

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Хаgrid 0,5 mg твърди капсули.

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка твърда капсула съдържа 0,5 mg анагрелид (*anagrelide*) (под формата на анагрелид хидрохлорид).

Помощно(и) вещество(а) с известно действие

Всяка капсула съдържа лактоза монохидрат (53,7 mg) и безводна лактоза (65,8 mg).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Твърда капсула.

Матова бяла твърда капсула, върху която е отпечатано "S 063".

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Хаgrid е показан за намаляване на повишен брой тромбоцити при рискови пациенти с есенциална (хеморагична) тромбоцитемия (ЕТ) и проявена непоносимост към текущата терапия или при пациенти, чийто повишен брой тромбоцити не се понижава до приемливи нива чрез прилаганата в момента терапия.

Рисков пациент

Понятието "рисков пациент с есенциална (хеморагична) тромбоцитемия" се определя чрез една или повече от следните характеристики:

- > 60 годишна възраст или
- брой тромбоцити > $1000 \times 10^9/l$, или
- анамнеза за тромбохеморагични събития.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Терапията с Хаgrid следва да се започне от лекар, който има опит в овладяването на есенциална тромбоцитемия.

Дозировка

Препоръчителната начална доза анагрелид е 1 mg/ден, която се прилага перорално, разделена на две дози (0,5 mg/доза).

Началната доза трябва да се поддържа в продължение на поне една седмица. След една седмица дозата може да се титрира, за всеки отделен пациент, с цел да се постигне най-ниската ефективна доза, която е нужна за намаляване и/или поддържане на брой на тромбоцитите под $600 \times 10^9/l$, а в идеалния случай при нива между $150 \times 10^9/l$ и $400 \times 10^9/l$. Стъпката за увеличаване на дозата не трябва да превишава 0,5 mg/ден в рамките на една седмица, като препоръчителната максимална еднократна доза не бива да превишава 2,5 mg (вж. точка 4.9). По време на клиничното разработване са използвани дози от 10 mg/ден.

Ефектите от терапията с анагрелид трябва да се наблюдават редовно (вж. точка 4.4). Ако началната доза е > 1 mg/ден, изследвания на тромбоцитите трябва да се правят на всеки два дни през първата седмица от терапията и поне веднъж седмично след това до постигане на стабилна поддържаща доза. Обикновено се наблюдава понижаване на броя тромбоцити в рамките на 14 до 21 дни след началото на терапията, като при повечето пациенти се наблюдава и се поддържа адекватен отговор на терапията с доза от 1 до 3 mg/ден (за допълнителна информация за клиничните ефекти, вижте точка 5.1).

Старческа възраст

Наблюдаваните фармакокинетични различия между пациентите в старческа възраст и пациентите в млада възраст с ЕТ (вж. точка 5.2) не оправдават използването на различна начална схема или различна стъпка за титриране на дозата, за да се получи индивидуална, оптимизирана за пациента, схема на анагрелид.

По време на клиничното разработване приблизително 50% от третираните с анагрелид пациенти са били на възраст над 60 години и при тях не е била необходима промяна в дозировката, специфична за възрастта. Както може да се очаква обаче, при пациентите в тази възрастова група са наблюдавани два пъти повече сериозни нежелани събития (предимно кардиологични).

Бъбречно увреждане

Има ограничени фармакокинетични данни за тази популация пациенти. Преди започване на терапията следва да се оценят потенциалните рискове и ползи от терапията с анагрелид при пациенти с нарушена бъбречна функция (вж. точка 4.3).

Чернодробно увреждане

Има ограничени фармакокинетични данни за тази популация пациенти. Чернодробният метаболизъм представлява обаче основен път за клирънс на анагрелид и затова може да се очаква чернодробната функция да повлияе върху този процес. Затова е препоръчително пациентите с умерено или тежко чернодробно увреждане да не се подлагат на терапия с анагрелид. Преди започване на лечение трябва да се оценят потенциалните рискове и ползи от терапия с анагрелид при пациенти с леко нарушена чернодробна функция (вж. точки 4.3 и 4.4).

