severa. Prima di avviare il trattamento occorre valutare il potenziale rischio e i possibili benefici della terapia con anagrelide nei pazienti con funzione epatica lievemente compromessa (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

#### Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di anagrelide nei bambini non sono state stabilite. L'esperienza sull'uso di anagrelide nei bambini e negli adolescenti è molto limitata; in questo gruppo di pazienti anagrelide deve essere usato con cautela. In assenza di linee guida pediatriche specifiche, i criteri diagnostici dell'OMS per la diagnosi di trombocitemia essenziale negli adulti sono considerati pertinenti per la popolazione pediatrica. Le linee guida diagnostiche per la trombocitemia essenziale devono essere seguite accuratamente e la diagnosi deve essere rivalutata periodicamente in caso di incertezza, cercando di distinguerla dalla trombocitosi ereditaria o secondaria, eventualmente tramite un'analisi genetica e una biopsia del midollo osseo.

Tipicamente la possibilità di una terapia citoriduttrice è considerata nei pazienti pediatrici ad alto rischio.

Il trattamento con anagrelide deve essere iniziato solo quando il paziente mostra segni di progressione della malattia o in caso di trombosi. Una volta iniziata la terapia, i benefici e i rischi del trattamento con anagrelide devono essere monitorati regolarmente e deve essere valutata periodicamente la necessità di proseguire il trattamento in corso.

I livelli piastrinici target vengono stabiliti dal medico curante su base individuale per il singolo paziente.

Nei pazienti pediatrici che non evidenziano una risposta soddisfacente al trattamento dopo circa 3 mesi si deve considerare la possibilità di interrompere il trattamento (vedere paragrafo 4.4).

I dati al momento disponibili sono riportati nei paragrafi 4.4, 4.8, 5.1 e 5.2, ma non può essere fatta alcuna raccomandazione riguardante la posologia.

#### Modo di somministrazione

Per uso orale. Le capsule devono essere deglutite intere. Non frantumare o diluire il contenuto in un liquido.

### 4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità ad anagrelide o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Pazienti con compromissione epatica moderata o severa.

Pazienti con compromissione renale moderata o severa (clearance della creatinina < 50 mL/min).

### 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

#### Compromissione epatica

Prima di avviare il trattamento occorre valutare il potenziale rischio e i possibili benefici della terapia con anagrelide nei pazienti con funzionalità epatica lievemente compromessa. Il trattamento non è raccomandato in pazienti con transaminasi elevate (> 5 volte il limite superiore della norma) (vedere paragrafi 4.2 e 4.3).

#### Compromissione renale

Prima di avviare il trattamento occorre valutare il potenziale rischio e i possibili benefici della terapia con anagrelide nei pazienti con funzionalità renale compromessa (vedere paragrafi 4.2 e 4.3).

#### Rischio trombotico

L'interruzione improvvisa del trattamento deve essere evitata a causa del rischio di un improvviso aumento della conta piastrinica, che potrebbe comportare complicanze trombotiche potenzialmente fatali, come l'infarto cerebrale. I pazienti devono essere istruiti su come riconoscere i primi segni e sintomi indicativi di complicanze trombotiche, come un infarto cerebrale, e sulla necessità di rivolgersi al medico se si verificano sintomi.

#### Interruzione del trattamento

In caso di interruzione della somministrazione o sospensione del trattamento, la reazione nella conta piastrinica è variabile, ma la conta piastrinica inizierà ad aumentare entro 4 giorni dalla interruzione del trattamento con anagrelide e tornerà ai livelli pre-trattamento entro 10 – 14 giorni, con possibile rialzo al di sopra dei valori al basale. Pertanto, le piastrine devono essere monitorate frequentemente (vedere paragrafo 4.2).

#### Monitoraggio

La terapia richiede un'attenta supervisione clinica del paziente, inclusi esami con emocromo completo (emoglobina, conta leucocitaria e piastrinica), valutazione della funzionalità epatica (ALT e AST), della funzionalità renale (creatinina sierica e urea) e degli elettroliti (potassio, magnesio e calcio).

#### Cardiovascolari

Sono stati segnalati eventi avversi cardiovascolari gravi, inclusi casi di torsione di punta, tachicardia ventricolare, cardiomiopatia, cardiomegalia e insufficienza cardiaca congestizia (vedere paragrafo 4.8).

Anagrelide deve essere usata con cautela nei pazienti con fattori di rischio noti per prolungamento dell'intervallo QT, come sindrome congenita del QT lungo, anamnesi positiva per prolungamento acquisito del QTc, assunzione di medicinali che possono prolungare l'intervallo QTc e ipokaliemia.

Occorre usare cautela anche nelle popolazioni che possono avere una concentrazione plasmatica massima ( $C_{max}$ ) più elevata di anagrelide o del suo metabolita attivo, 3-idrossi-anagrelide, ad es. in caso di compromissione epatica o uso di inibitori del CYP1A2 (vedere paragrafo 4.5).

È consigliabile un attento monitoraggio per rilevare un eventuale effetto sull'intervallo QTc.

Per tutti i pazienti si raccomanda un esame cardiovascolare pre-trattamento, comprendente un ECG basale ed ecocardiogramma, prima di iniziare la terapia con anagrelide. Si devono monitorare regolarmente tutti i pazienti nel corso del trattamento (ad es. con ECG o ecocardiogramma), per rilevare eventuali effetti cardiovascolari che potrebbero richiedere ulteriori esami e indagini

cardiovascolari. L'ipokaliemia o l'ipomagnesiemia devono essere corrette prima della somministrazione di anagrelide e monitorate periodicamente durante la terapia.

Anagrelide è un inibitore della fosfodiesterasi III AMPc- dipendente, e per via degli effetti inotropi e cronotropi positivi deve essere utilizzata con cautela nei pazienti di qualsiasi età con cardiopatia accertata o sospetta. Inoltre, eventi avversi cardiovascolari gravi si sono verificati anche in pazienti senza sospetta cardiopatia e con esito di esami cardiovascolari, effettuati precedente al trattamento, nella norma.

