

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Se pkt. 4.8 for informasjon om bivirkningsrapportering.

1. LEGEMIDLETS NAVN

Xagrid 0,5 mg harde kapsler

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver hard kapsel inneholder 0,5 mg anagrelid (som anagrelidhydroklorid).

Hjelpestoff(er) med kjent effekt

Hver harde kapsel inneholder laktosemonohydrat (53,7 mg) og vannfri laktose (65,8 mg).

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Hard kapsel.

En ugjennomsiktig, hvit, hard kapsel påtrykket S 063.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Xagrid er indisert til reduksjon av forhøyede blodplattetall hos risikopasienter med essensiell trombocytomi (ET) som er intolerante overfor nåværende behandling, eller som ikke har oppnådd reduksjon i blodplattetall til et akseptabelt nivå i løpet av nåværende behandling.

Risikopasient

En risikopasient med essensiell trombocytomi oppfyller ett eller flere av følgende kriterier:

- > 60 år gammel eller
- blodplattetall på $> 1000 \times 10^9/l$ eller
- tidligere trombohemoragiske hendelser.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Behandling med Xagrid skal startes opp av en kliniker med erfaring i behandling av essensiell trombocytomi.

Dosering

Den anbefalte startdosen av anagrelid er 1 mg/dag, fordelt på to doser (0,5 mg/dose).

Startdosen skal opprettholdes i minst én uke. Etter én uke kan dosen titreres, på individuelt grunnlag, for å oppnå laveste effektive dose som er nødvendig for å redusere og/eller opprettholde et blodplatenivå under $600 \times 10^9/l$ og ideelt på nivåer mellom $150 \times 10^9/l$ og $400 \times 10^9/l$. Doseøkningen må ikke overgå mer enn 0,5 mg/dag i en enkelt uke, og anbefalt maksimal enkeltdose må ikke overgå 2,5 mg (se pkt. 4.9). Doser på 10 mg/dag har vært brukt i klinisk utvikling.

Virkingen av anagrelidbehandlingen skal måles regelmessig (se pkt 4.4). Hvis startdosen er > 1 mg/dag må blodplattetelling utføres annenhver dag i den første behandlingsuken, og deretter minst

én gang i uken til man når en stabil vedlikeholdsdose. Et fall i blodplatenivået ses typisk innen 14 til 21 dager etter at behandlingen innledes, og hos de fleste pasienter ses og vedlikeholdes en tilstrekkelig terapeutisk respons ved en dose på 1 til 3 mg/dag (for ytterlige opplysninger om kliniske effekter, se pkt 5.1).

Eldre

De observerte farmakokinetiske forskjellene mellom eldre og unge pasienter med essensiell trombocytomi (se pkt. 5.2), nødvendiggjør ikke bruk av en annen startbehandling eller et annet dosetitreringstrinn for å oppnå en optimal anagrelidbehandling for hver enkelt pasient.

I den kliniske utviklingen var imidlertid ca. 50 % av pasientene som ble behandlet med anagrelid over 60 år gamle, og det var ikke nødvendig med noen aldersspesifikk doseendring hos disse pasientene. Som forventet hadde imidlertid pasientene i denne aldersgruppen dobbel så stor forekomst av alvorlige bivirkninger (hovedsakelig kardiale).

Nedsatt nyrefunksjon

Det foreligger begrensede farmakokinetiske data for denne pasientgruppen. Potensielle risikoer og fordeler med anagrelidbehandling av en pasient med nedsatt nyrefunksjon må vurderes før behandlingen startes (se pkt. 4.3).

Nedsatt leverfunksjon

Det foreligger begrensede farmakokinetiske data for denne pasientgruppen. Hepatisk metabolisme representerer imidlertid hovedveien for clearance av anagrelid, og leverfunksjon kan derfor forventes ha innflytelse på denne prosessen. Det anbefales derfor at pasienter med moderat eller alvorlig nedsatt leverfunksjon ikke behandles med anagrelid. Potensiell risiko og fordeler med anagrelidbehandling hos pasienter med lett nedsatt leverfunksjon må vurderes før behandlingen startes (se pkt. 4.3 og 4.4).

Pediatrik populasjon

Sikkerhet og effekt av anagrelid hos barn har ikke blitt fastslått. Det er svært begrenset erfaring hos barn og ungdom, og anagrelid bør derfor brukes med forsiktighet i denne pasientgruppen. I fravær av spesifikke pediatrike retningslinjer, anses WHOs diagnostiske kriterier for diagnostisering av essensiell trombocytomi hos voksne å være av relevans for den pediatrike populasjonen. Diagnostiske retningslinjer for essensiell trombocytomi skal følges nøye og diagnosen revurderes regelmessig i tilfeller med usikkerhet, og det skal tilstrebes å skille essensiell trombocytomi fra arvede eller sekundær trombocytose, noe som kan omfatte genetisk analyse og beinmargsbiopsi.

Cytoreduktiv terapi vurderes vanligvis hos pediatrike høyrisikopasienter.

Anagrelidbehandling skal kun innledes når pasienten har tegn på sykdomsprogresjon eller har trombose. Dersom behandling innledes, skal nytte og risiko ved behandling med anagrelid overvåkes og behov for fortsatt behandling vurderes regelmessig.

Mål for blodplatenivå settes på individuell basis for hver pasient av behandlende lege.

Seponering av behandlingen bør vurderes hos pediatrike pasienter som ikke har tilfredsstillende behandlingsrespons etter ca. 3 måneder.

For tiden tilgjengelige data er beskrevet i pkt. 4.4, 4.8, 5.1 og 5.2, men ingen doseringsanbefalinger kan gis.

Administrasjonsmåte

Til oral bruk. Kapslene skal svelges hele. Ikke knus eller fortynn innholdet med væske.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor anagrelid eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1. Pasienter med moderat eller alvorlig nedsatt leverfunksjon.

Pasienter med moderat eller alvorlig nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance < 50 ml/min).

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Nedsatt leverfunksjon

Potensiell risiko og fordeler med anagrelidbehandling av en pasient med lett nedsatt leverfunksjon må vurderes før behandlingen påbegynnes. Anagrelid anbefales ikke til pasienter med forhøyede transaminaser (> 5 ganger øvre normalgrense) (se pkt. 4.2 og 4.3).

