

BILAGA I
PRODUKTRESUMÉ

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning. Se avsnitt 4.8 om hur man rapporterar biverkningar.

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Xagrid 0,5 mg hårda kapslar.

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje hård kapsel innehåller 0,5 mg anagrelid (som anagrelidhydroklorid).

Hjälpämne(n) med känd effekt

En hård kapsel innehåller laktosmonohydrat (53,7 mg) och vattenfri laktos (65,8 mg).

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Hård kapsel.

En ogenomskinlig, vit, hård kapsel präglad med S 063.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Xagrid är avsett för att minska förhöjda trombocyttal hos patienter med essentiell trombocytemi (ET) som har riskfaktorer och som är intoleranta mot sin nuvarande behandling eller vars förhöjda trombocyttal inte sänks till en godtagbar nivå av nuvarande behandling.

Patienter med riskfaktorer

En patient i riskzonen med essentiell trombocytemi definieras av minst ett av följande kännetecken:

- > 60 år eller
- ett trombocyttal på $> 1\,000 \times 10^9/l$ eller
- anamnes med trombos/-blödningshändelser.

4.2 Dosering och administreringsätt

Behandling med Xagrid bör sättas in av en läkare med erfarenhet av att hantera essentiell trombocytemi.

Dosering

Den rekommenderade startdosen av anagrelid är 1 mg/dag, vilken skall administreras oralt i två delade doser (0,5 mg/dos).

Startdosen skall behållas i minst en vecka. Efter en vecka kan dosen titreras, på individuell basis, så att man erhåller den lägsta effektiva dosen som erfordras för att reducera och/eller bevara ett trombocyttal under $600 \times 10^9/l$ och idealt på nivåer mellan $150 \times 10^9/l$ och $400 \times 10^9/l$. Den stegvisa dosökningen får inte överskrida 0,5 mg/dag under en vecka och den rekommenderade maximala singeldosen bör inte överskrida 2,5 mg (se 4.9). Under klinisk utveckling har doser på 10 mg/dag använts.

Effekterna av behandling med anagrelid måste kontrolleras regelbundet (se 4.4). Om startdosen är > 1 mg/dag bör trombocyträkningar utföras varannan dag under den första behandlingsveckan och därefter minst en gång i veckan tills man nått en stabil underhållsdos. Vanligtvis observeras en sänkning av trombocyttallet inom 14 till 21 dagar efter det att behandlingen inletts och hos de flesta patienter observeras och upprätthålls en adekvat terapeutisk respons vid en dos på 1 till 3 mg/dag (för ytterligare information om de kliniska effekterna, se 5.1).

Äldre

De observerade farmakokinetiska skillnaderna mellan äldre och unga patienter med essentiell trombocytopeni (se avsnitt 5.2) kräver inte någon användning av olika inledningsregimer eller olika dositeringssteg för att uppnå en individuell anagrelidregim som är optimerad för patienten.

Under klinisk utveckling var cirka 50 % av patienterna som behandlades med anagrelid över 60 år och det behövdes inga åldersspecifika dosändringar för dessa patienter. Som förväntat var emellertid incidensen av allvarliga händelser (främst hjärtsjukdom) dubbelt så hög hos denna åldersgrupp.

Nedsatt njurfunktion

Det finns endast begränsade farmakokinetiska data för denna patientgrupp. De potentiella riskerna och vinsterna med anagrelidbehandling för en patient med nedsatt njurfunktion bör bedömas innan behandlingen inleds (se avsnitt 4.3).

Nedsatt leverfunktion

Det finns endast begränsade farmakokinetiska data för denna patientgrupp. Levermetabolism utgör dock den huvudsakliga vägen för clearance av anagrelid och leverfunktionen kan därför förväntas påverka denna process. Därför rekommenderar vi att man avstår från att behandla patienter med måttligt eller allvarligt nedsatt leverfunktion med anagrelid. De potentiella riskerna och vinsterna med anagrelidbehandling för en patient med lindrigt nedsatt leverfunktion bör bedömas innan behandlingen inleds (se 4.3 och 4.4).

Pediatrik population

Säkerhet och effekt för anagrelid för barn har inte fastställts. Erfarenhet från barn och ungdomar är mycket begränsad och anagrelid bör användas med försiktighet i denna patientgrupp. Eftersom det inte finns några särskilda riktlinjer för användning hos barn anses WHO:s diagnoskriterier för ET hos vuxna vara relevanta för den pediatrika populationen. Diagnostiska riktlinjer för essentiell trombocytemi bör följas noggrant och diagnosen omvärderas regelbundet i fall av osäkerhet, med försök att skilja mellan hereditär och sekundär trombocytos, vilket kan inkludera genetisk analys och benmärgsbiopsi.

Vanligtvis övervägs cytoareduktiv behandling hos pediatrika högriskpatienter.

Behandling med anagrelid bör endast inledas om patienten visar tecken på sjukdomsprogression eller har trombos. Om behandling inleds ska fördelarna och riskerna med anagrelidbehandling regelbundet bedömas och behovet av fortsatt behandling utvärderas regelbundet.

Målvärden för trombocytter bestäms av behandlande läkare för varje individuell patient.

Avbrytande av behandling bör övervägas till pediatrika patienter som inte visar ett tillfredsställande behandlingssvar efter ungefär 3 månader.

Tillgänglig information finns i avsnitt 4.4, 4.8, 5.1 och 5.2 men ingen doseringsrekommendation kan fastställas.

Administreringssätt

För oral användning. Kapslarna ska sväljas hela; De får inte krossas och innehållet får inte lösas upp i vätska.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot anagrelid eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Patienter med måttligt eller allvarligt nedsatt leverfunktion.

Patienter med måttligt eller allvarligt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance < 50 ml/min).

4.4 Varningar och försiktighet

Nedsatt leverfunktion

De potentiella riskerna och vinsterna med anagrelidbehandling för en patient med lindrigt nedsatt leverfunktion bör bedömas innan behandlingen inleds. Den rekommenderas inte till patienter med förhöjda transaminaser (> 5 gånger det övre referensvärdet) (se avsnitt 4.2 och 4.3).