Anagrelide deve essere utilizzata solo se i potenziali benefici della terapia superano i possibili rischi.

#### Ipertensione polmonare

Casi di ipertensione polmonare sono stati segnalati in pazienti trattati con anagrelide. I pazienti devono essere valutati per rilevare segni e sintomi di una malattia cardiopolmonare di base prima di iniziare e durante la terapia con anagrelide.

#### Popolazione pediatrica

Si dispone di dati molto limitati sull'utilizzo di anagrelide nella popolazione pediatrica, pertanto deve essere utilizzata con cautela in questo particolare gruppo di pazienti (vedere paragrafi 4.2, 4.8, 5.1 e 5.2).

Come per la popolazione adulta, prima di iniziare il trattamento e a intervalli regolari durante il trattamento devono essere eseguiti un emocromo completo e la valutazione della funzionalità cardiaca, epatica e renale. La malattia può progredire in mielofibrosi o leucemia mieloide acuta (LMA). Sebbene non si conosca il tasso di tale progressione, i bambini hanno un decorso della malattia più lungo e possono quindi avere un maggiore rischio di trasformazione maligna rispetto agli adulti. I bambini devono essere regolarmente monitorati per rilevare una progressione della malattia, secondo la pratica clinica standard, ad esempio tramite esame obiettivo, valutazione dei marcatori di malattia e biopsia del midollo osseo.

Qualsiasi anomalia deve essere valutata sollecitamente e devono essere adottate le misure opportune, che possono comprendere una riduzione della dose, la sospensione o l'interruzione del trattamento.

#### Interazioni cliniche di rilievo

Anagrelide è un inibitore della fosfodiesterasi III AMPc-dipendente (PDE III). L'utilizzo concomitante di anagrelide e altri inibitori PDE III, ad esempio milrinone, amrinone, enoximone, olprinone e cilostazolo non è raccomandato.

L'utilizzo concomitante di anagrelide e acido acetilsalicilico è stato associato a eventi emorragici maggiori (vedere paragrafo 4.5).

#### Eccipienti

Xagrid contiene lattosio. I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, deficit di Lapp lattasi o da malassorbimento di glucosio-galattosio non devono assumere questo medicinale.

### **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione**

Sono stati effettuati limitati studi farmacocinetici e/o farmacodinamici sulle possibili interazioni fra anagrelide e altri medicinali.

#### Effetti di altri principi attivi su anagrelide

- Studi di interazioni *in vivo* negli esseri umani hanno dimostrato che digossina e warfarin non influenzano le proprietà farmacocinetiche di anagrelide.

#### Inibitori del CYP1A2

- Anagrelide è metabolizzata principalmente dal complesso enzimatico CYP1A2. È noto che il CYP1A2 viene inibito da numerosi medicinali, tra cui anche fluvoxamina ed enoxacina, e teoricamente questi farmaci potrebbero avere effetti negativi sulla clearance di anagrelide.

### Induttori del CYP1A2

- Gli induttori del CYP1A2 (come omeprazolo) potrebbero ridurre l'esposizione ad anagrelide (vedere paragrafo 5.2). Le conseguenze sul profilo di sicurezza e di efficacia non sono state stabilite. Pertanto, si raccomanda il monitoraggio clinico e biologico nei pazienti che assumono in concomitanza induttori del CYP1A2. Se necessario, potrebbe essere effettuato un aggiustamento della dose di anagrelide.

### Effetti di anagrelide su altri principi attivi

- Anagrelide dimostra una scarsa attività inibitoria nei riguardi del complesso enzimatico CYP1A2 e ciò potrebbe rappresentare un rischio teorico di interazione con altri medicinali somministrati in concomitanza che condividono il medesimo meccanismo di clearance, p.es. la teofillina.
- Anagrelide è un inibitore della PDE III. È possibile che gli effetti di medicinali con proprietà simili, ad esempio gli inotropi milrinone, enoximone, amrinone, olprinone e cilostazolo, possa venire esacerbato da anagrelide.
- Gli studi *in vivo* sulle interazioni negli esseri umani hanno dimostrato che anagrelide non influenza le proprietà farmacocinetiche di digossina e warfarin.
- Alle dosi consigliate per l'uso nel trattamento della trombocitemia essenziale, anagrelide potrebbe potenziare l'effetto di altri medicinali che inibiscono o modificano la funzione delle piastrine, ad esempio l'acido acetilsalicilico.
- Uno studio clinico sulle interazioni, condotto in soggetti sani, ha evidenziato che la somministrazione concomitante di dosi ripetute di anagrelide 1 mg una volta al giorno e acido acetilsalicilico 75 mg una volta al giorno può potenziare gli effetti di antiaggregazione piastrinica di ciascun principio attivo, rispetto alla somministrazione di acido acetilsalicilico da solo. In alcuni pazienti con TE, trattati in concomitanza con acido acetilsalicilico e anagrelide, si sono verificate emorragie maggiori. Pertanto, prima di avviare il trattamento occorre valutare i potenziali rischi dell'uso concomitante di anagrelide e acido acetilsalicilico, in particolare nei pazienti con profilo di rischio elevato per emorragia.
- Anagrelide potrebbe causare disturbi intestinali in taluni pazienti e compromettere l'assorbimento dei contraccettivi ormonali orali.

### Interazioni alimentari

- L'assunzione di alimenti ritarda l'assorbimento di anagrelide, ma non altera in modo significativo l'esposizione sistemica.
- Gli effetti del cibo sulla biodisponibilità non sono considerati clinicamente rilevanti per l'uso di anagrelide.

### Popolazione pediatrica

Sono stati effettuati studi d'interazione solo negli adulti.

## **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

### Donne in età fertile

Le donne in età fertile devono usare misure contraccettive efficaci durante il trattamento con anagrelide.

### Gravidanza

Non si dispone di dati adeguati relativi all'uso di anagrelide in donne in gravidanza. Gli studi sugli animali hanno mostrato una tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). Il potenziale rischio per gli esseri umani è sconosciuto. Pertanto, Xagrid non è raccomandato durante la gravidanza.