Nedsatt nyrefunksjon

Potensiell risiko og fordeler med anagrelidbehandling av en pasient med nedsatt nyrefunksjon må vurderes før behandlingen påbegynnes (se pkt. 4.2 og 4.3).

Oppfølging

Behandlingen krever nøye oppfølging av pasienten, og skal omfatte full blodstatus (hemoglobin og hvite blodlegemer og blodplatenivå), leverfunksjons- (ALAT og ASAT) og nyrefunksjons- (serumkreatinin og urea) tester samt overvåking av elektrolytter (kalium, magnesium og kalsium).

Blodplater

Blodplattetallet øker innen 4 dager etter seponering av behandling med anagrelid, og går tilbake til nivåene før behandling innen 10 til 14 dager, muligens til over baselineverdiene. Blodplater bør derfor overvåkes hyppig.

Kardiovaskulært

Alvorlige kardiovaskulære bivirkninger, inkludert tilfeller av torsade de pointes, ventrikkel takykardi, kardiomyopati, kardiomegali og kongestiv hjertesvikt er rapportert (se pkt. 4.8).

Det skal utvises forsiktighet ved bruk av anagrelid hos pasienter med kjente risikofaktorer for forlengelse av QT-tiden, som medfødt lang QT-tid syndrom, kjent anamnese med ervervet QTc-forlengelse, legemidler som kan forlenge QTc-tiden og hypokalemi.

Det skal også utvises forsiktighet hos populasjoner som kan ha høyere maksimal plasmakonsentrasjon (C_{max}) av anagrelid eller den aktive metabolitten, 3-hydroksyanagrelid, f.eks. ved nedsatt leverfunksjon eller bruk sammen med CYP1A2-hemmere (se pkt. 4.5).

Det anbefales tett oppfølging med hensyn til påvirkning av QTc-tiden.

Det anbefales en kardiovaskulær undersøkelse før behandlingsstart, inkludert EKG og ekkokardiografi, hos alle pasienter før oppstart av behandling med anagrelid. Alle pasienter må under behandlingen overvåkes regelmessig (f.eks. EKG eller ekkokardiografi) for tegn på kardiovaskulære effekter som kan kreve videre kardiovaskulære undersøkelser og utredninger. Hypokalemi eller hypomagnesemi må korrigeres før anagrelid gis og skal overvåkes regelmessig under behandling.

Anagrelid er en syklisk AMP fosfodiesterase III-hemmer, og pga. den positive inotrope og kronotrope effekten må anagrelid brukes med forsiktighet hos pasienter i alle aldre med kjent eller mistenkt hjertesykdom. I tillegg har alvorlige kardiovaskulære bivirkninger også forekommet hos pasienter uten mistenkt hjertesykdom, med normale funn ved kardiovaskulære undersøkelser før behandling.

Anagrelid skal kun brukes dersom mulige fordeler ved behandling overgår mulige risikoer.

Pulmonal hypertensjon

Tilfeller av pulmonal hypertensjon er rapportert hos pasienter behandlet med anagrelid. Pasienter bør evalueres for tegn og symptomer på underliggende kardiopulmonal sykdom før oppstart av og under behandling med anagrelid.

Pediatriisk populasjon

Det er svært begrenset mengde data på bruk av anagrelid i den pediatriiske populasjonen, og anagrelid må brukes med forsiktighet til denne pasientgruppen (se pkt. 4.2, 4.8, 5.1 og 5.2).

Som hos den voksne populasjonen skal det tas full blodstatus og vurdering av hjerte-, lever- og nyrefunksjon før behandling og regelmessig under behandling. Det kan oppstå sykdomsprogresjon til myelofibrose eller AML. Selv om forekomsten av slik progresjon ikke er kjent, har barn et lengre sykdomsforløp og kan derfor ha økt risiko for malign transformasjon, sammenlignet med voksne. Barn bør overvåkes regelmessig for sykdomsprogresjon i henhold til standard klinisk praksis, som klinisk undersøkelse, vurdering av relevante sykdomsmarkører og beinmargsbiopsi.

Unormale funn skal utredes umiddelbart og relevante tiltak iverksettes, noe som også kan omfatte dosereduksjon, pause eller seponering.

Klinisk relevante interaksjoner

Anagrelid er en syklisk AMP fosfodiesterase III (PDE III)-hemmer. Samtidig bruk av anagrelid med andre PDE III-hemmere, f.eks. milrinon, amrinon, enoksimon, olprinon og cilostazol anbefales ikke.

Samtidig bruk av anagrelid og acetylsalisylsyre har vært forbundet med store blødningsepisoder (se pkt. 4.5).

Hjelpestoffer

Xagrid inneholder laktose. Pasienter med sjeldne arvelige problemer med galaktoseintoleranse, en spesiell form for hereditær laktasemangel (Lapp lactase deficiency) eller glukose-galaktose malabsorpsjon bør ikke ta dette legemidlet.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Kun begrensede farmakokinetiske og/eller farmakodynamiske studier er utført for å undersøke mulige interaksjoner mellom anagrelid og andre legemidler.

Virknninger av andre virkestoffer på anagrelid

- Interaksjonsstudier *in vivo* hos mennesker har vist at digoksin og warfarin ikke påvirker de farmakokinetiske egenskapene til anagrelid.

CYP1A2-hemmere

- Anagrelid metaboliseres i hovedsak av CYP1A2. Det er kjent at CYP1A2 hemmes av flere legemidler, inkludert fluvoksamin og enoksacin, og slike legemidler kan teoretisk ha en negativ innflytelse på clearance av anagrelid.

CYP1A2-induktorer

- CYP1A2-induktorer (som omeprazol) kan redusere eksponeringen av anagrelid og øke eksponeringen av den aktive hovedmetabolitten. Konsekvensene for sikkerhets- og effektprofilen til anagrelid har ikke blitt fastslått. Det anbefales derfor klinisk og biologisk overvåkning av pasienter som samtidig tar CYP1A2-induktorer. Ved behov kan dosen av anagrelid justeres.