Nedsatt njurfunktion

De potentiella riskerna och vinsterna med anagrelidbehandling för en patient med nedsatt njurfunktion bör bedömas innan behandlingen inleds (se avsnitt 4.2 och 4.3).

Övervakning

Behandling erfordrar noggrann klinisk övervakning av patienten, vilket innefattar fullständigt blodstatus (räkning av hemoglobin och vita blodkroppar och trombocyter), bedömning av leverfunktion (ALAT och ASAT), njurfunktion (kreatinin och urea i serum) och elektrolyter (kalium, magnesium och kalcium).

Trombocyter

Trombocyttalet ökar inom 4 dagar efter det att behandlingen med anagrelid stoppats och återgår till nivåerna före behandlingen inom 10 till 14 dagar, eventuellt till nivåer som överstiger baslinjevärdena. Trombocyter ska därför övervakas regelbundet.

Kardiovaskulärt

Allvarliga kardiovaskulära biverkningar inklusive fall av torsade de pointes, kammartakykardi, kardiomyopati, hjärtförstoring och kronisk hjärtinsufficiens har rapporterats (se avsnitt 4.8).

Försiktighet bör iakttas när anagrelid används till patienter med kända riskfaktorer för förlängning av QT-intervallet, till exempel kongenitalt långt QT-syndrom, en känd anamnes med förvärvad QTc-förlängning, läkemedel som kan förlänga QTc-intervallet och hypokalemi.

Försiktighet bör även iakttas i populationer som kan ha en högre maximal plasmakoncentration (C_{max}) av anagrelid eller dess aktiva metabolit, 3-hydroxi-anagrelid, till exempel vid nedsatt leverfunktion eller användning med CYP1A2-hämmare (se avsnitt 4.5).

Noggrann övervakning avseende en effekt på QTc-intervallet är tillrådligt.

En kardiovaskulär undersökning före behandlingens start, inklusive ett baslinje-EKG och ekokardiografi rekommenderas för alla patienter innan behandlingen med anagrelid inleds. Under behandling bör alla patienter övervakas regelbundet (med t.ex. EKG eller ekokardiografi) med avseende på tecken på kardiovaskulära effekter som kan kräva ytterligare kardiovaskulär undersökning och utredning. Hypokalemi eller hypomagnesemi måste korrigeras före administrering av anagrelid och bör kontrolleras regelbundet under behandling.

Anagrelid hämmar cykliskt AMP-fosfodiesteras III och p.g.a. dess positivt inotropa och kronotropa effekter bör anagrelid användas med försiktighet till patienter i alla åldersgrupper med känd eller misstänkt hjärtsjukdom. Dessutom har allvarliga kardiovaskulära biverkningar uppkommit hos patienter utan misstänkt hjärtsjukdom och med normala resultat vid undersökningar av hjärta och kärl före behandling.

Anagrelid bör användas endast när den möjliga nyttan med behandlingen uppväger de möjliga riskerna.

Pulmonell hypertension

Det har rapporterats fall av pulmonell hypertension hos patienter som behandlats med anagrelid. Patienterna ska utvärderas för tecken och symtom på underliggande hjärtlungsjukdom före insättande av och under behandling med anagrelid.

Pediatrik population

Det finns endast mycket begränsade data om användningen av anagrelid på barn och anagrelid bör användas med försiktighet i denna patientgrupp (se avsnitt 4.2, 4.8, 5.1 och 5.2).

Precis som hos vuxna patienter ska fullständigt blodstatus tas och bedömning av hjärt-, lever- och njurfunktion genomföras innan behandlingen påbörjas och regelbundet under behandlingens gång. Sjukdomen kan utvecklas till myelofibros eller AML. Även om frekvensen för sådan progression inte är känd har barn ett längre sjukdomsförlopp och kan därför löpa ökad risk för maligna förändringar i förhållande till vuxna. Barn ska övervakas regelbundet med avseende på sjukdomsprogression enligt allmän klinisk praxis, såsom fysisk undersökning, bedömning av relevanta sjukdomsmarkörer och benmärgsbiopsi.

Eventuella avvikelser ska utvärderas omgående och lämpliga åtgärder vidtas, vilket även kan innebära dosreduktion, behandlingsavbrott eller behandlingsavbrytande.

Kliniskt relevanta interaktioner

Anagrelid hämmar cykliskt AMP-fosfodiesteras III (PDE III). Samtidig användning av anagrelid och andra PDE III-hämmare som milrinon, amrinon, enoximon, olprinon och cilostazol rekommenderas inte.

Samtidig användning av anagrelid och acetylsalicylsyra har förknippats med allvarliga hemorragiska händelser (se avsnitt 4.5).

Hjälpämnen

Xagrid innehåller laktos. Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Endast begränsade farmakokinetiska och/eller farmakodynamiska studier har utförts för att undersöka möjliga interaktioner mellan anagrelid och andra läkemedel.

Effekter av andra aktiva substanser på anagrelid

- Interaktionsstudier *in vivo* på människa har visat att digoxin och warfarin inte påverkar anagrelids farmakokinetiska egenskaper.

CYP1A2-hämmare

- Anagrelid metaboliseras främst av CYP1A2. Det är känt att CYP1A2 hämmas av flera läkemedel, däribland fluvoxamin och enoxacin, och sådana läkemedel skulle i teorin ha en negativ påverkan på clearance för anagrelid.

CYP1A2-inducerare

- CYP1A2-inducerare (såsom omeprazol) kan minska exponeringen av anagrelid och öka dess huvudsakliga aktiva metabolit. Konsekvenserna på säkerhets- och effektprofilen för anagrelid har inte fastställts. Klinisk och biologisk övervakning rekommenderas därför av patienter som samtidigt tar CYP1A2-inducerare. Anagreliddosen kan vid behov justeras.

Effekter av anagrelid på andra aktiva substanser

- Anagrelid uppvisar en viss begränsad hämmande verkan gentemot CYP1A2 vilket kan visa en teoretisk möjlighet till interaktion med andra samadministrerade läkemedel med samma clearance-mekanism, t.ex. teofyllin.
- Anagrelid hämmar PDE III. Effekterna av läkemedel med likartade egenskaper, såsom inotroperna milrinon, enoximon, amrinon, olprinon och cilostazol kan förvärras av anagrelid.