Se anagrelide viene utilizzata durante la gravidanza, o se la paziente rimane incinta mentre usa il medicinale, la si deve informare del potenziale rischio per il feto.

### Allattamento

Non è noto se anagrelide/metaboliti siano escreti nel latte materno. Dati disponibili in animali hanno mostrato l'escrezione di anagrelide/metaboliti nel latte. Il rischio per i neonati/lattanti non può essere escluso. L'allattamento deve essere interrotto durante il trattamento con anagrelide.

### Fertilità

Nell'uomo non sono disponibili dati relativi all'effetto di anagrelide sulla fertilità. Nei maschi di ratto, anagrelide non ha avuto alcun effetto sulla fertilità o sulle prestazioni riproduttive. Nelle femmine di ratto, l'uso di dosi di anagrelide superiori all'intervallo terapeutico ha provocato alterazioni dell'impianto (vedere paragrafo 5.3).

## **4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari**

In fase di sviluppo clinico sono stati riferiti comunemente capogiri. Si consiglia ai pazienti di non guidare veicoli o usare macchinari mentre prendono anagrelide, se avvertono capogiri.

## **4.8 Effetti indesiderati**

### Riepilogo del profilo di sicurezza

Si è esaminata la sicurezza di anagrelide in 4 studi clinici in aperto. In 3 di questi è stata valutata la sicurezza in 942 pazienti che assumevano una dose media di anagrelide pari a circa 2 mg/die.

Nell'ambito di questi studi, 22 pazienti hanno ricevuto anagrelide fino a 4 anni.

Nello studio successivo, è stata valutata la sicurezza su 3.660 pazienti che ricevevano una dose media di circa 2 mg/die di anagrelide. In questo studio, 34 dei pazienti hanno ricevuto anagrelide fino a 5 anni.

Le reazioni avverse associate con anagrelide e riferite con maggiore frequenza sono state cefalea (in circa il 14% dei pazienti), palpitazioni (in circa il 9%), ritenzione di liquidi e nausea (entrambe nel 6% circa dei pazienti) e diarrea (nel 5%). Queste reazioni avverse al farmaco sono prevedibili sulla base della farmacologia di anagrelide (inibizione della PDE III). La titolazione graduale della dose può aiutare a ridurre questi effetti (vedere paragrafo 4.2).

### Elenco tabulato delle reazioni avverse

Nella tabella seguente sono riportate le reazioni avverse derivate da studi clinici, studi di sicurezza post-autorizzativi e segnalazioni spontanee. Nell'ambito della classificazione per sistemi e organi, sono elencate sotto i seguenti titoli: Molto comune ( $\geq 1/10$ ); Comune ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); Non comune ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ); Raro ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ); Molto raro ( $< 1/10.000$ ), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili). All'interno di ciascuna categoria di frequenza, le reazioni avverse sono presentate in ordine decrescente di gravità.

Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA	Frequenza delle reazioni avverse				
	<i>Molto comune</i>	<i>Comune</i>	<i>Non comune</i>	<i>Raro</i>	<i>Non nota</i>
<i>Patologie del sistema emolinfopoietico</i>		Anemia	Pancitopenia Trombocitopenia Emorragia Ecchimosi		
<i>Disturbi del metabolismo e della nutrizione</i>		Ritenzione di liquidi	Edema Calo ponderale	Aumento ponderale	

Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA	Frequenza delle reazioni avverse				
	<i>Molto comune</i>	<i>Comune</i>	<i>Non comune</i>	<i>Raro</i>	<i>Non nota</i>
<i>Patologie del sistema nervoso</i>	Cefalea	Capogiri	Depressione Amnesia Confusione Insonnia Parestesia Ipoestesia Nervosismo Bocca secca	Emicrania Disartria Sonnolenza Coordinazione anormale	Infarto cerebrale*
<i>Patologie dell'occhio</i>				Diplopia Visione anormale	
<i>Patologie dell'orecchio e del labirinto</i>				Tinnito	
<i>Patologie cardiache</i>		Tachicardia Palpitazioni	Tachicardia ventricolare Insufficienza cardiaca congestizia Fibrillazione atriale Tachicardia sopraventricolare Aritmia Ipertensione Sincope	Infarto miocardico Cardiomiopatia Cardiomegalia Versamento pericardico Angina pectoris Ipotensione posturale Vasodilatazione Angina di Prinzmetal	Torsione di punta
<i>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche</i>			Ipertensione polmonare Infezione polmonare Versamento della pleura Dispnea Epistassi	Infiltrati polmonari	Malattia polmonare interstiziale incluse polmonite e alveolite allergica
<i>Patologie gastrointestinali</i>		Diarrea Vomito Dolori addominali Nausea Flatulenza	Emorragia gastrointestinale Pancreatite Anoressia Dispepsia Stipsi Disturbo gastrointestinale	Colite Gastrite Sanguinamento gengivale	
<i>Patologie epatobiliari</i>			Enzimi epatici aumentati		Epatite
<i>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</i>		Eruzioni cutanee	Alopecia Prurito Colorazione anormale della pelle	Cute secca	
<i>Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo</i>			Artralgia Mialgia Dolore lombare		

Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA	Frequenza delle reazioni avverse				
	<i>Molto comune</i>	<i>Comune</i>	<i>Non comune</i>	<i>Raro</i>	<i>Non nota</i>
<i>Patologie renali e urinarie</i>			Impotenza	Insufficienza renale Nicturia	Nefrite tubulo-interstiziale
<i>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</i>		Stanchezza	Dolore toracico Febbre Brividi Malessere Debolezza	Sindrome simil-influenzale Dolore Astenia	
<i>Esami diagnostici</i>				Aumento della creatinina ematica	

\* Infarto cerebrale (vedere paragrafo 4.4 Rischio trombotico)

### Popolazione pediatrica

48 pazienti di età compresa tra 6 e 17 anni (19 bambini e 29 adolescenti), nel contesto di studi clinici o di un registro di patologia, hanno ricevuto anagrelide per un massimo di 6,5 anni, (vedere paragrafo 5.1).