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на анагрелид при деца не са установени. Опитът при деца и юноши е много ограничен; анагрелид трябва да се използва с повишено внимание при тази група пациенти. При липса на специфични педиатрични указания се счита, че е уместно за педиатричната популация да се прилагат диагностичните критерии на СЗО, както при възрастни с диагноза ЕТ. Указанията за диагностициране на есенциална тромбоцитемия трябва да се следват внимателно, и в случай на несигурност диагнозата трябва периодично да се преоценява, като се положат усилия да се разграничи от наследствената или вторичната тромбоцитоза, което може да включва генетичен анализ и костномозъчна биопсия.

Обикновено при високорискови педиатрични пациенти се обмисля циторедуктивна терапия.

Лечение с анагрелид трябва да се започва само когато пациентът показва признаци на прогресия на заболяването или страда от тромбоза. Ако се започне лечение, ползите и рисковете от лечението с анагрелид трябва редовно да се проследяват и периодично да се оценява необходимостта от продължаване на лечението.

Лекуващият лекар определя таргетните нива на тромбоцитите индивидуално при всеки пациент.

Трябва да се обмисля спиране на лечението при педиатрични пациенти, които не се повлияват задоволително от лечението след приблизително 3 месеца (вж. точка 4.4).

Наличните понастоящем данни са описани в точки 4.4, 4.8, 5.1 и 5.2, но препоръки за дозировката не могат да бъдат дадени.

Начин на приложение

За перорално приложение. Капсулите трябва да се преглъщат цели. Да не се разтрошават и съдържимото да не се разрежда с течност.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към анагрелид или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

Пациенти с умерена или тежка степен на чернодробно увреждане.

Пациенти с умерена или тежка степен на бъбречно увреждане (креатининов клирънс < 50 ml/min).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Чернодробно увреждане

Преди започване на лечение трябва да се оценят потенциалните рискове и ползи от терапия с анагрелид при пациенти с леко нарушена чернодробна функция. Не се препоръчва при пациенти с повишени трансаминази (> 5 пъти над горната граница на нормата) (вж. точки 4.2 и 4.3).

Бъбречно увреждане

Преди започване на лечение трябва да се оценят потенциалните рискове и ползи от терапия с анагрелид при пациенти с нарушена бъбречна функция (вж. точки 4.2 и 4.3).

Тромботичен риск

Внезапно прекъсване на лечението трябва да се избягва поради риск от внезапно повишаване на броя на тромбоцитите, което може да доведе до потенциално летални тромботични усложнения, като мозъчен инфаркт. Пациентите трябва да бъдат инструктирани как да разпознават ранните признаци и симптоми, предполагащи тромботични усложнения, като мозъчен инфаркт, и ако се появят симптоми, да потърсят медицинска помощ.

Прекъсване на лечението

В случай на промяна на дозата или прекратяване на лечението, възстановяването на броя на тромбоцитите е променливо, но броят тромбоцити ще започне да се увеличава до 4 дни след спиране на терапията с анагрелид и ще се върне на нивата отпреди началото на терапията в рамките на 10 до 14 дни, възможен е ребаунд над изходните стойности. Ето защо тромбоцитите трябва често да се проследяват (вж. точка 4.2).

Мониторинг

Терапията изисква непрекъснато клинично наблюдение на пациента, което включва пълна кръвна картина (хемоглобин, бели кръвни клетки и тромбоцити), оценка на чернодробната (ALT и AST) и бъбречната (серумен креатинин и урея) функция и електролитите (калий, магнезий и калций).

Сърдечносъдови

Съобщени са сериозни сърдечносъдови нежелани лекарствени реакции, включително случаи на torsade de pointes, вентрикуларна тахикардия, кардиомиопатия, кардиомегалия и застойна сърдечна недостатъчност (вж. точка 4.8).