- Interaktionsstudier *in vivo* på människa har visat att anagrelid inte påverkar de farmakokinetiska egenskaperna hos digoxin eller warfarin.
- Vid de doser som rekommenderas för användning i behandlingen av essentiell trombocytemi, kan anagrelid förstärka effekterna av andra läkemedel som hämmar eller modifierar trombocytfunktionen, t.ex. acetylsalicylsyra.
- En klinisk interaktionsstudie på friska försökspersoner visade att samadministrering av upprepad dos anagrelid 1 mg en gång dagligen och acetylsalicylsyra 75 mg en gång dagligen kan förstärka de trombocyttaggregationshämmande effekterna för varje aktiv substans jämfört med om enbart acetylsalicylsyra administrerades. Hos vissa ET-patienter som samtidigt behandlades med acetylsalicylsyra och anagrelid inträffade större hemorragi. De potentiella riskerna med samtidig användning av anagrelid och acetylsalicylsyra ska därför bedömas, särskilt för patienter med en hög riskprofil för blödning, innan behandling inleds.
- Anagrelid kan orsaka tarmstörningar hos vissa patienter och försämra absorptionen av hormonella orala preventivmedel.

Födointeraktioner

- Födointag fördröjer absorptionen av anagrelid men förändrar inte signifikant den systemiska exponeringen.
- Effekterna av föda på biotillgängligheten anses inte vara kliniskt relevanta för användningen av anagrelid.

Pediatrisk population

Interaktionsstudier har endast utförts på vuxna.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Fertila kvinnor

Fertila kvinnor skall använda effektiv preventivmetod under behandling med anagrelid.

Graviditet

Adekvata data från behandling av gravida kvinnor med anagrelid saknas. Djurstudier har visat reproduktionstoxikologiska effekter (se 5.3). Risken för människa är okänd. Därför rekommenderas inte användning av Xagrid under graviditet.

Om anagrelid används under graviditet, eller om en patient blir gravid medan hon använder läkemedlet, måste hon informeras om de potentiella riskerna för fostret.

Amning

Det är okänt om anagrelidhydroklorid/metaboliter utsöndras i bröstmjolk. Tillgängliga djurdata har visat att anagrelid/metaboliter utsöndras i bröstmjolk. En risk för det nyfödda barnet/spädbarnet kan inte uteslutas. Amning ska avbrytas under behandling med anagrelid.

Fertilitet

Inga humandata om effekten av anagrelid på fertilitet finns tillgängliga. Hos hanrättor sågs ingen effekt på fertilitet eller reproduktionsförmåga med anagrelid. Hos honrättor störde anagrelid implantationen vid användning av doser som översteg det terapeutiska intervallet (se avsnitt 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Vid klinisk utveckling var rapporter om yrsel vanliga. Patienter som får yrsel bör inte framföra fordon eller använda maskiner medan de tar anagrelid.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Säkerheten för anagrelid har undersökts i 4 öppna kliniska studier. I 3 av studierna bedömdes 942 patienter som fick anagrelid i en medeldos på cirka 2 mg/dag beträffande säkerhet. I dessa studier fick 22 patienter anagrelid i upp till 4 år.

I den senare studien bedömdes 3 660 patienter som fick anagrelid i en medeldos på cirka 2 mg/dag beträffande säkerhet. I denna studie fick 34 patienter anagrelid i upp till 5 år.

De vanligaste rapporterade biverkningarna förknippade med anagrelid var huvudvärk som förekom hos cirka 14 %, palpitationer som förekom hos cirka 9 %, vätskeretention och illamående som båda förekom hos cirka 6 %, och diarré som förekom hos cirka 5 %. Dessa läkemedelsbiverkningar är förväntade baserat på farmakologin för anagrelid (hämning av PDE III). Gradvis dositering kan minska dessa effekter (se 4.2).

Lista i tabellform över biverkningar

Biverkningar som härrör från kliniska studier, säkerhetsstudier efter godkännandet för försäljning och spontana rapporter presenteras i nedanstående tabell. Inom organsystemklasserna anges de under följande rubriker: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), mycket sällsynta ($< 10\ 000$), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data). Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad.

Organsystem enligt MedDRA	Biverkningsfrekvens				
	<i>Mycket vanliga</i>	<i>Vanliga</i>	<i>Mindre vanliga</i>	<i>Sällsynta</i>	<i>Ingen känd frekvens</i>
<i>Blodet och lymfsystemet</i>		Anemi	Pancytopeni Trombocytopeni Hemorragi Ekkymos		
<i>Metabolism och nutrition</i>		Vätskeretention	Ödem Viktförlust	Viktökning	
<i>Centrala och perifera nervsystemet</i>	Huvudvärk	Yrsel	Depression Amnesi Konfusion Insomnia Parestesi Hypoestesi Nervositet Muntorrhet	Migrän Dysartri Somnolens Koordinations- rubbning	
<i>Ögon</i>				Diplopi Onormal syn	
<i>Öron och balansorgan</i>				Tinnitus	

Organsystem enligt MedDRA	Biverkningsfrekvens				
	<i>Mycket vanliga</i>	<i>Vanliga</i>	<i>Mindre vanliga</i>	<i>Sällsynta</i>	<i>Ingen känd frekvens</i>
<i>Hjärtat</i>		Takykardi Palpitationer	Kammartakykardi Kronisk hjärtinsufficiens Förmaksflimmer Supraventrikulär takykardi Arytmi Hypertoni Synkope	Hjärtinfarkt Kardiomyopati Hjärtförstoring Hjärtsäcks- utgjutning Angina pectoris Postural hypotoni Vasodilatation	Torsade de pointes
<i>Andningsvägar, bröstorg och mediastinum</i>			Pulmonell hypertension Pneumoni Pleurautgjutning Dyspné Näsblod	Lunginfiltrat	Interstitiell lungsjukdom inklusive pneumonit och allergisk alveolit
<i>Magtarmkanalen</i>		Diarré Kräkning Buksmärta Illamående Flatulens	Gastrointestinal blödning Pankreatit Anorexia Dyspepsi Förstoppning Gastrointestinal sjukdom	Kolit Gastrit Blödande tandkött	
<i>Lever och gallvägar</i>			Ökning av enzymer i levern		Hepatit
<i>Hud och subkutan vävnad</i>		Utslag	Alopecia Pruritus Hudmissfärgning	Torr hud	
<i>Muskuloskeletala systemet och bindväv</i>			Artralgi Myalgi Ryggsmärta		
<i>Njurar och urinvägar</i>			Impotens	Njursvikt Nokturi	Tubulo-interstitiell nefrit
<i>Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället</i>		Trötthet	Bröstsmärta Fever Frossa Sjukdomskänsla Svaghet	Influensa-liknande syndrom Smärta Asteni	
<i>Undersökningar</i>				Höjt blodkreatinin	