La maggior parte degli eventi avversi osservati rientrava tra quelli elencati nell'RCP. Tuttavia, i dati relativi alla sicurezza sono limitati e non permettono un confronto significativo tra pazienti adulti e pediatrici (vedere paragrafo 4.4).

### Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[Allegato V](#).

## **4.9 Sovradosaggio**

Nella fase post-marketing sono stati segnalati casi di sovradosaggio intenzionale con anagrelide. I sintomi riferiti includono tachicardia sinusale e vomito. I sintomi si risolvevano mediante un trattamento conservativo.

Se somministrata a dosi maggiori di quelle raccomandate, anagrelide ha causato calo della pressione arteriosa, occasionalmente accompagnato da ipotensione. Una singola dose di 5 mg di anagrelide può causare un calo della pressione accompagnato solitamente da capogiri.

Non si è identificato uno specifico antidoto per anagrelide. Nell'eventualità di sovradosaggio è necessaria una rigorosa supervisione clinica del paziente, incluso il monitoraggio della conta piastrinica per la trombocitopenia. Ridurre la dose o sospendere la somministrazione, se del caso, fino al ripristino della conta piastrinica entro l'intervallo di valori normali (vedere paragrafo 4.4).

## **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: altri agenti antineoplastici, codice ATC: L01XX35.

#### Meccanismo d'azione

Non è noto il meccanismo preciso con cui anagrelide porta alla riduzione della conta piastrinica. Negli studi condotti in colture cellulari, anagrelide ha soppresso l'espressione dei fattori di trascrizione quali

GATA-1 e FOG-1, necessari per la megacariocitopoiesi, provocando in definitiva una riduzione della produzione piastrinica.

Gli studi *in vitro* sulla megacariocitopoiesi umana hanno stabilito che le azioni inibitorie di anagrelide sulla piastrinogenesi nell'uomo sono mediate tramite il ritardo della maturazione dei megacariociti, e inoltre tramite la loro riduzione in termini di dimensioni e ploidia. Sono emerse prove di azioni simili *in vivo*, da campioni di biopsie midollari dei pazienti trattati.

Anagrelide è un inibitore della fosfodieresterasi III c-AMP dipendente.

#### Efficacia e sicurezza clinica

La sicurezza e l'efficacia di anagrelide come agente in grado di ridurre la conta piastrinica sono state valutate nell'ambito di quattro studi clinici non controllati e in aperto (studi numero 700-012, 700-014, 700-999 e 13970-301), che hanno incluso oltre 4000 pazienti con neoplasie mieloproliferative (MPN). Nei pazienti con trombocitemia essenziale la risposta completa è stata definita in termini di calo della conta piastrinica a  $\leq 600 \times 10^9/l$  oppure in termini di una riduzione  $\geq 50\%$  rispetto ai valori basali e del mantenimento di detta riduzione per almeno 4 settimane. Negli studi 700-012, 700-014, 700-999 e 13970-301 il tempo alla risposta completa andava da 4 a 12 settimane. Non si è dimostrato in modo convincente un beneficio clinico in termini di eventi tromboemorragici.

#### Effetti su frequenza cardiaca e intervallo QTc

L'effetto dei due livelli di dose di anagrelide (dosi singole da 0,5 mg e 2,5 mg) sulla frequenza cardiaca e sull'intervallo QTc è stato valutato in uno studio crossover in doppio cieco, randomizzato, controllato verso placebo e con farmaco attivo, in uomini e donne adulti sani.

Un aumento dose-dipendente della frequenza cardiaca è stato osservato durante le prime 12 ore, con un aumento massimo registrato all'incirca al momento delle concentrazioni massime. La variazione massima della frequenza cardiaca media si è verificata 2 ore dopo la somministrazione ed è stata pari a +7,8 battiti al minuto (bpm) per la dose da 0,5 mg e a +29,1 bpm per la dose da 2,5 mg.

Un aumento transitorio del QTc medio è stato osservato, per entrambe le dosi, durante i periodi di aumento della frequenza cardiaca e la variazione massima del QTcF (correzione di Fridericia) è stata pari a +5,0 ms, osservata a 2 ore per la dose da 0,5 mg, e a +10,0 ms, osservata a 1 ora per la dose da 2,5 mg.

#### Popolazione pediatrica

In uno studio clinico in aperto, in 8 bambini e 10 adolescenti (compresi pazienti mai sottoposti a trattamento con anagrelide o precedentemente trattati con anagrelide per un massimo di 5 anni prima dello studio), la conta piastrinica mediana si è ridotta a livelli di controllo dopo 12 settimane di trattamento. La dose giornaliera media era tendenzialmente più elevata negli adolescenti.

In uno studio da registro pediatrico, in 14 pazienti pediatriche con trombocitemia essenziale (4 bambini, 10 adolescenti) trattati con anagrelide, la conta piastrinica mediana si è ridotta rispetto alla diagnosi e si è mantenuta così per un periodo fino a 18 mesi. In studi precedenti in aperto, è stata osservata una riduzione della conta piastrinica mediana in 7 bambini e 9 adolescenti, in trattamento per un periodo compreso fra 3 mesi e 6,5 anni.

La dose giornaliera media totale di anagrelide in tutti gli studi condotti in pazienti pediatriche con trombocitemia essenziale è stata altamente variabile; tuttavia, nel complesso i dati suggeriscono che gli adolescenti potrebbero adottare dosi iniziali e di mantenimento simili a quelle degli adulti e che una dose iniziale inferiore (0,5 mg/die) sarebbe più appropriata per i bambini al di sopra di 6 anni (vedere paragrafi 4.2, 4.4, 4.8, 5.2). In tutti i pazienti pediatriche è necessaria un'attenta titolazione della dose giornaliera specifica per il paziente.