Анагрелид трябва да се използва с повишено внимание при пациенти с известни рискови фактори за удължаване на QT интервала, като синдром на вродено удължаване на QT, известна анамнеза за придобито удължаване на QTc, лекарствени продукти, които могат да удължат QTc интервала, и хипокалиемия.

Трябва да се внимава също при популации, които могат да имат по-висока максимална плазмена концентрация (C_{max}) на анагрелид или неговия активен метаболит, 3-хидрокси-анагрелид, напр. чернодробно увреждане или използване с инхибитори на CYP1A2 (вж. точка 4.5).

Препоръчва се внимателно наблюдение за ефект върху QTc интервала.

Препоръчва се сърдечносъдов преглед преди лечението, включително начално ЕКГ и ехокардиография, при всички пациенти преди започване на терапия с анагрелид. Всички пациенти трябва да се следят редовно по време на терапията (напр. ЕКГ или ехокардиография) за данни за ефекти върху сърдечносъдовата система, които могат да изискват допълнителен кардиологичен преглед и изследване. Хипокалиемията или хипомагнезиемията трябва да бъдат коригирани преди приложението на анагрелид и трябва да се наблюдават периодически по време на терапията.

Анагрелидът е инхибитор на цикличната АМФ фосфодиестераза III и поради неговите позитивни инотропни и хронотропни ефекти анагрелид трябва да се използва с повишено внимание при пациенти на всякаква възраст с известно или подозирано сърдечно заболяване. Освен това тежки сърдечносъдови нежелани събития са се появили и при пациенти без подозирано сърдечно заболяване и без отклонения при сърдечносъдовия преглед преди терапията.

Анагрелид трябва да се използва само ако потенциалните ползи от терапията са по-големи от потенциалните рискове.

Белодробна хипертония

При пациенти, лекувани с анагрелид, се съобщава случаи на белодробна хипертония. Пациентите трябва да бъдат оценени за признаци и симптоми на подлежащо кардиопулмонално заболяване, преди да се започне и по време на терапията с анагрелид.

Педиатрична популация

Има много ограничени данни за употребата на анагрелид при педиатричната популация и анагрелид трябва да се използва с повишено внимание при тази група пациенти: (вж. точки 4.2, 4.8, 5.1 и 5.2).

Както при възрастната популация, преди лечението и редовно по време на лечението, трябва да се проследява пълната кръвна картина и да се прави оценка на сърдечната, чернодробната и бъбречната функция. Заболяването може да прогресира до миелофиброза или AML. Въпреки че скоростта на такава прогресия не е известна, ходът на заболяването при децата е по-продължителен и поради това те може да са изложени на по-висок риск от злокачествена трансформация в сравнение с възрастните. Децата трябва да се проследяват редовно за прогресия на заболяването в съответствие със стандартната клинична практика като физикален преглед, оценка на релевантните маркери на заболяването и костномозъчна биопсия.

Всички отклонения трябва да се оценяват незабавно и да се вземат подходящи мерки, които също може да включват намаляване на дозата, прекъсване или спиране на лечението.

Клинично значими взаимодействия

Анагрелидът е инхибитор на цикличната АМФ фосфодиестераза III (PDE III). Не се препоръчва едновременната употреба на анагрелид с други PDE III инхибитори като милринон, амринон, еноксимон, олпринон и цилостразол.

Едновременната употреба на анагрелид и ацетилсалицилова киселина се свързва с големи хеморагични събития (вж. точка 4.5).

Помощни вещества

Хагрид съдържа лактоза. Пациенти с редки наследствени заболявания, като непоносимост към галактоза, Ларр лактазен дефицит или на глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат този лекарствен продукт.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Проведени са само ограничени фармакокинетични и/или фармакодинамични проучвания за възможните взаимодействия между анагредид и други лекарствени продукти.