Pediatrisk population

48 patienter i åldern 6–17 år (19 barn och 29 ungdomar) har fått anagrelid i upp till 6,5 år, antingen i kliniska studier eller som en del av sjukdomsregistrering (se avsnitt 5.1).

Majoriteten av biverkningarna som observerades var bland de som anges i produktresumén. Säkerhetsdata är dock begränsade och möjliggör inte en meningsfull jämförelse mellan vuxna patienter och barn (se avsnitt 4.4).

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V.

4.9 Överdoser

Det finns rapporter om avsiktlig överdosering av anagrelid som har inkommit efter att produkten godkänts för försäljning. Rapporterade symptom omfattar sinustakykardi och kräkning. Symptomen skingrades med konservativ behandling.

I högre doser än rekommenderat har anagrelid visat sig framkalla sänkt blodtryck med tillfälliga förekomster av hypotoni. En enda 5 mg-dos av anagrelid kan leda till ett blodtrycksfall som vanligtvis åtföljs av yrsel.

Någon specifik antidot mot anagrelid har inte identifierats. I fall av överdosering krävs noggrann klinisk övervakning av patienten. I detta ingår kontroll av trombocyttallet beträffande trombocytopeni. Dosen skall sänkas eller stoppas, efter behov, tills trombocyttallet återgår till det normala.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Övriga cytostatiska/cytotoxiska medel, ATC-kod: L01XX35.

Verkningsmekanism

Den exakta mekanismen med vilken anagrelid reducerar trombocyttallet i blodet är inte känd. I studier av cellodlingar hämmade anagrelid faktorerna för transkriptionsuttryck inklusive GATA-1 och FOG-1 som krävs för megakaryocytopoes, vilket slutligen leder till reducerad trombocytproduktion.

In vitro-studier av human megakaryocytopoes fastställde att anagrelids hämmande verkan på trombocytbildningen hos människa förmedlas via hämning av mognaden av megakaryocyter, och genom att reducera deras storlek och ploidi. Tecken på likvärdiga *in vivo*-verkningar observerades i benmärgsbiopsiprover från behandlade patienter.

Anagrelid hämmar cykliskt AMP-fosfodiesteras III.

Klinisk effekt och säkerhet

Säkerheten och effektiviteten för anagrelid som ett trombocyt-sänkande medel har evaluerats i fyra öppna, icke-kontrollerade kliniska prövningar (studier med nummer 700-012, 700-014, 700-999 och 13970-301) som innefattade mer än 4 000 patienter med myeloproliferativa neoplasier (myeloproliferative neoplasms, MPN). Hos patienter med essentiell trombocyttemi definierades fullständig respons som ett sänkt trombocytantal till $\leq 600 \times 10^9/l$ eller en $\geq 50\%$ reduktion från baslinjen och bevarad reduktion i minst 4 veckor. I studie 700-012, 700-014, 700-999 och studie 13970-301 varierade tiderna fram till fullständig respons mellan 4 och 12 veckor. Övertygande klinisk fördel med avseende på trombohemorragiska händelser har inte påvisats.

Effekter på hjärtrytm och QTc-intervall

Effekten av två dosnivåer av anagrelid (engångsdoser om 0,5 mg och 2,5 mg) på hjärtrytmen och QTc-intervall utvärderades i en dubbelblind, randomiserad crossover-studie med placebo- och aktiv kontroll av friska, vuxna män och kvinnor.

En dosrelaterad ökning av hjärtfrekvensen sågs under de första 12 timmarna, där den maximala ökningen skedde runt tiden för maximala koncentrationer. Den maximala ändringen av genomsnittlig hjärtfrekvens uppkom 2 timmar efter administrering och var +7,8 slag per minut (beats per minute, bpm) för 0,5 mg och +29,1 bpm för 2,5 mg.

En övergående ökning av medel-QTc sågs för båda doserna under perioder med ökande hjärtfrekvens och den maximala ändringen i medel-QTcF (Fridericia-korrigerad) var +5,0 msec som uppkom efter 2 timmar för 0,5 mg och +10,0 msec som uppkom efter 1 timme för 2,5 mg.

Pediatrik population

I en öppen klinisk studie hos 8 barn och 10 ungdomar (inklusive patienter som tidigare inte hade behandlats med anagrelid eller hade behandlats med anagrelid i upp till 5 år innan studien) minskade medianantalet trombocyter till kontrollerade nivåer efter 12 veckors behandling. Den genomsnittliga dagliga dosen tenderade att vara högre hos ungdomar.

I en pediatrik registreringsstudie minskade det genomsnittliga trombocytantalet från tidpunkten för diagnos och bibehölls i upp till 18 månader hos 14 pediatrika patienter med essentiell trombocytemi (4 barn och 10 ungdomar) med anagrelidbehandling. I tidigare öppna studier sågs genomsnittliga minskningar av trombocytantalet hos 7 barn och 9 ungdomar som behandlats under mellan 3 månader och 6,5 år.

Den genomsnittliga totala dagliga anagreliddosen i samtliga studier hos pediatrika patienter med essentiell trombocytemi varierade i hög grad, men överlag tyder uppgifterna på att ungdomar skulle kunna följa liknande start- och underhållsdoser som vuxna och att en lägre startdos på 0,5 mg/dag skulle vara mer lämpligt för barn över 6 år (se avsnitt 4.2, 4.4, 4.8 och 5.2). Hos alla pediatrika patienter krävs noggrann titrering till en patientspecifik daglig dos.