Virknninger av anagrelid på andre virkestoffer

- Anagrelid viser noe begrenset hemmende aktivitet mot CYP1A2 og kan teoretisk gi mulighet for interaksjon med andre legemidler som administreres samtidig, og som deler denne clearance-mekanismen, f.eks. teofyllin.
- Anagrelid er en PDE III-hemmer. Virkningen av legemidler med lignende egenskaper, f.eks. inotropene milrinon, enoksimon, amrinon, olprinon og cilostazol kan forsterkes av anagrelid.
- Interaksjonsstudier *in vivo* hos mennesker har vist at anagrelid ikke påvirker de farmakokinetiske egenskapene til digoksin eller warfarin.
- Ved anbefalte doser til bruk i behandlingen av essensiell trombocytomi, kan anagrelid potensere effekten av andre legemidler som hemmer eller modifierer blodplatefunksjonen f.eks. acetylsalisylsyre.
- En klinisk interaksjonsstudie hos friske pasienter viste at samtidig administrasjon av gjentatt dose anagrelid 1 mg en gang om dagen og acetylsalisylsyre 75 mg en gang om dagen kan øke

effekten av hvert virkestoff på anti-trombocyttaggregasjon sammenlignet med administrasjon av acetylsalisylsyre alene. Hos noen pasienter med essensiell trombocyttemi som ble behandlet samtidig med acetylsalisylsyre og anagrelid, forekom større hemoragi. Derfor bør potensiell risiko ved samtidig bruk av anagrelid og acetylsalisylsyre, spesielt til pasienter med høy risikoprofil for hemoragi, vurderes før behandlingen starter.

- Anagrelid kan forårsake intestinale forstyrrelser hos enkelte pasienter, og forstyrre absorpsjon av orale prevensjonsmidler.

Interaksjoner med mat

- Mat forsinket absorpsjonen av anagrelid, men endrer ikke systemisk eksponering i betydelig grad.
- Effekten av mat på biotilgjengelighet betraktes ikke som klinisk relevant for bruken av anagrelid.

Pediatrisk populasjon

Interaksjonsstudier har kun blitt utført hos voksne.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Kvinner i fertil alder

Kvinner i fertil alder skal benytte tilstrekkelige prevensjonsmetoder mens de blir behandlet med anagrelid.

Graviditet

Det foreligger ikke tilstrekkelige data på bruk av anagrelid hos gravide kvinner. Studier på dyr har vist reproduksjonstoksisitet (se pkt 5.3). Den potensielle risikoen for mennesker er ukjent. Xagrid er derfor ikke anbefalt under graviditet.

Hvis anagrelid brukes under graviditet, eller dersom pasienten blir gravid mens hun tar legemidlet, må hun informeres om potensielle farer for fosteret.

Amming

Det er ukjent om anagrelid/metabolitter blir skilt ut i morsmelk hos mennesker. Tilgjengelige data fra dyr har vist utskillelse av anagrelid/metabolitter i melk. En risiko for nyfødte/spedbarn som ammes kan ikke utelukkes. Amming skal opphøre ved behandling med anagrelid.

Fertilitet

Det foreligger ingen data på anagrelids effekt på fertilitet hos mennesker. Hos hannrotter hadde anagrelid ingen effekt på fertilitet eller reproduksjonsevne. Hos hunnrotter medførte anagrelid, i doser høyere enn terapeutisk område, avbrutt implantasjon (se pkt. 5.3).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

I klinisk utvikling ble svimmelhet rapportert som vanlig. Dersom pasienter opplever svimmelhet frarådes de å kjøre bil eller bruke maskiner mens de tar anagrelid.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

Sikkerheten til anagrelid har vært undersøkt i 4 åpne kliniske studier. I 3 av studiene ble 942 pasienter, som fikk anagrelid i en gjennomsnittsdose på ca. 2 mg/dag, vurdert med hensyn på sikkerhet. I disse studiene fikk 22 pasienter anagrelid i inntil 4 år.

I en senere studie ble 3660 pasienter som fikk anagrelid i en gjennomsnittsdose på ca. 2 mg/dag vurdert med hensyn på sikkerhet. I denne studien fikk 34 pasienter anagrelid i inntil 5 år.

De vanligst rapporterte bivirkningene forbundet med anagrelid var hodepine som forekom hos ca. 14 %, hjertebank som forekom hos ca 9 %, væskeretensjon og kvalme som begge forekom hos ca. 6 %, og diaré som forekom hos 5 %. Disse legemiddelbivirkningene er forventet, basert på farmakologien til anagrelid (hemming av PDE III). Gradvis dosetitrering kan bidra til å redusere disse bivirkningene (se pkt. 4.2).

Liste over bivirkninger i tabellformat

Bivirkninger fra kliniske studier, sikkerhetsstudier etter markedsføring og spontanrapportering er presentert i tabellen nedenfor. De er listet opp innenfor organklassesystemene under følgende overskrifter: Svært vanlige ($\geq 1/10$), Vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), Mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), Sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$), Svært sjeldne ($< 1/10\ 000$), Ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data). Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkninger presentert etter synkende alvorlighetsgrad.

MedDRA-organklassesystem	Bivirkningsfrekvens				
	Svært vanlige	Vanlige	Mindre vanlige	Sjeldne	Ikke kjent
<i>Sykdommer i blod og lymfatiske organer</i>		Anemi	Pancytopeni Trombocytopeni Hemoragi Ekkymose		
<i>Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer</i>		Væskeretensjon	Ødem Vekttap	Vektøkning	
<i>Nevrologiske sykdommer</i>	Hodepine	Svimmelhet	Depresjon Amnesi Forvirring Insomnia Parestesi Hypoestesi Nervøsitet Tørr munn	Migrene Dysartri Somnolens Unormal koordinasjon	
<i>Øyesykdommer</i>				Diplopi Unormalt syn	
<i>Sykdommer i øre og labyrint</i>				Tinnitus	
<i>Hjertesykdommer</i>		Takykardi Hjertebank	Ventrikulær takykardi Kongestiv hjertesvikt Atrieflimmer Supraventrikulær takykardi Arytmi Hypertensjon Synkope	Myokardinfarkt Kardiomyopati Kardiomegali Perikardial effusjon Angina pectoris Postural hypotensjon Vasodilatasjon	Torsade de pointes
<i>Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum</i>			Pulmonal hypertensjon Pneumoni Pleuraeffusjon Dyspné Epistakse	Pulmonale infiltrater	Interstitiell lunge-sykdom, inkludert pneumonitt og allergisk alveolitt