## 5.2 Proprietà farmacocinetiche

### Assorbimento

A seguito della somministrazione orale di anagrelide nell'uomo, si ha l'assorbimento di almeno il 70% del medicinale dal tratto gastrointestinale. Nei soggetti a digiuno, i livelli plasmatici di picco insorgono circa 1 ora dopo la somministrazione. I dati farmacocinetici relativi a soggetti sani hanno indicato che l'assunzione alimentare diminuisce la  $C_{max}$  di anagrelide del 14%, ma aumenta l'AUC del 20%. L'assunzione alimentare ha inoltre ridotto del 29% la  $C_{max}$  del metabolita attivo, 3-idrossi-anagrelide, sebbene non avesse effetti sull'AUC.

### Biotrasformazione

Anagrelide viene metabolizzata principalmente dal complesso enzimatico CYP1A2 per formare 3-idrossi anagrelide, che viene ulteriormente metabolizzata tramite il CYP1A2 nel metabolita inattivo, 2-ammino-5, 6-dicloro-3, 4-diidrochinazolina.

L'effetto dell'omeprazolo, un induttore del CYP1A2, sulla farmacocinetica di anagrelide è stato studiato in 20 soggetti adulti sani in seguito a dosi multiple da 40 mg somministrate una volta al giorno. I risultati hanno mostrato che, in presenza di omeprazolo,  $AUC_{(0-\infty)}$ ,  $AUC_{(0-t)}$  e  $C_{max}$  di anagrelide sono state ridotte rispettivamente del 27%, 26% e 36%, e i valori corrispondenti per 3-idrossi anagrelide, un metabolita di anagrelide, sono stati ridotti rispettivamente del 13%, 14% e 18%.

### Eliminazione

L'emivita plasmatica è breve, circa 1,3 ore, e come prevedibile dall'emivita non sussistono prove dell'accumulo di anagrelide nel plasma. Meno dell'1% viene riscontrato nelle urine come anagrelide. Il recupero medio di 2-ammino-5, 6-dicloro-3, 4-diidrochinazolina che si ritrova nelle urine è circa il 18-35% della dose somministrata.

Inoltre, questi risultati non mostrano segni di autoinduzione della clearance di anagrelide.

### Linearità

Si è riscontrata proporzionalità dose-risposta nell'intervallo di dosi fra 0,5 mg e 2 mg.

### Popolazione pediatrica

I dati farmacocinetici su bambini e adolescenti (di età compresa fra 7 e 16 anni) affetti da trombocitemia essenziale esposti a digiuno indicano che i valori relativi a esposizione di anagrelide,  $C_{max}$  e AUC, normalizzati in base alla dose, tendevano a essere superiori nei bambini/adolescenti rispetto agli adulti. Vi era inoltre la tendenza ad una maggiore esposizione dose con dose normalizzata al metabolita attivo.

### Anziani

I dati farmacocinetici su pazienti anziani a digiuno (di età compresa fra 65 e 75 anni) con trombocitemia essenziale, rispetto a pazienti adulti a digiuno (di età compresa fra 22 e 50 anni), indicano che la  $C_{max}$  e l'AUC di anagrelide erano superiori rispettivamente del 36% e 61% nei pazienti anziani, ma che la  $C_{max}$  e l'AUC del metabolita attivo, 3-idrossi anagrelide, erano inferiori rispettivamente del 42% e 37% nei pazienti anziani. È probabile che tali differenze siano state causate da un ridotto metabolismo presistemico dell'anagrelide in 3-idrossi anagrelide nei pazienti anziani.

## 5.3 Dati preclinici di sicurezza

### Tossicità per somministrazioni ripetute

A seguito della somministrazione orale ripetuta di anagrelide nel cane, a dosi di 1 mg/kg/die o superiori sono state osservate emorragia subendocardica e necrosi miocardica focale nei maschi e nelle femmine, con una maggiore suscettibilità negli individui di sesso maschile. La dose senza effetti osservati (NOEL) per i cani maschi (0,3 mg/kg/die) corrisponde a 0,1, 0,1 e 1,6 volte l'AUC nell'uomo, rispettivamente per anagrelide 2 mg/die e per i metaboliti BCH24426 e RL603.

## Tossicità riproduttiva

### Fertilità

Nei maschi di ratto, è stato riscontrato che anagrelide, a dosi orali fino a 240 mg/kg/die (>1000 volte la dose di 2 mg/die, sulla base della superficie corporea), non ha alcun effetto sulla fertilità e sulle prestazioni riproduttive. Nelle femmine di ratto, a una dose di 30 mg/kg/die sono stati osservati aumento delle perdite pre- e post-impianto e riduzione del numero medio di embrioni vivi. La NOEL (10 mg/kg/die) per questo effetto è stata 143, 12 e 11 volte più elevata dell'AUC nell'uomo dopo somministrazione rispettivamente di una dose di anagrelide di 2 mg/die e dei metaboliti BCH24426 e RL603.

### Studi sullo sviluppo embrionofetale

Dosi materne tossiche di anagrelide nel ratto e nel coniglio sono state associate a maggiore riassorbimento embrionale e a innalzata mortalità fetale.

In uno studio sullo sviluppo pre- e post-natale nelle femmine di ratto, anagrelide a dosi orali  $\geq 10$  mg/kg ha prodotto un prolungamento non dannoso della durata della gestazione. Alla NOEL (3 mg/kg/die), le AUC per anagrelide e i metaboliti BCH24426 e RL603 sono state rispettivamente 14, 2 e 2 volte più elevate rispetto alle AUC nei soggetti umani a cui era stata somministrata una dose orale pari a 2 mg/die di anagrelide.

Anagrelide a una dose  $\geq 60$  mg/kg ha aumentato la durata del parto per la madre e la mortalità del feto. Alla NOEL (30 mg/kg/die), le AUC per anagrelide e i metaboliti BCH24426 e RL603 sono state rispettivamente di 425, 31 e 13 volte più elevate rispetto alle AUC nei soggetti umani a cui era stata somministrata una dose orale pari a 2 mg/die di anagrelide.

### Potenziale mutageno e cancerogeno

Gli studi sul potenziale genotossico di anagrelide non hanno identificato effetti mutageni o clastogenici.