Detta läkemedel har godkänts enligt reglerna om ”godkännande i undantagsfall”.

Detta innebär att det inte varit möjligt att få fullständig information om detta läkemedel eftersom sjukdomen är sällsynt.

Europeiska läkemedelsmyndigheten går varje år igenom all ny information som kan ha kommit fram om detta läkemedel och uppdaterar denna produktresumé när så behövs.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Efter oral administration av anagrelid till människa absorberas minst 70 % från mag-tarmkanalen. Hos fastande patienter inträffar toppnivåerna i plasma cirka 1 timme efter administrering.

Farmakokinetiska data från friska försökspersoner fastslog att födointag minskar C_{max} av anagrelid med 14 %, men ökar AUC med 20 %. Födointag minskade också C_{max} av den aktiva metaboliten 3-hydroxyanagrelid med 29 %, men hade inte någon effekt på AUC.

Metabolism

Anagrelid metaboliseras främst av CYP1A2 för att bilda 3-hydroxyanagrelid, som metaboliseras ytterligare via CYP1A2 till den inaktiva metaboliten 2-amino-5, 6-diklor-3, 4-dihydrokinazolin.

Eliminering

Halveringstiden i plasma för anagrelid är kort, cirka 1,3 timmar, och som man kan förvänta sig med utgångspunkt från dess halveringstid finns inga tecken på anagrelidansamling i plasman. Mindre än 1 % återfinns i urinen som anagrelid. Medelförekomsten av 2-amino-5, 6-diklor-3, 4-dihydrokinazolin i urin är cirka 18–35 % av den administrerade dosen.

Dessutom visar dessa resultat inga tecken på autoinduktion av anagrelids clearance.

Linjäritet

Dosproportionalitet förekommer i dosområdet 0,5 mg till 2 mg.

Pediatrik population

Farmakokinetiska data från exponerade fastande barn och ungdomar (ålder 7–16 år) med essentiell trombocytemi indikerar att dosnormaliserad exponering, C_{max} och AUC av anagrelid tenderade att vara högre hos barn/ungdomar jämfört med hos vuxna. Det fanns även en trend till högre dosnormaliserad exponering för den aktiva metaboliten.

Äldre

Farmakokinetiska data från fastande äldre patienter (ålder 65–75 år) med essentiell trombocytopeni jämförda med data från fastande vuxna patienter (ålder 22–50 år) indikerar att C_{\max} och AUC för anagrelid var 36 % respektive 61 % högre hos äldre patienter, men att C_{\max} och AUC för den aktiva metaboliten, 3-hydroxyanagrelid, var 42 % respektive 37 % lägre hos äldre patienter. Dessa skillnader beror sannolikt på lägre presystemisk metabolism av anagrelid till 3-hydroxyanagrelid hos de äldre patienterna.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Allmäntoxicitet

Efter upprepad oral administrering av anagrelid hos hundar observerades subendokardiell blödning och fokal myokardnekros vid 1 mg/kg/dag eller högre hos hanar och tikar, där hanar var känsligare. Nivån för ingen observerad effekt (NOEL) för hanhundar (0,3 mg/kg/dag) motsvarar 0,1, 0,1 och 1,6 gånger AUC hos människa för anagrelid vid 2 mg/dag och metaboliterna BCH24426 respektive RL603.

Reproduktiv toxicologi

Fertilitet

Hos hanrättor fann man att orala doser upp till 240 mg/kg/dag (>1 000 gånger en dos på 2 mg/dag, baserat på kroppsyta) inte har någon effekt på fertilitet och reproduktionsförmåga. Hos honrättor observerades ökning av pre- och postimplantationsförluster och en minskning av det genomsnittliga antalet levande embryon vid 30 mg/kg/dag. NOEL (10 mg/kg/dag) för denna effekt var 143, 12 och 11 gånger högre än AUC hos människor som administrerats en dos av anagrelid på 2 mg/dag och metaboliterna BCH24426 respektive RL603.

Studier av embryofetal utveckling

Maternellt toxiska doser av anagrelid till rättor och kaniner förknippades med ökad fosterresorption och fostermortalitet.

I en studie av pre- och postnatal utveckling hos honrättor gav anagrelid i orala doser på ≥ 10 mg/kg en okomplicerad ökning av dräktighetstiden. AUC för anagrelid och metaboliterna BCH24426 och RL603 vid NOEL-dosen (3 mg/kg/dag) var 14, 2 och 2 gånger högre än AUC hos människor som administrerats en oral dos av anagrelid på 2 mg/dag.

Anagrelid ≥ 60 mg/kg ökade förlossningstiden och mortaliteten hos moder respektive foster. AUC för anagrelid och metaboliterna BCH24426 och RL603 vid NOEL-dosen (30 mg/kg/dag) var 425, 31 respektive 13 gånger högre än AUC hos människor som administrerats en oral dos av anagrelid på 2 mg/dag.

Mutagen och karcinogen potential

Studier av den genotoxiska potentialen för anagrelid identifierade inte några mutagena eller klastogena effekter.

I en tvåårig undersökning av karcinogen effekt på råttor iaktogs icke-neoplastiska och neoplastiska förekomster som kunde relateras eller orsaksbeläggas till en överdriven farmakologisk effekt. Bland dessa ökade förekomsten av adrenal feokromocytom relativt till kontrollgruppen hos hanar vid alla dosnivåer (≥ 3 mg/kg/dag) och hos honor som fått 10 mg/kg/dag och mer. Den lägsta dosen för hanar (3 mg/kg/dag) motsvarar 37 gånger den mänskliga AUC-exponeringen efter en dos på 1 mg två gånger dagligen. Adenokarcinom i livmodern, av epigenetiskt ursprung, kunde relateras till en enzyminduktion av CYP1-familjen. De observerades hos honor som fick 30 mg/kg/dag, motsvarande 572 gånger den mänskliga AUC-exponeringen efter en dos på 1 mg två gånger dagligen.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Kapselns innehåll

Povidon (E1201)

Laktos, vattenfri

Laktosmonohydrat

Cellulosa, mikrokristallin (E460)

Krosavidon

Magnesiumstearat

Kapselns hölje

Gelatin

Titandioxid (E171)

Märkfärg

Shellack

Stark ammoniumlösning

Kaliumhydroxid (E525)

Svart järnoxid (E172)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

4 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Flaskor av polyetylen (HDPE) med torkmedel och barnsäker förslutning innehållande 100 kapslar.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Shire Pharmaceutical Contracts Ltd

Hampshire International Business Park

Chineham

Basingstoke

Hampshire RG24 8EP

Storbritannien

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/04/295/001

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 16 november 2004

Datum för den senaste förnyelsen: 16 november 2014

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

06/2017

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu>.