MedDRA- organklassesystem	Bivirkningsfrekvens				
	<i>Svært vanlige</i>	<i>Vanlige</i>	<i>Mindre vanlige</i>	<i>Sjeldne</i>	<i>Ikke kjent</i>
<i>Gastrointestinale sykdommer</i>		Diaré Oppkast Abdominale smerter Kvalme Flatulens	Gastrointestinal hemoragi Pankreatitt Anoreksi Dyspepsi Forstoppelse Gastrointestinal sykdom	Kolitt Gastritt Gingival blødning	
<i>Sykdommer i lever og galleveier</i>			Forhøyde leverenzymmer		Hepatitt
<i>Hud- og underhudssykdomme r</i>		Utslett	Alopesi Pruritus Misfarging av huden	Tørr hud	
<i>Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett</i>			Artralgi Myalgi Ryggsmerter		
<i>Sykdommer i nyre og urinveier</i>			Impotens	Nyresvikt Nokturi	Tubulo- interstitiell nefritt
<i>Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstede t</i>		Fatigue	Brystsmerte Fever Kuldegysninger Utilpasshet Svakhet	Influenzaliggen de syndrom Smerter Asteni	
<i>Undersøkelser</i>				Økt blodkreatinin	

Pediatrik populasjon

48 pasienter i alderen 6–17 år (19 barn og 29 ungdommer) har fått anagrelid i inntil 6,5 år i kliniske studier eller som del av en sykdomsobservasjonsstudie (se pkt. 5.1).

De fleste observerte bivirkninger var blant de som er listet opp i preparatomtalen. Sikkerhetsdata er imidlertid begrensede og tillater ikke en relevant sammenligning mellom voksne og pediatriske pasienter (se pkt. 4.4).

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](#).

4.9 Overdosering

Etter markedsføring er det rapportert tilfeller av tilsiktet overdosering med anagrelid. Rapporterte symptomer omfatter sinustakykardi og oppkast. Symptomene forsvant med konservativ behandling.

Ved inntak av høyere doser enn anbefalt har anagrelid vist seg å senke blodtrykket og har i enkelte tilfeller gitt hypotensjon. En enkelt 5 mg dose med anagrelid kan føre til et fall i blodtrykket, vanligvis fulgt av svimmelhet.

Det er ikke identifisert noen spesifikk motgift til anagrelid. I tilfelle overdosering kreves nøye klinisk overvåking av pasienten. Dette omfatter overvåking av blodplatenivået for trombocytopeni. Dosen må reduseres eller seponeres etter behov, til blodplatenivået går tilbake til normalt nivå.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Andre antineoplastiske midler, ATC-kode: L01X X35

Virkningsmekanisme

Den eksakte mekanismen for anagrelids blodplatereduserende virkning er ukjent. I cellekulturstudier hemmet anagrelid ekspresjonen av transkripsjonsfaktorer, inkludert GATA-1 og FOG-1, som er nødvendige for megakaryocytopoese, som igjen medfører redusert blodplateproduksjon.

In vitro studier av human megakaryocytopoese fastslo at anagrelids hemmende virkning på blodplatedannelse hos mennesker skjer via retardasjon av modning av megakaryocytter, og reduserer størrelsen og ploidy til disse. Tegn på lignende virkning *in vivo* ble observert i beinmargsbiopsier fra behandlede pasienter.

Anagrelid er en syklisk AMP fosfodiesterase III-hemmer.

Klinisk effekt og sikkerhet

Sikkerhet og effekt av anagrelid som blodplatereduserende middel har vært evaluert i fire åpne, ikke-kontrollerte kliniske undersøkelser (studienumre 700-012, 700-014, 700-999 og 13970-301) som inkluderte over 4000 pasienter med myeloproliferative neoplasmer (MPN). Hos pasienter med essensiell trombocytomi ble fullstendig respons definert som reduksjon av blodplattetall til $\leq 600 \times 10^9/l$ eller en $\geq 50\%$ reduksjon fra baseline og vedlikehold av reduksjonen i minst 4 uker. I studiene 700-012, 700-014, 700-999 og studie 13970-301 varierte tiden til fullstendig respons fra 4 til 12 uker. Klinisk nytte med henblikk på forekomst av trombohemoragiske hendelser er ikke overbevisende demonstrert.

Påvirkning av puls og QTc-tid

Påvirkningen av to dosenivåer av anagrelid (0,5 mg og 2,5 mg enkeltdoser) på puls og QTc-tid ble evaluert i en dobbeltblindet, randomisert, krysset studie med placebo og aktiv kontroll hos friske voksne menn og kvinner.

En doserelatert pulsøkning ble observert de første 12 timene, med maksimal økning rundt tiden for maksimal konsentrasjon. Maksimal endring i gjennomsnittspuls oppsto 2 timer etter administrering og var +7,8 slag i minuttet for 0,5 mg og +29,1 slag i minuttet for 2,5 mg.

En forbigående økning i gjennomsnittlig QTc-tid ble observert for begge doser i perioder med økende puls, og maksimal endring i gjennomsnittlig QTcF-tid (Fridericia-korreksjon) var +5,0 msek etter 2 timer for 0,5 mg og +10,0 msek etter 1 timer for 2,5 mg.

Pediatrik populasjon

I en åpen klinisk studie med 8 barn og 10 ungdommer (inkludert pasienter som ikke hadde fått anagrelidbehandling tidligere og pasienter som hadde fått anagrelid i inntil 5 år før studien), falt median blodplattetall til kontrollerte nivåer etter 12 ukers behandling. Gjennomsnittlig døgndose var ofte høyere hos ungdom.

I en pediatrik observasjonsstudie ble median blodplattetall redusert fra diagnosetidspunkt og opprettholdt i inntil 18 måneder hos 14 pediatriske pasienter med essensiell trombocytomi (4 barn, 10 ungdommer) ved anagrelidbehandling. I tidligere åpne studier ble fall i blodplattetall observert hos 7 barn og 9 ungdommer behandlet fra 3 måneder til 6,5 år.

Gjennomsnittlig døgndose av anagrelid varierte mye mellom studiene hos pediatriske pasienter med essensiell trombocytomi, men samlet indikerer dataene at ungdom kan bruke tilsvarende start- og vedlikeholdsdoser som voksne, og at en lavere startdose på 0,5 mg/døgn vil passe bedre for barn over

6 år (se pkt. 4.2, 4.4, 4.8, 5.2). Hos alle pediatrike pasienter kreves nøyaktig titrering til en pasientspesifikk døgndose.

Dette legemidlet er blitt godkjent på særskilt grunnlag.

Det innebærer at det ikke har vært mulig å få fullstendig dokumentasjon for legemidlet på grunn av lav sykdomsinsidens.

Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) vil årlig evaluere all ny tilgjengelig informasjon om legemidlet og denne preparatomtalen vil bli oppdatert etter behov.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Etter oral administrasjon av anagrelid hos mennesker absorberes minst 70 % fra mage- og tarmkanalen. Hos pasienter som fastet oppstod maksimale plasmanivåer ca. 1 time etter administrasjon. Farmakokinetiske data fra friske forsøkspersoner viste at mat reduserte C_{max} for anagrelid med 14 %, men økte AUC med 20 %. Mat reduserte også C_{max} for den aktive metabolitten, 3-hydroksyanagrelid, med 29 %, men hadde ikke noen effekt på AUC.

Biotransformasjon

Anagrelid metaboliseres primært av CYP1A2 med dannelse av 3-hydroksyanagrelid, som metaboliseres videre via CYP1A2 til den inaktive metabolitten 2-amino-5, 6-diklor-3, 4-dihydrokinazolin.

Eliminasjon

Plasmahalveringstid er kort, ca. 1,3 time, og som forventet av halveringstiden er det ikke tegn på anagrelidakkumulering i plasma. Mindre enn 1 % gjenfinnes i urinen som anagrelid. Gjennomsnittlig gjenfinning av 2-amino-5, 6-diklor-3, 4-dihydrokinazolin i urin er ca. 18–35 % av administrert dose. Disse resultatene viser dessuten ingen tegn på autoinduksjon for clearance av anagrelid.

Linearitet

Doseproporsjonalitet er vist i doseområdet 0,5 mg til 2 mg.

Pediatrik populasjon

Farmakokinetiske data fra eksponerte fastende barn og ungdommer (i alderen 7-16 år) med essensiell trombocytomi indikerte at eksponering, C_{max} - og AUC-verdier for anagrelid var ofte høyere hos barn/ungdom sammenlignet med voksne. Disse verdiene var justert i forhold til dosering. Det var også påvist en tendens til høyere dosejustert eksponering for den aktive metabolitten.

Eldre

Farmakokinetiske data fra fastende eldre med essensiell trombocytomi (i alderen 65-75 år) sammenlignet med fastende voksne pasienter (i alderen 22-50 år) angir at C_{max} - og AUC-verdiene for anagrelid var henholdsvis 36 % og 61 % høyere hos eldre, men at C_{max} - og AUC-verdiene for den aktive metabolitten, 3-hydroksyanagrelid, var henholdsvis 42 % og 37 % lavere hos eldre. Disse forskjellene ble sannsynligvis forårsaket av lavere presystemisk metabolisme av anagrelid til 3-hydroksyanagrelid hos eldre.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Toksisitet ved gjentatt dosering

Etter gjentatt oral administrasjon av anagrelid hos hunder, ble subendokardial hemoragi og fokal myokardial nekrose observert ved 1 mg/kg/dag eller høyere hos hanner og hunner, og hanner var mest utsatt. Høyeste nivå uten observerte effekter (NOEL, no observed effect level) for hannhunder (0,3 mg/kg/dag) tilsvarer 0,1, 0,1 og 1,6 ganger AUC hos mennesker for henholdsvis anagrelid 2 mg/dag og metabolittene BCH24426 og RL603.

Reproduksjonstoksisitet

Fertilitet

Hos hannrotter ble det vist at anagrelid i orale doser opp til 240 mg/kg/dag (>1000 ganger en dose på 2 mg/dag basert på kroppsoverflate) ikke hadde noen effekt på fertilitet og reproduksjonsevne. Hos hunnrotter ble det observert økt pre- og post-implantasjonstap og redusert gjennomsnittlig antall levende embryo ved 30 mg/kg/dag. NOEL (10 mg/kg/dag) for denne effekten var 143, 12 og 11 ganger høyere enn AUC hos mennesker gitt henholdsvis anagrelid 2 mg/dag og metabolittene BCH24426 og RL603.

Studier av embryoføtal utvikling

Toksiske doser av anagrelid hos moryr (rotter og kaniner) ble assosiert med økt embryoresorpsjon og føtal mortalitet.

I en studie av pre- og postnatal utvikling hos hunnrotter medførte anagrelid i orale doser ≥ 10 mg/kg en økning i drektighetens varighet uten negative følger. Ved NOEL-dosen (3 mg/kg/dag) var AUC for anagrelid og metabolittene BCH24426 og RL603 henholdsvis 14, 2 og 2 ganger høyere enn AUC hos mennesker gitt en oral dose av anagrelid på 2 mg/dag.

Anagrelid ved ≥ 60 mg/kg forlenget fødselsvarigheten og økte mortaliteten hos både moryr og foster. Ved NOEL-dosen (30 mg/kg/dag) var AUC for anagrelid og metabolittene BCH24426 og RL603 henholdsvis 425, 31 og 13 ganger høyere enn AUC hos mennesker gitt en oral dose av anagrelid på 2 mg/dag.

Mutagent og karsinogent potensiale

Studier av det genotoksiske potensialet til anagrelid identifiserte ikke noen mutagene eller karsinogene effekter.

I en to-årig karsinogenisitetstudie i rotter ble det observert ikke-neoplastiske og neoplastiske funn som var forbundet eller tilskrevet en overdreven farmakologisk effekt. Blant disse økte forekomsten av adrenale feokromocytomer hos hannrotter ved alle dosenivåer (≥ 3 mg/kg/dag) og hos hunnrotter som fikk 10 mg/kg/dag eller mer, sammenlignet med kontrollen. Den laveste dosen hos hannrotter (3 mg/kg/dag) tilsvarer 37 ganger human AUC-eksponering etter en dose på 1 mg to ganger daglig. Livmor adenokarsinomer med epigenetisk opprinnelse kan være forbundet med en enzyminduksjon av CYP1-familien. Disse ble observert hos hunnrotter som fikk 30 mg/kg/dag, tilsvarende 572 ganger human AUC-eksponering, etter en dose på 1 mg to ganger daglig.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Kapselinnhold

Povidon (E1201)

Laktose, vannfri

Laktosemonohydrat

Cellulose, mikrokrySTALLINSK (E460)

Krysspovidon

Magnesiumstearat

Kapselskall

Gelatin

Titandioksid (E171)

Trykksverte

Skjellakk

Sterk ammoniakopløsning

Kaliumhydroksid (E525)
Svart jernoksid (E172)

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

4 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Bokser av polyetylen med høy tetthet (HDPE) med barnesikret lukkeanordning og tørkemiddel som inneholder 100 kapsler.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ingen spesielle forholdsregler.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER

EU/1/04/295/001

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 16. november 2004

Dato for siste fornyelse: 16. november 2014

10. OPPDATERINGSDATO

06/2017

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.