Ефекти на други активни вещества върху анагредид

- *In vivo* проучвания за взаимодействията при хора показват, че дигоксин и варфарин не влияят върху фармакокинетичните свойства на анагредид.

Инхибитори на CYP1A2

- Анагредид се метаболизира предимно чрез CYP1A2. Известно е, че CYP1A2 се инхибира от няколко лекарствени продукта, включително флувоксамин и еноксацин, като такива лекарствени продукти теоретично биха могли да имат неблагоприятно влияние върху клирънса на анагредид.

Индуктори на CYP1A2

- Индукторите на CYP1A2 (като омепразол) биха могли да намалят експозицията на анагредид (вж. точка 5.2). Последствията относно профила на безопасност и ефикасност на анагредид не са установени. Ето защо при пациенти, приемащи съпътстващи индуктори на CYP1A2, се препоръчва клинично и биологично проследяване. Ако е необходимо, може да се коригира дозата анагредид.

Ефекти на анагредид върху други активни вещества

- Анагредид демонстрира известна ограничена инхибиторна активност към CYP1A2, което може да представлява теоретичен потенциал за взаимодействие с други едновременно прилагани лекарствени продукти, които използват същия механизъм на клирънс, напр. теофилин.
- Анагредидът е инхибитор на PDE III. Действието на лекарствени продукти с подобни свойства, като например инотропите милринон, еноксимон, амринон, олпринон и цитостазол може да се усили от прилагането на анагредид.
- *In vivo* проучвания за взаимодействията при хора показват, че анагредид не влияе върху фармакокинетичните свойства на дигоксин и варфарин.
- При дозите, препоръчвани за употреба при лечението на есенциална тромбоцитемия, анагредид може да усили действието на други лекарствени продукти, които инхибират или модифицират тромбоцитната функция, напр. ацетилсалицилова киселина.
- Едно клинично проучване за взаимодействията при здрави хора показва, че едновременно многократно прилагане на анагредид 1 mg веднъж дневно и ацетилсалицилова киселина 75 mg веднъж дневно може да повиши ефектите на антитромбоцитна агрегация на всяко от активните вещества в сравнение със самостоятелното приложение на ацетилсалицилова киселина. Някои пациенти с ЕТ, лекувани едновременно с ацетилсалицилова киселина и анагредид, получават значителни кръвоизливи. Затова, преди да се започне лечение, трябва да се преценят потенциалните рискове от едновременната употреба на анагредид с ацетилсалицилова киселина, особено при пациенти с висок рисков профил за кръвоизливи.
- Анагредид може да предизвика разстройство на интестиналната функция при някои пациенти и да наруши абсорбцията на пероралните хормонални контрацептиви.

Взаимодействия с храна

- Храната забавя абсорбцията на анагредид, но не променя значително системната експозиция.
- Ефектите на храната върху бионаличността не се считат за клинично релевантни към употребата на анагредид.

Педиатрична популация

Проучвания за взаимодействия са провеждани само при възрастни.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Жени с детероден потенциал

Жени с детероден потенциал трябва да използват подходящи мерки за контрол на раждаемостта по време на лечението с анагрелид.

Бременност

Липсват достатъчно данни за употребата на анагрелид при бременни жени. Проучванията при животни показват репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3). Потенциалният риск при хора не е известен. Ето защо Xagrid не се препоръчва по време на бременност.

Ако анагрелид се използва по време на бременност или ако пациентката забременее, докато приема лекарствения продукт, тя трябва да бъде уведомена за потенциалния риск за плода.

Кърмене

Не е известно дали анагрелид/метаболитите се екскретират в кърмата. Наличните данни при животни показват екскреция на анагрелид/метаболитите в млякото. Не може да се изключи риск за новородените/кърмачетата. Кърменето трябва да се преустанови по време на лечение с анагрелид.