BILAGA II

- A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**
- E. SÄRSKILD SKYLDIGHET ATT VIDTA ÅTGÄRDER EFTER GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING FÖR GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING I UNDANTAGSFALL**

A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsatts

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

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING

Läkemedel som med begränsningar lämnas ut mot recept (se bilaga I: Produktresumén, avsnitt 4.2).

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

Innehavaren av godkännandet för försäljning skall underrätta Europeiska kommissionen om marknadsföringsplanerna för detta läkemedel som godkänts genom detta beslut.

• **Periodiska säkerhetsrapporter**

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar och som offentliggjorts på webbplatsen för europeiska läkemedel.

D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET

• **Riskhanteringsplan**

Ej relevant.

E. SÄRSKILDA VILLKOR SOM SKA KOMPLETTERA ÅTAGANDEN EFTER GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING FÖR GODKÄNNANDET I UNDANTAGSFALL

Då detta läkemedel har godkänts i enlighet med reglerna om ”godkännande i undantagsfall” i artikel 14(8) förordning (EG) nr 726/2004, ska innehavaren av godkännandet för försäljning, inom den fastställda tidsfristen, genomföra följande åtgärder:

Kliniska aspekter:

Beskrivning	Förfalldatum
1. Shire kommer att göra en årlig uppdatering av alla publicerade data beträffande anagrelids effektivitet och säkerhet hos ET-patienter som en del av den årliga omprövningen.	Årligen, som en del av den årliga omprövningen

BILAGA III
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN OCH PÅ
INNERFÖRPACKNINGEN**

YTTERKARTONG OCH FLASKETIKETT

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Xagrid 0,5 mg hårda kapslar
anagrelid

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

En hård kapsel innehåller 0,5 mg anagrelid (som anagrelidhydroklorid).

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller även laktos. Se bipacksedeln för ytterligare information.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

100 hårda kapslar

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Oral användning.
Läs bipacksedeln före användning.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM
SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

Shire Pharmaceutical Contracts Ltd
Basingstoke
RG24 8EP
Storbritannien

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/04/295/001

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Xagrid (endast på ytterkartongen)

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC:
SN:
NN:

B. BIPACKSEDEL

Bipacksedel: Information till patienten

Xagrid 0,5 mg hårda kapslar anagrelid

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Du kan hjälpa till genom att rapportera de biverkningar du eventuellt får. Information om hur du rapporterar biverkningar finns i slutet av avsnitt 4.

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar ta detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare eller apotekspersonal.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad Xagrid är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du tar Xagrid
3. Hur du tar Xagrid
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Xagrid ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad Xagrid är och vad det används för

Xagrid innehåller den aktiva substansen anagrelid. Xagrid är ett läkemedel som påverkar utvecklingen av trombocyter. Det reducerar antalet trombocyter som produceras av benmärgen och därmed blir antalet trombocyter i blodet mer normalt. Därför används det till att behandla patienter med essentiell trombocytemi.

Essentiell trombocytemi är ett tillstånd som uppkommer när benmärgen producerar alltför många av de blodceller som kallas trombocyter. Ett stort antal trombocyter i blodet kan ge upphov till allvarliga problem med blodcirkulation och blodproppsbildning.

2. Vad du behöver veta innan du tar Xagrid

Ta inte Xagrid

- om du är allergisk mot anagrelid eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6). En allergisk reaktion kan visa sig som utslag, klåda, svullet ansikte eller svullna läppar, eller andnöd;
- om du har måttliga eller allvarliga leverproblem;
- om du har måttliga eller allvarliga njurproblem.

Varningar och försiktighet

Tala med läkare innan du tar Xagrid:

- om du har eller tror att du kanske har hjärtproblem;
- om du föddes med förlängt QT-intervall (ses på EKG, elektrisk registrering av hjärtat) eller om det finns i din familj, eller om du tar andra läkemedel som leder till onormala EKG-

förändringar, eller om du har låga nivåer av elektrolyter, till exempel kalium, magnesium eller kalcium (se avsnittet "Andra läkemedel och Xagrid");

- om du har några problem med lever eller njurar.

Vid samtidig användning av acetylsalicylsyra (en substans som även kallas aspirin och finns i många läkemedel som används för att lindra smärta och sänka feber och även för att förhindra blodproppar) ökar risken för större blödningar (se avsnittet "Andra läkemedel och Xagrid").

Barn och ungdomar

Data beträffande användning av Xagrid hos barn och ungdomar är begränsad och detta läkemedel ska därför användas med försiktighet.

Andra läkemedel och Xagrid

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel.

Tala om för din läkare om du tar något av följande läkemedel:

- Läkemedel som kan förändra hjärtrytmen, t.ex. sotalol och amiodaron
- Fluvoxamin som används för att behandla depression
- Vissa typer av antibiotika, till exempel enoxacin som används för att behandla infektioner
- Teofyllin som används för att behandla svår astma och andningsproblem
- Läkemedel som används för att behandla hjärtsjukdomar, t.ex. milrinon, enoximon, amrinon, olprinon och cilostazol
- Acetylsalicylsyra (en substans som även kallas aspirin och finns i många läkemedel som används för att lindra smärta och sänka feber och även för att förhindra blodproppar)
- Andra läkemedel som används för att behandla tillstånd som påverkar trombocyterna i blodet, t.ex. klopidogrel
- Omeprazol som används för att minska mängden syra som produceras i magsäcken
- Orala preventivmedel: Om du får svår diarré under tiden du tar detta läkemedel kan det påverka hur väl det orala preventivmedlet fungerar och användning av ytterligare en preventivmetod rekommenderas (t.ex. kondom). Se instruktionerna i bipacksedeln till det p-piller du tar.