VEDLEGG II

- A. TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL
MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**
- E. SPESIFIKK FORPLIKTELSE TIL Å FULLFØRE TILTAK
ETTER AUTORISASJON FOR
MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN GITT PÅ SÆRSKILT
GRUNNLAG**

A. TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirker(e) ansvarlig for batch release

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

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt begrenset forskrivning (se Vedlegg I, Preparatomtale, pkt. 4.2).

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Innehaveren av denne markedsføringstillatelsen må informere EU-kommisjonen om markedsføringsplanene for legemidlet som er godkjent i henhold til dette vedtaket.

- **Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR)**

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency).

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

- **Risikohåndteringsplan (RMP)**

Ikke relevant.

E. SPESIFIKK FORPLIKTELSE TIL Å FULLFØRE TILTAK ETTER AUTORISASJON FOR MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN GITT PÅ SÆRSKILT GRUNNLAG

Ettersom dette er en godkjenning gitt på særskilt grunnlag som følger Artikkel 14(8) av forordning (EF) 726/2004, skal innehaver av markedsføringstillatelsen utføre følgende tiltak innen de angitte tidsrammer.

Kliniske aspekter:

Beskrivelse

1. Shire vil fremskaffe en årlig oppdatering av alle publiserte data vedrørende effektiviteten og sikkerheten av anagrelid hos ET-pasienter, som del av den årlige revurderingen.

Forfallsdato

Årlig, som del av den årlige revurderingen

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE OG DEN INDRE EMBALLASJE

YTRE ESKE OG BOKSENS ETIKETT

1. LEGEMIDLETS NAVN

Xagrid 0,5 mg harde kapsler
anagrelid

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

En hard kapsel inneholder 0,5 mg anagrelid (som anagrelidhydroklorid).

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder også laktose. Se pakningsvedlegget for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

100 harde kapsler

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Oral bruk.
Les pakningsvedlegget før bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

Utløpsdato

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Shire Pharmaceutical Contracts Ltd
Basingstoke
RG24 8EP
Storbritannia

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/04/295/001

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

Reseptpliktig legemiddel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Xagrid (kun på ytre eske)

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC:
SN:
NN:

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til pasienten

Xagrid® 0,5 mg harde kapsler anagrelid

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Du kan bidra ved å melde enhver mistenkt bivirkning. Se avsnitt 4 for informasjon om hvordan du melder bivirkninger.

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Hvis du har ytterligere spørsmål, kontakt lege eller apotek.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Xagrid er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Xagrid
3. Hvordan du bruker Xagrid
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Xagrid
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Xagrid er og hva det brukes mot

Xagrid inneholder virkestoffet anagrelid. Xagrid er en medisin som virker inn på utviklingen av blodplater. Den reduserer antall blodplater som produseres av beinmargen, noe som gjør at antall blodplater i blodet reduseres til et mer normalt nivå. Medisinen brukes derfor til å behandle pasienter med essensiell trombocytomi.

Essensiell trombocytomi er en tilstand som oppstår når beinmargen produserer for mye av blodlegemene som kalles blodplater. Et høyt antall blodplater i blodet kan gi alvorlige problemer med blodsirkulasjonen og gjøre at blodet leverer seg.

2. Hva du må vite før du bruker Xagrid

Bruk ikke Xagrid

- dersom du er allergisk overfor anagrelid eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6). En allergisk reaksjon kan vise seg som utslett, kløe, opphovnet ansikt eller lepper, eller kortpustethet.
- dersom du har moderate eller alvorlige leverproblemer.
- dersom du har moderate eller alvorlige nyreproblemer.

Advarsler og forsiktighetsregler

Rådfør deg med lege før du bruker Xagrid:

- dersom du har eller tror du har hjerteproblemer.

- dersom du er født med eller har familiebakgrunn med forlenget QT-tid (ses på EKG, elektronisk hjertere registrering), eller dersom du bruker andre legemidler som kan medføre unormale EKG-forandring eller dersom du har lavt nivå av elektrolytter, f.eks. kalium, magnesium eller kalsium (se avsnittet “Andre legemidler og Xagrid”).
- dersom du har problemer med lever eller nyrer.

I kombinasjon med acetylsalisylsyre (et virkestoff som finnes i mange legemidler, som brukes til å lindre smerter og dempe feber, samt til å forebygge blodpropp, også kjent som aspirin) er det økt fare for store blødninger (se avsnittet “Andre legemidler og Xagrid”).

Barn og ungdom

Det er begrenset informasjon på bruk av Xagrid hos barn og ungdom, og dette legemidlet bør derfor brukes med forsiktighet.

Andre legemidler og Xagrid

Rådfør deg med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler.

Fortell legen din hvis du tar noen av følgende medisiner:

- Legemidler som kan påvirke hjerterytmen.
- Fluvoksamin (mot depresjon), f.eks. sotalol, amiodaron.
- Visse antibiotikatyper, som enoksacin, mot infeksjoner).
- Teofyllin (mot alvorlig astma og andre pustevansker).
- Medisiner mot hjertelidelser som milrinon, enoksimon, amrinon, olprinon and cilostazol.
- Acetylsalisylsyre (et virkestoff som finnes i mange legemidler, som brukes til å lindre smerter og dempe feber, samt til å forebygge blodpropp, også kjent som aspirin).
- Andre medisiner som påvirker tilstanden til blodplatene, f.eks. klopido-rel.
- Omeprazol, som brukes til å redusere mengden magesyre som produseres.
- P-piller: Dersom du får kraftig diaré mens du tar dette legemidlet, kan det redusere effekten av p-pillene, og bruk av tilleggsprevensjon anbefales (f.eks. kondom). Se instruksene i pakningsvedlegget til p-pillene du bruker.

Xagrid eller disse legemidlene virker kanskje ikke som de skal hvis de tas sammen.

Be lege eller apotek om råd hvis du er usikker.

Graviditet og amming

Rådfør deg med lege dersom du er gravid eller planlegger å bli gravid. Xagrid bør ikke tas av gravide kvinner. Kvinner som kan bli gravide må sørge for at de bruker et sikkert prevensjonsmiddel når de tar Xagrid. Snakk med legen din dersom du trenger råd om prevensjon.