In uno studio di carcinogenicità della durata di due anni condotto sul ratto sono stati rilevati reperti non-neoplastici e neoplastici, correlati o attribuiti a un effetto farmacologico eccessivo. Tra questi, l'incidenza di feocromocitoma surrenale è risultata aumentata rispetto ai controlli in tutti gli esemplari di sesso maschile a tutti i livelli di dosaggio ( $\geq 3$  mg/kg/die) e negli esemplari di sesso femminile trattati con una dose  $\geq 10$  mg/kg/die. La dose più bassa nei maschi (3 mg/kg/die) corrisponde a 37 volte l'esposizione (AUC) umana dopo somministrazione di 1 mg due volte al giorno. Gli adenocarcinomi uterini registrati, di origine epigenetica, hanno potuto essere correlati a un'induzione degli enzimi della famiglia CYP1. Questo tipo di tumore è stato rilevato in esemplari di sesso femminile trattati con la dose di 30 mg/kg/die, che corrisponde a 572 volte l'esposizione (AUC) umana dopo somministrazione di 1 mg due volte al giorno.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

#### Contenuto delle capsule

Povidone (E1201)  
Lattosio, anidro  
Lattosio monoidrato  
Cellulosa, microcristallina (E460)  
Crospovidone  
Magnesio stearato

#### Involucro delle capsule

Gelatina  
Diossido di titanio (E171)

Inchiostro di stampa  
Gommalacca  
Soluzione di ammonio forte  
Idrossido di potassio (E525)  
Ossido di ferro nero (E172)

## **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente.

## **6.3 Periodo di validità**

4 anni

## **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

## **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

Flaconi in polietilene ad alta densità (HDPE), con chiusura a prova di bambino ed essiccante, contenenti 100 capsule.

## **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento**

Nessuna istruzione particolare.

## **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

## **8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/04/295/001

## **9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Data della prima autorizzazione: 16 novembre 2004  
Data del rinnovo più recente: 18 luglio 2014

## **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali, <http://www.ema.europa.eu>.

## **ALLEGATO II**

- A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

## **A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI**

Nome e indirizzo del(dei) produttore(i) responsabile(i) del rilascio dei lotti

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

## **B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere allegato I: riassunto delle caratteristiche del prodotto, paragrafo 4.2).

## **C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio è tenuto a informare la Commissione Europea in merito ai propri programmi di immissione in commercio del medicinale autorizzato mediante la presente decisione.

- **Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7 della Direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali.

## **D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

- **Piano di gestione del rischio (RMP)**

Non pertinente.

**ALLEGATO III**  
**ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO**

## **A. ETICHETTATURA**

**INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO****CONFEZIONAMENTO ESTERNO****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Xagrid 0,5 mg capsule rigide  
anagrelide

**2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)**

Una capsula rigida contiene 0,5 mg di anagrelide (come anagrelide cloridrato).

**3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**

Contiene anche lattosio. Vedere il foglio illustrativo per maggiori informazioni.

**4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

100 capsule rigide

**5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Uso orale.  
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

**6 AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

**7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO****8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

**9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**

**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

**12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/04/295/001

**13. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

**15. ISTRUZIONI PER L'USO**

**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Xagrid

**17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE**

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

**18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI**

PC  
SN  
NN

**INFORMAZIONI DA APPORRE SUL SUL CONFEZIONAMENTO PRIMARIO**

**ETICHETTA DEL FLACONE**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Xagrid 0,5 mg capsule rigide  
anagrelide

**2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)**

Una capsula rigida contiene 0,5 mg di anagrelide (come anagrelide cloridrato).

**3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**

Contiene anche lattosio. Vedere il foglio illustrativo per maggiori informazioni.

**4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

100 capsule rigide

**5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Uso orale.  
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

**6 AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

**7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**

**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

**9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**

**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE  
ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Takeda Pharmaceuticals International AG Ireland Branch  
Dublin 2  
Irlanda

**12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/04/295/001

**13. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**

**15. ISTRUZIONI PER L'USO**

**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

**17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE**

**18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI**

## **B. FOGLIO ILLUSTRATIVO**

## Foglio illustrativo: informazioni per il paziente

### Xagrid 0,5 mg capsule rigide anagrelide

**Legga attentamente questo foglio prima di prendere questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.**

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Vedere paragrafo 4.

#### **Contenuto di questo foglio**

1. Cos'è Xagrid e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di prendere Xagrid
3. Come prendere Xagrid
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Xagrid
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

#### **1. Cos'è Xagrid e a cosa serve**

Xagrid contiene il principio attivo anagrelide. Xagrid è un medicinale che interferisce con lo sviluppo delle piastrine. Riduce il numero di piastrine prodotte dal midollo osseo, con il risultato di un calo del numero di piastrine nel sangue a un livello più vicino ai valori normali. Per questo motivo è usato per il trattamento dei pazienti con trombocitemia essenziale.

La trombocitemia essenziale è un disturbo che insorge quando il midollo osseo produce quantità eccessive delle cellule del sangue chiamate piastrine. La presenza di un elevato numero di piastrine nel sangue può causare seri problemi di circolazione e di coagulazione.

#### **2. Cosa deve sapere prima di prendere Xagrid**

##### **Non prenda Xagrid**

- se è allergico all'anagrelide o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6). I possibili segni di reazione allergica sono eruzioni cutanee, prurito, gonfiore del viso o delle labbra e respiro affannoso;
- se lei ha problemi al fegato moderati o gravi;
- se lei ha problemi ai reni moderati o gravi.

##### **Avvertenze e precauzioni**

Si rivolga al medico prima di prendere Xagrid:

- se ha o pensa di avere problemi di cuore;
- se soffre dalla nascita o ha precedenti familiari di prolungamento dell'intervallo QT (osservato nell'ECG, la registrazione dell'attività elettrica del cuore), se sta assumendo altri medicinali che provocano variazioni anomale all'ECG, o se ha bassi livelli di elettroliti, ad es. potassio, magnesio o calcio (vedere paragrafo "Altri medicinali e Xagrid");

- se ha problemi al fegato o ai reni;

In associazione con acido acetilsalicilico (una sostanza presente in molti medicinali usati per alleviare il dolore e abbassare la febbre, così come per prevenire la formazione di coaguli nel sangue, nota anche come aspirina), esiste un rischio aumentato di emorragie maggiori (sanguinamento) (vedere paragrafo “Altri medicinali e Xagrid”).