Xagrid eller dessa läkemedel verkar eventuellt inte på rätt sätt om de tas tillsammans.

Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker.

Graviditet och amning

Tala om för din läkare om du är gravid eller planerar att bli gravid. Xagrid bör inte tas av gravida kvinnor. Kvinnor som löper risk att bli gravida bör se till att de använder effektiva preventivmedel medan de tar Xagrid. Tala med din läkare om du behöver råd om preventivmedel.

Tala om för din läkare om du ammar eller om du planerar att amma ditt barn. Xagrid bör inte tas medan du ammar. Du måste sluta amma om du tar Xagrid.

Körförmåga och användning av maskiner

Yrsel har rapporterats av vissa patienter som tar Xagrid. Undvik att köra bil eller använda maskiner om du känner dig yr.

Xagrid innehåller laktos

Laktos är ett innehållsämne i detta läkemedel. Om du inte tål vissa sockerarter bör du kontakta din läkare innan du tar detta läkemedel.

3. Hur du tar Xagrid

Ta alltid Xagrid enligt läkarens anvisningar. Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker.

Olika personer kan ta olika mängd Xagrid beroende på sjukdomstillstånd. Din läkare ordinerar den dos som är bäst för dig.

Den vanliga startdosen av Xagrid är 1 mg. Du tar denna dos som en kapsel med 0,5 mg två gånger per dag i minst en vecka. Därefter kan din läkare antingen öka eller minska antalet kapslar du tar för att hitta den dos som är bäst lämpad för dig och som behandlar ditt tillstånd mest effektivt.

Kapslarna ska sväljas hela och sköljas ner med vatten: De får inte krossas och innehållet får inte lösas upp i vätska. Du kan ta kapslarna i samband med måltid eller efter en måltid eller på fastande mage. Du bör helst ta kapslarna vid samma tid varje dag.

Ta inte fler kapslar än din läkare har rekommenderat.

Din läkare kommer att ta blodprover med regelbundna mellanrum för att kontrollera att läkemedlet verkar effektivt och att din lever och dina njurar fungerar bra.

Om du har tagit för stor mängd av Xagrid

Om du har tagit för stor mängd Xagrid, eller om någon annan har tagit av ditt läkemedel, måste du omedelbart tala om det för läkare eller apotekspersonal. Visa dem Xagrid-förpackningen.

Om du har glömt att ta Xagrid

Ta dina kapslar så snart du kommer ihåg det. Ta nästa dos på den vanliga tiden. Ta inte dubbel dos för att kompensera för glömd dos.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan Xagrid orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem. Tala med din läkare om du är orolig.

Allvarliga biverkningar:

Mindre vanliga: Hjärtsvikt (tecken på detta är andnöd, bröstsmärta och bensvullnad på grund av vätskeansamling), svåra problem med hjärtfrekvensen eller hjärtrytmen (kammartakykardi, supraventrikulär takykardi eller förmaksflimmer), inflammation i pankreas som ger svår smärta i mage och rygg (pankreatit), blodkräkning eller blodig eller svart avföring, kraftig minskning av mängden blodkroppar som kan orsaka svaghet, blåmärken, blödning eller infektioner (pancytopeni), ökat tryck i artärerna i lungorna (pulmonell hypertension, tecken som omfattar andnöd, svullna ben eller fotleder samt att läppar och hud får en blåaktig färgton).

Sällsynta: Njursvikt (liten eller ingen urinerings) eller hjärtinfarkt.

Om du märker någon av dessa biverkningar ska du kontakta läkare omedelbart.

Mycket vanliga biverkningar: kan påverka fler än 1 av 10 personer

Huvudvärk.

Vanliga biverkningar: kan påverka upp till 1 av 10 personer

Yrsel, trötthet, snabba hjärtslag, oregelbundna eller kraftiga hjärtslag (palpitationer), illamående, diarré, magont, gaser, kräkningar, minskning av antalet röda blodkroppar (anemi), vätskeansamling eller utslag.

Mindre vanliga biverkningar: kan påverka upp till 1 av 100 personer

Svaghetskänsla eller sjukdomskänsla, högt blodtryck, oregelbundna hjärtslag, svimning, frossa eller feber, matsmältningsbesvär, aptitlöshet, förstoppning, blåmärken, blödning, svullnad (ödem), vikt förlust, muskelvärk, ledsmärta, ryggont, minskad eller förlorad känsel eller domningar, särskilt i huden, onormal känsla eller krypningar och stickningar, sömnlöshet, depression, förvirring, nervositet, muntorrhet, minnesförlust, andfåddhet, näsblod, allvarlig lunginfektion med feber, andnöd, hosta, slembildning, håravfall, kliande hud eller hudmissfärgning, impotens, bröstsmärta, minskat antal blodplättar som ökar risken för blödningar eller blåmärken (trombocytopeni), vätskeansamling runt lungorna eller en ökning av enzymer i levern. Din läkare kan komma att göra ett blodprov som kan visa en ökning av enzymer i din lever.

Sällsynta biverkningar: kan påverka upp till 1 av 1 000 personer

Blödande tandkött, viktökning, svår bröstsmärta (kärlkramp), hjärtmuskelsjukdom (tecken på detta är trötthet, bröstsmärta och palpitationer), hjärtförstoring, vätskeansamling runt hjärtat, förlust av koordination, talsvårigheter, torr hud, migrän, synstörningar eller dubbelseende, ringningar i öronen, yrsel när man reser sig upp från sittande eller liggande, ökat behov av att urinera nattetid, smärta, influensaliknande symtom, sömnlöshet, vidgade blodkärl, inflammation i tjocktarmen (tecken på detta är smärta, illamående och kräkningar), område med onormal täthet i lungan eller förhöjda kreatininnivåer i blodet som kan vara ett tecken på njurproblem.