Si i fra til legen din dersom du ammer, eller planlegger å amme, barnet ditt. Xagrid bør ikke tas mens du ammer. Du må slutte å amme dersom du tar Xagrid.

Kjøring og bruk av maskiner

Pasienter som tar Xagrid har rapportert om svimmelhet. Unngå å kjøre bil eller bruke maskiner dersom du føler deg svimmel.

Xagrid inneholder laktose

Laktose er en ingrediens i dette legemidlet. Dersom du har blitt fortalt at du har en intoleranse overfor noen sukkertyper, bør du kontakte legen din før du tar dette legemidlet.

3. Hvordan du bruker Xagrid

Bruk alltid Xagrid nøyaktig slik legen din har fortalt deg. Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker.

Doseringen (mengden) av Xagrid kan være forskjellig fra person til person og avhenger av sykdomstilstanden. Legen vil foreskrive den dosen som er best for deg.

Vanlig startdose med Xagrid er 1 mg. Du tar denne dosen som én kapsel på 0,5 mg to ganger daglig i minst én uke. Legen vil deretter enten øke eller redusere antall kapsler som du tar, for å finne den dosen som passer best for deg og som behandler tilstanden din mest effektivt.

Kapslene skal svelges hele med et glass vann. Ikke knus kapslene eller fortyynn innholdet med væske. Du kan ta kapslene sammen med mat, etter et måltid eller på tom mage. Det er best å ta kapslene til samme tid hver dag.

Ta ikke flere kapsler enn legen har anbefalt.

Legen vil be deg om å ta regelmessige blodprøver for å sjekke at medisinen virker effektivt og at lever og nyre fungerer godt.

Dersom du tar for mye av Xagrid

Dersom du tar mer Xagrid enn du skal, eller dersom en annen person har tatt medisinen, skal du umiddelbart si i fra til lege eller apotek. Vis frem pakningen med Xagrid.

Dersom du har glemt å ta Xagrid

Ta kapslene så snart du husker det. Ta neste dose til vanlig tid. Du må ikke ta en dobbelt dose som erstatning for en glemt dose.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan Xagrid forårsake bivirkninger, men ikke alle får det. Snakk med legen din dersom du er bekymret.

Alvorlige bivirkninger:

Mindre vanlige: Hjertesvikt (tegn omfatter åndenød, brystmerter, hevelse i bena på grunn av væskeansamling), alvorlige problemer med puls eller hjerterytme (ventrikulær takykardi, supraventrikulær takykardi eller atrieflimmer), betennelse i bukspyttkjertelen som medfører kraftige mage- og ryggmerter (pankreatitt), oppkast med blod eller blodig eller sort avføring, kraftig reduksjon i antall blodceller som kan medføre svakhet, blåmerker, blødninger eller infeksjoner (pancytopeni), pulmonal hypertensjon (tegn omfatter åndenød, hevelse i ben eller ankler samt at lepper og hud kan bli blåaktige).

Sjeldne: Nyresvikt (med liten eller ingen vannlating), hjerteinfarkt.

Kontakt lege umiddelbart dersom du opplever noen av disse bivirkningene.

Svært vanlige bivirkninger: kan ramme flere enn 1 av 10 personer

Hodepine.

Vanlige bivirkninger: kan ramme inntil 1 av 10 personer

Svimmelhet, tretthet, hurtige hjerteslag, uregelmessige eller kraftige hjerteslag (hjertebank), kvalme, diaré, magesmerter, luft i magen, oppkast, reduksjon i røde blodlegemer (anemi), væskeansamling eller utslett.

Mindre vanlige bivirkninger: kan ramme inntil 1 av 100 personer

En følelse av svakhet eller du føler deg dårlig, høyt blodtrykk, uregelmessige hjerteslag, besvimelse, kuldegysninger eller feber, fordøyelsesbesvær, tap av appetitt, forstoppelse, blåmerker, blødninger, hevelser (ødem), vekttap, muskelsmerter, leddsmerter, ryggsmerte, redusert eller tap av følelse eller nummenhet, spesielt i huden, unormal følelse eller kribling i huden, søvnløshet, depresjon, forvirring, nervøsitet, tørr munn, hukommelsestap, andpustenhet, neseblødning, alvorlig lungeinfeksjon med feber, åndenød, hoste og slim, hårfall, hudkløe eller misfarging av huden, impotens, brystmerter, redusert antall blodplater, som øker faren for blødninger eller blåmerker (trombocytopeni), væskeansamling rundt lungene eller økte leverenzymmer. Legen kan ta en blodprøve som kan vise en økning i leverenzymene.

Sjeldne bivirkninger: kan ramme inntil 1 av 1000 personer

Blødende tannkjøtt, vektøkning, sterke brystmerter (angina pectoris), sykdom i hjertemuskelen (tegn omfatter tretthet, brystmerter og hjertebank), forstørret hjerte, væskeansamling rundt hjertet, tap av koordinasjon, vansker med å snakke, tørr hud, migrene, synsforstyrrelser eller dobbeltsyn, ringing i ørene, svimmelhet når du reiser deg opp (spesielt når du reiser deg opp fra sittende eller liggende stilling), økt trang til å late vannet om natten, smerte, influensalignende symptomer, søvnløshet, utvidelse av blodårer, betennelse i tykktarmen (tegn omfatter: diaré, vanligvis med blod og slim, magesmerter, feber), betennelse i magen (tegn omfatter: smerter, kvalme, oppkast), område med unormal tetthet i lungene, økt kreatininnivå i blodprøver, som kan være et tegn på nyreproblemer.

Følgende bivirkninger er rapportert, men det er ikke kjent hvor ofte de forekommer:

- Mulig livstruende, uregelmessige hjerteslag (torsade de pointes);
- Betennelse i leveren, symptomer omfatter kvalme, oppkast, kløe, gulhet i huden og øynene, misfarging av avføring og urin (hepatitt);
- Lungebetennelse (tegn omfatter feber, hoste, pustevansker, pipende pust; som medfører arrdannelse i lungene) (allergisk alveolitt, inkludert interstitiell lungesykdom, pneumonitt);
- Betennelse i nyrene (tubulointerstitiell nefritt).