Durante l’assunzione di Xagrid, deve assumere la dose esatta prescritta dal medico. Non interrompa l’assunzione del medicinale senza prima aver parlato con il medico. Non deve interrompere improvvisamente l’assunzione di questo medicinale senza aver consultato il medico. L’interruzione improvvisa del medicinale può comportare un aumento del rischio di ictus.

Segni e sintomi di ictus possono includere intorpidimento o debolezza improvvisa del viso, del braccio o della gamba, specialmente su un lato del corpo, confusione improvvisa, difficoltà a parlare o difficoltà a capire i discorsi, improvvisa difficoltà a vedere in uno o entrambi gli occhi, problemi improvvisi di deambulazione, vertigini, perdita di equilibrio o mancanza di coordinazione e improvviso forte mal di testa senza causa nota. Si rivolga immediatamente a un medico.

### **Bambini e adolescenti**

Le informazioni riguardo all’uso di Xagrid nei bambini e negli adolescenti sono limitate, pertanto questo medicinale deve essere utilizzato con cautela.

### **Altri medicinali e Xagrid**

Informi il medico o il farmacista se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale.

Informi il medico se sta assumendo uno dei medicinali seguenti:

- Medicinali che possono alterare il ritmo del cuore, come sotalolo, amiodarone;
- Fluvoxamina, per il trattamento della depressione;
- Alcuni tipi di antibiotici, come enoxacina, per il trattamento delle infezioni;
- Teofillina, per il trattamento dell’asma e di difficoltà respiratorie gravi;
- Medicinali per il trattamento di disturbi cardiaci, come milrinone, enoximone, amrinone, olprinone e cilostazolo;
- Acido acetilsalicilico (una sostanza presente in molti medicinali usati per alleviare il dolore e abbassare la febbre, così come per prevenire la formazione di coaguli nel sangue, nota anche come aspirina).
- Altri medicinali per il trattamento di disturbi a carico delle piastrine nel sangue, come clopidogrel;
- Omeprazolo, usato per ridurre la quantità di acido prodotta nello stomaco;
- Contraccettivi orali: se insorge grave diarrea durante l’uso di questo medicinale, l’efficacia dei contraccettivi orali può ridursi e si consiglia l’utilizzo di un ulteriore metodo anticoncezionale (come il preservativo). Legga il foglio illustrativo della pillola contraccettiva che sta prendendo.

L’azione di Xagrid o di questi medicinali potrebbe non essere efficace nel caso vengano assunti insieme.

In caso di dubbi, si rivolga al medico o al farmacista per un consiglio.

### **Gravidanza e allattamento**

Informi il medico se è in corso una gravidanza o sta pianificando una gravidanza. Xagrid non deve essere assunto dalle donne in stato di gravidanza. Le donne a rischio di gravidanza devono usare efficaci mezzi contraccettivi quando assumono Xagrid. Consulti il medico se le occorrono consigli sui metodi di contraccezione.

Informi il medico se sta allattando o se intende allattare il suo bambino. Xagrid non deve essere assunto dalle donne che allattano. Se lei prende Xagrid dovrà smettere di allattare.

### **Guida di veicoli e utilizzo di macchinari**

Alcuni pazienti che assumono Xagrid hanno riferito capogiri. Se lei avverte capogiri, non guidi e non utilizzi macchinari.

### **Xagrid contiene lattosio**

Il lattosio è un componente di questo medicinale. Se il medico le ha diagnosticato una intolleranza ad alcuni zuccheri, lo contatti prima di prendere questo medicinale.

## **3. Come prendere Xagrid**

Prenda questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico. Se ha dubbi consulti il medico o il farmacista.

La quantità di Xagrid da prendere può variare da paziente a paziente, a seconda del disturbo di cui soffre. Il medico prescriverà la dose più adatta per lei.

La dose iniziale consueta di Xagrid è 1 mg. Deve assumere questa dose in una capsula da 0,5 mg due volte al giorno, per almeno una settimana. In seguito, il medico potrebbe aumentare o ridurre il numero di capsule da prendere, per determinare la dose più idonea per lei ovvero quella che consente di trattare con la massima efficacia il suo disturbo.

Le capsule devono essere deglutite intere, con un bicchiere d'acqua. Non frantumi le capsule e non diluisca il contenuto in un liquido. Può prendere le capsule al momento dei pasti, dopo i pasti oppure a stomaco vuoto. Si consiglia di prendere la(e) capsula(e) alla stessa ora ogni giorno.

**Non** prenda un numero superiore o inferiore di capsule di quanto consigliato dal medico. **Non** interrompa l'assunzione del medicinale senza prima aver parlato con il medico. Non deve decidere in autonomia di interrompere l'assunzione del medicinale.

Il medico le chiederà di sottoporsi a regolari prelievi di sangue per controllare l'efficacia del medicinale e il corretto funzionamento del fegato e dei reni.

### **Se prende più Xagrid di quanto deve**

Se prende più Xagrid di quanto deve, oppure se qualcun altro ha preso il suo medicinale, informi immediatamente il medico o il farmacista, mostrandogli la confezione di Xagrid.

### **Se dimentica di prendere Xagrid**

Prenda le capsule non appena si ricorda. Prenda la successiva dose all'ora consueta. Non prenda una dose doppia per compensare la dimenticanza della dose.

## **4. Possibili effetti indesiderati**

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino. Se lei nutre delle preoccupazioni, parli con il medico.