Följande biverkningar har rapporterats men det är inte känt exakt hur ofta de inträffar:

- potentiellt livshotande, oregelbunden hjärtrytm (torsade de pointes);
- leverinflammation. Tecken på detta är illamående, kräkningar, klåda, guldfärgning av huden och ögonen och missfärgning av avföring och urin (hepatit);
- lunginflammation (tecken på detta är feber, hosta, andningssvårigheter och väsande andning som ger ärrbildning på lungorna), (allergisk alveolit, inklusive interstitiell lungsjukdom och pneumonit);
- njurinflammation (tubulointerstitiell nefrit).

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur Xagrid ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på kartongen och flasketiketten efter EXP. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

Om din läkare avbryter din behandling med läkemedlet, så bör du inte behålla några kvarblivna kapslar om inte din läkare ber dig att göra det. Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

Den aktiva substansen är anagrelid. Varje kapsel innehåller 0,5 mg anagrelid (som anagrelidhydroklorid).

Övriga innehållsämnen är:

Kapselns innehåll: povidon (E1201); kros-povidon; laktos, vattenfri; laktosmonohydrat; cellulosa, mikrokristallin (E460) och magnesiumstearat.

Kapselns hölje: gelatin och titandioxid (E171).

Märkbläck: shellack, stark ammoniumlösning, kaliumhydroxid (E525), svart järnoxid (E172).

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Xagrid levereras som ogenomskinliga, hårda, vita kapslar. De är märkta med ”S 063”.

Kapslarna tillhandahålls i flaskor med 100 hårda kapslar. Burken innehåller även en liten förseglad behållare. Den innehåller ett torkmedel som håller kapslarna torra. Förvara den förseglade behållaren i burken. Torkmedlet får inte avlägsnas eller förtäras.

Innehavare av godkännande för försäljning

Shire Pharmaceutical Contracts Limited
Hampshire International Business Park
Chineham, Basingstoke
Hampshire
RG24 8EP
Storbritannien
Tel: +44(0) 1256 894000
Fax: +44(0) 1256 894708
E-post: <mailto:medinfoemea@shire.com>

Tillverkare

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

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

България, Хрватска, Латвија, Литува, Magyarország, România, Slovenija, Slovenská republika

Shire Pharmaceuticals Ltd
Великобританија, Лielbritānija, 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)
Vid användning av mobiltelefon, ring
+34 91 422 9896
email: medinfoemea@shire.com

France
Shire France S.A.
Tél: +33 (0)800 907 913
Utanför Frankrike, ring +33 (0)1 40 67 32 90
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

Ireland

Shire Pharmaceuticals Ltd
United Kingdom
Tel: 1800 818 016
Utanför Irland, ring +44 800 055 6614
email: medinfoemea@shire.com

Suomi/Finland

Shire Sweden AB
Ruotsi
Puh/Tel: +358 (0)800 774 051
email: medinfoemea@shire.com

Ísland

Shire Sweden AB
Svíþjóð
Sími: +46 8 544 964 00
email: medinfoemea@shire.com

Sverige

Shire Sweden AB
Tel: 020-795 079
Utanför Sverige, ring +46 8 544 964 00
email: medinfoemea@shire.com

United Kingdom

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

Denna bipacksedel ändrades senast 06/2017.

Detta läkemedel har godkänts enligt reglerna om ”godkännande i undantagsfall”. Detta innebär att det inte varit möjligt att få fullständig information om detta läkemedel eftersom sjukdomen är sällsynt.

Europeiska läkemedelsmyndigheten går varje år igenom all ny information som kan ha kommit fram om detta läkemedel och uppdaterar denna bipacksedel när så behövs.

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu>. Där finns också länkar till andra webbplatser rörande sällsynta sjukdomar och behandlingar.

BILAGA IV

VETENSKAPLIGA SLUTSATSER OCH SKÄL TILL ÄNDRING AV VILLKOREN FÖR GODKÄNNANDENA FÖR FÖRSÄLJNING

Vetenskapliga slutsatser

Med hänsyn till PRAC:s utredningsprotokoll om den periodiska säkerhetsrapporten (de periodiska säkerhetsrapporterna) för anagrelid är CHMP:s slutsatser följande:

Under rapporteringsperioden återfanns nio nya fall genom sökning med SMQ för pulmonell hypertension, alla allvarliga. Pulmonell hypertension ingår i den kända säkerhetsprofilen för anagrelid, som för närvarande anges i avsnitt 4.8 i Produktresumén som ”sällsynta” biverkningar.

Baserat på det uppdaterade totala antalet på 35 ytterligare fall med pulmonell hypertension som återfanns från de kliniska prövningarna, bedömdes alla inte vara förknippade med underliggande behandlad sjukdom av trombocytemi, den rapporterade frekvensen för pulmonell hypertension från utvärderbara kliniska prövningar beräknades som $35/5578 = 0,0063$ (0,63 %), vilket motsvarar en ”mindre vanlig” händelse. Med tanke på de nio nya fallen som tyder på ett kausalt samband med anagrelid tillsammans med den omberäknade rapporterade frekvensen, anses en ändring från ”sällsynt” till ”mindre vanlig” lämplig. Förändringen ska således införas i bipacksedeln.

Dessa nya fall och den högre frekvensen fall ökar dessutom behovet av ytterligare information i avsnitt 4.4 i Produktresumén, för att uppmärksamma sjukvårdspersonal på dessa allvarliga biverkningar och behovet av övervakning av patienterna för eventuella symtom på pulmonell hypertension, inklusive hos patienter med anamnes på pulmonell hypertension. Bipacksedeln ska således uppdateras.

Eftersom Xagrid och Thromboreductin innehåller samma aktiva substans, med liknande behandlingsscheman, förväntas säkerhetsprofilen för denna risk vara liknande, trots lägre rapportering med Tromboreductin, ansåg därför PRAC att ändringarna av produktinformationen ska införas för båda läkemedlen.

CHMP instämmer i PRAC:s vetenskapliga slutsatser.

Skäl att ändra villkoren för godkännandet (godkännandena) för försäljning

Baserat på de vetenskapliga slutsatserna för anagrelid anser CHMP att nytta-riskförhållandet för läkemedlet (läkemedlen) som innehåller anagrelid är oförändrat under förutsättning att de föreslagna ändringarna görs i produktinformationen.

CHMP rekommenderar att villkoren för godkännandet (godkännandena) för försäljning ändras.