Melding av bivirkninger

Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via [det nasjonale meldesystemet](#) som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Xagrid

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på esken og boksen etter Utløpsdato. Utløpsdatoen henviser til den siste dagen i den måneden.

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

Hvis legen din avbryter behandlingen med legemidlet, bør du ikke oppbevare ubrukte kapsler med mindre legen din ber deg gjøre det. Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Xagrid

Virkestoffet er anagrelid. Hver kapsel inneholder 0,5 mg anagrelid (som anagrelidhydroklorid).

Andre innholdsstoffer er:

Kapselinnhold: povidon (E1201); krysspovidon; laktose, vannfri; laktosemonohydrat; cellulose, mikrokrySTALLinsk (E460) og magnesiumstearat.

Kapselskallet: gelatin og titandioksid (E171).

Fargestoff for trykking: sjellakk; sterk ammoniumoppløsning; kaliumhydroksid (E525); svart jernoksid (E172).

Hvordan Xagrid ser ut og innholdet i pakningen

Xagrid leveres som ugjennomsiktige, hvite og harde kapsler. De er merket med 'S 063'.

Kapslene leveres i bokser med 100 harde kapsler. Boksen inneholder også en liten forseglede beholder.

Denne inneholder et tørremiddel som skal holde kapslene tørre. La den forseglede beholderen ligge i boksen. Ikke ta ut eller spis tørremidlet.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

Shire Pharmaceutical Contracts Limited

Hampshire International Business Park

Chineham, Basingstoke

Hampshire

RG24 8EP

Storbritannia

Tlf: +44(0) 1256 894000

Faks: +44(0) 1256 894708

E-post: medinfoemea@shire.com

Tilvirker

Wasdell Packaging Limited

Units 1, 2, 3, 5, 6, 7 & 8 Euro Way Industrial Estate

Blagrove

Swindon

SN5 8YW

Storbritannia

For ytterligere informasjon om dette legemidlet bes henvendelser rettet til den lokale representant for innehaveren av markedsføringstillatelsen:

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

Shire Pharmaceuticals Ltd

Великобритания, Lielbritānija, Jungtinė

Karalystė, Nagy-Britannia, Marea Britanie,

Velika Britanija, Vel'ká Britānia

Тел/Tel: +44(0) 800 055 6614

email: medinfoemea@shire.com

**België/Belgique/Belgien/
Luxembourg/Luxemburg**
Shire Belgium BVBA
België/Belgique
Tél/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 (avgiftsfritt nummer)
Ved bruk av mobil, ring +34 91 422 9896
email: medinfoemea@shire.com

France
Shire France S.A.
Tél: +33 (0)800 907 913
Utenom Frankrike, ring +33 (0)1 40 67 32 90
email: medinfoemea@shire.com

Ireland
Shire Pharmaceuticals Ltd
United Kingdom
Tel: 1800 818 016
Utenom Irland, ring +44 800 055 6614
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

Portugal
Shire Pharmaceuticals Portugal Lda
Tel: +351 800 785 005
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
Utenom Sverige, ring +46 8 544 964 00
email: medinfoemea@shire.com

United Kingdom

Shire Pharmaceuticals Ltd
Tel: 0800 055 6614
email: medinfoemea@shire.com

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert 06/2017.

Dette legemidlet er blitt godkjent på særskilt grunnlag. Det innebærer at det ikke har vært mulig å få fullstendig dokumentasjon for legemidlet på grunn av lav sykdomsinsidens.

Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) vil årlig evaluere all ny tilgjengelig informasjon om legemidlet og dette pakningsvedlegget vil bli oppdatert etter behov.

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu>. Der kan du også finne lenker til andre nettsteder med informasjon om sjeldne sykdommer og behandlingsregimer.

VEDLEGG IV

VITENSKAPELIGE KONKLUSJONER OG GRUNNLAG FOR ENDRING I VILKÅRENE FOR MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN(E)

Vitenskapelige konklusjoner

Basert på evalueringsrapporten fra PRAC vedrørende den/de periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporten(e) (PSUR) for anagrelid har CHMP kommet frem til følgende konklusjoner:

I rapporteringsperioden ble det oppdaget ni nye tilfeller ved søk med SMQ etter pulmonal hypertensjon, alle alvorlige. Pulmonal hypertensjon tilhører den kjente sikkerhetsprofilen til anagrelid, og er listet opp i punkt 4.8 i preparatomtalen som en "sjelden" bivirkning.

Basert på de oppdaterte totalt 35 tilfellene av pulmonal hypertensjon, oppdaget i de kliniske studiene kumulativt, alle vurdert å ikke være relatert til underliggende sykdom essensiell trombocytomi, under behandling, ble rapporteringsfrekvensen for pulmonal hypertensjon i evaluerbare kliniske studier beregnet på nytt til $35/5578 = 0,0063$ (0,63 %), som tilsvarer en "mindre vanlig" bivirkning. Tatt i betraktning de ni nye tilfellene som indikerer en årsakssammenheng med anagrelid sammen med den nye beregnede rapporteringsfrekvensen, anses en endring av frekvensen fra "sjelden" til "mindre vanlig" berettiget. Tilsvarende endring skal implementeres i pakningsvedlegget.

I tillegg medfører disse nye tilfellene og den høyere frekvensen av forekomst også behov for at det gis ytterligere informasjon i punkt 4.4 i preparatomtalen, for å gjøre helsepersonell oppmerksomme på denne alvorlige bivirkningen og behovet for nøye overvåking av pasientene for eventuelle symptomer på pulmonal hypertensjon, inkludert pasienter med en anamnese med pulmonal hypertensjon. Pakningsvedlegget skal oppdateres tilsvarende.

Da Xagrid og Thromboreductin inneholder samme virkestoff, med tilsvarende behandlingsopplegg, forventes sikkerhetsprofilen til denne risikoen å være tilsvarende, til tross for lavere rapportering med Thromboreductin, og PRAC anser derfor at endringene i produktinformasjonen bør implementeres for begge legemidler.

CHMP støtter PRACs vitenskapelig konklusjoner.

Grunnlag for endring i vilkårene for markedsføringstillatelsen(e)

Basert på de vitenskapelige konklusjonene for anagrelid mener CHMP at nytte-/risikoforholdet for legemidler som inneholder anagrelid er uforandret, under forutsetning av de foreslåtte endringene i produktinformasjonen.

CHMP anbefaler å endre vilkårene for markedsføringstillatelsen(e).