### ***Effetti indesiderati gravi:***

Non comune: insufficienza cardiaca (i segni comprendono affanno, dolore al petto, gonfiore delle gambe a causa dell'accumulo di liquidi), gravi problemi della frequenza o del battito del cuore (tachicardia ventricolare, tachicardia sopraventricolare o fibrillazione atriale), infiammazione del pancreas che provoca forti dolori addominali e alla schiena (pancreatite), vomito con sangue oppure presenza di sangue nelle feci o feci nere, grave riduzione del numero delle cellule del sangue, che può provocare debolezza, ecchimosi, sanguinamento o infezioni (pancitopenia), ipertensione polmonare (i segni comprendono respiro corto, gonfiore alle gambe o alle caviglie e possibile colorazione bluastra delle labbra e della pelle).

Raro: insufficienza renale (quando le urine sono scarse o assenti), attacco cardiaco.

**Se nota uno di questi effetti indesiderati, contatti immediatamente il medico.**

***Effetti indesiderati molto comuni: possono interessare più di 1 persona su 10***

Mal di testa.

***Effetti indesiderati comuni: possono interessare fino a 1 persona su 10***

Capogiri, stanchezza, accelerazione del battito cardiaco, battiti irregolari o forti (palpitazioni), sensazione di malessere (nausea), diarrea, dolori di stomaco, flatulenza, malessere (vomito), riduzione dei globuli rossi nel sangue (anemia), ritenzione di liquidi o eruzioni cutanee.

***Effetti indesiderati non comuni: possono interessare fino a 1 persona su 100***

Sensazione di debolezza o malessere, pressione del sangue alta (ipertensione), battiti cardiaci irregolari, svenimento, brividi o febbre, indigestione, perdita dell'appetito, stitichezza, ecchimosi, sanguinamento, gonfiore (edema), perdita di peso, dolori muscolari, articolazioni doloranti, mal di schiena, riduzione o perdita della sensibilità o sensazioni di intorpidimento, specialmente della pelle, percezione anomala o sensazioni come formicolio, insonnia, depressione, stato confusionale, nervosismo, bocca secca, perdita di memoria, mancanza di respiro, sangue dal naso, grave infezione polmonare con febbre, affanno respiratorio, tosse, catarro; perdita dei capelli, scolorimento o prurito della pelle, impotenza, dolore al petto, calo delle piastrine nel sangue, con conseguente aumento del rischio di sanguinamento o di ecchimosi (trombocitopenia), accumulo di liquidi attorno ai polmoni o aumento degli enzimi del fegato. Il medico potrebbe prescrivere analisi del sangue che potrebbero rivelare un aumento degli enzimi del fegato.

***Effetti indesiderati rari: possono interessare fino a 1 persona su 1.000***

Gengive sanguinanti, aumento di peso, forte dolore al petto (angina pectoris), malattia del muscolo cardiaco (i segni comprendono fatica, dolore al petto e palpitazioni), cuore ingrossato, accumulo di liquidi attorno al cuore, spasmo doloroso dei vasi sanguigni nel cuore (a riposo, solitamente la notte o la mattina presto) (angina di Prinzmetal), perdita di coordinazione, difficoltà a parlare, pelle secca, emicrania, disturbi della vista o visione doppia, ronzio nelle orecchie, capogiri quando ci si alza in piedi (particolarmente se prima si era in posizione seduta o sdraiata), maggiore bisogno di urinare durante la notte, dolore, sintomi simil-influenzali, sonnolenza, dilatazione dei vasi sanguigni, infiammazione dell'intestino crasso (i segni comprendono: diarrea, solitamente con presenza di sangue e muco, mal di stomaco, febbre), infiammazione dello stomaco (i segni comprendono: dolore, nausea, vomito), aree di densità anormale nei polmoni, aumento dei livelli di creatinina nel sangue, che può denotare la presenza di problemi renali.

***Sono stati segnalati i seguenti effetti indesiderati, ma non è nota la frequenza con cui compaiono:***

- battiti cardiaci irregolari, con possibile pericolo per la vita (torsione di punta);
- infiammazione del fegato, con sintomi che comprendono nausea, vomito, prurito, ingiallimento della pelle e degli occhi, alterazione del colore delle feci e delle urine (epatite);
- infiammazione dei polmoni (i segni comprendono febbre, tosse, difficoltà respiratorie, sibilo e possono causare la cicatrizzazione dei polmoni) (alveolite allergica, incluse malattia interstiziale dei polmoni, polmonite);
- infiammazione dei reni (nefrite tubulo-interstiziale);
- Ictus (vedere paragrafo 2).

## **Segnalazione degli effetti indesiderati**

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite **il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V**. Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

## **5. Come conservare Xagrid**

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sulla scatola e sull'etichetta del flacone dopo Scad. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

Se il medico prescrive l'interruzione dell'uso del medicinale, non conservi le capsule rimaste, a meno che non sia il medico a chiederglielo espressamente. Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chiedi al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

## **6. Contenuto della confezione e altre informazioni**

### **Cosa contiene Xagrid**

Il principio attivo è anagrelide. Ogni capsula contiene 0,5 mg di anagrelide (come anagrelide cloridrato).

Gli altri componenti sono:

Contenuto della capsula: povidone (E1201); crospovidone; lattosio, anidro; lattosio monoidrato; cellulosa, microcristallina (E460) e magnesio stearato.

Involucro delle capsule: gelatina e diossido di titanio (E171).

Inchiostro di stampa: gommalacca; soluzione di ammonio forte; idrossido di potassio (E525); ossido di ferro nero (E172).

### **Descrizione dell'aspetto di Xagrid e contenuto della confezione**

Xagrid è fornito sotto forma di capsule rigide di colore bianco opaco. Sono contrassegnate con la dicitura 'S 063'.

Le capsule sono fornite in flaconi contenenti 100 capsule rigide. Il flacone include anche un piccolo contenitore sigillato, che contiene un agente essiccante per mantenere le capsule asciutte. Tenere il contenitore sigillato nel flacone. Non rimuovere né ingerire l'agente essiccante.

### **Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e produttore**

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

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

**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

**Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il.**

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali, <http://www.ema.europa.eu>. Inoltre, sono riportati link ad altri siti web su malattie rare e relativi trattamenti terapeutici.