Фертилитет

Няма данни за ефекта на анагрелид върху фертилитета при хора. При мъжки плъхове няма ефект върху фертилитета или репродуктивната дейност при анагрелид. Анагрелид нарушава имплантацията при женски плъхове, когато се използва в дози, надвишаващи терапевтичния диапазон (вж. точка 5.3).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

При клиничното разработване често е съобщавано замайване. На пациентите се препоръчва да не шофират или управляват машини, докато приемат анагрелид, ако изпитват замайване.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Резюме на профила на безопасност

Безопасността на анагрелид е изследвана в 4 открити клинични проучвания. В 3 от тези проучвания са оценени за безопасност 942 пациенти, които получават анагрелид в средна доза приблизително 2 mg/ден. При тези изпитвания 22 пациенти приемат анагрелид за период до 4 години.

При последното проучване са оценени за безопасност 3660 пациенти, които получават анагрелид в средна доза приблизително 2 mg/ден. При това проучване 34 пациенти приемат анагрелид за период до 5 години.

Най-често съобщаваните нежелани реакции, асоциирани с анагрелид, са: главоболие, което възниква при приблизително 14% от пациентите, сърцебиене - при приблизително 9%, задръжка на течности и гадене, и двете - при приблизително 6%, и диария - при 5%. Тези нежелани лекарствени реакции са очаквани, като се има предвид фармакологията на анагрелид (инхибиране на PDE III). Постепенното титриране на дозата може да помогне за намаляване на тези ефекти (вж. точка 4.2).

Списък на нежеланите лекарствени реакции в табличен вид

Нежеланите лекарствени реакции, възникнали при клиничните изпитвания, изпитванията за безопасност след получаване на разрешение за употреба и спонтанните съобщения са представени в таблицата по-долу. Втрے в системно-органните класове те са изброени под

следните заглавия: Много чести ($\geq 1/10$); Чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); Нечести ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$); Редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1000$); Много редки ($< 1/10\,000$), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка). При всяко групиране по честота, нежеланите лекарствени реакции се изброяват в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

Системо- органен клас по MedDRA	Честота на нежеланите лекарствени реакции				
	Много чести	Чести	Нечести	Редки	С неизвестна честота
Нарушения на кръвта и лимфната система		Анемия	Панцитопения Тромбоцитопения Хеморагия Екхимоза		
Нарушения на метаболизма и храненето		Задръжка на течности	Оток Загуба на тегло	Повишаване на теглото	
Нарушения на нервната система	Главоболие	Замайване	Депресия Амнезия Обърканост Безсъние Парестезии Хипоестезия Нервност Сухота в устата	Мигрена Дизартрия Сънливост Нарушена координация	Мозъчен инфаркт*
Нарушения на очите				Диплопия Зрителни аномалии	
Нарушения на ухото и лабиринта				Тинитус	
Сърдечни нарушения		Тахикардия Сърцебиене	Вентрикуларна тахикардия Застойна сърдечна недостатъчност Предсърдно мъждене Супра- вентрикуларна тахикардия Аритмия Хипертония Синкоп	Инфаркт на миокарда Кардиомиопатия Кардиомегалия Перикарден излив Стенокардия Ортостатична хипотония Вазодилатация Стенокардия на Prinzmetal	Torsade de pointes
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения			Белодробна хипертония Пневмония Плеврален излив Диспнея Епистаксис	Белодробни инфилтрати	Интер- стициална белодробна болест включително пневмонит и алергичен алвеолит
Стомашино- чревни нарушения		Диария Повръщане Коремна болка Гадене Флатуленция	Гастро- интестинален кръвоизлив Панкреатит Анорексия Диспепсия Запек Гастро- интестинално нарушение	Колит Гастрит Гингивално кървене	

Системо- органен клас по MedDRA	Честота на нежеланите лекарствени реакции				
	Много чести	Чести	Нечести	Редки	С неизвестна честота
Хепато- билиарни нарушения			Повишени чернодробни ензими		Хепатит
Нарушения на кожата и подкожната тъкан		Обрив	Алоpecia Сърбеж Промяна на цвета на кожата	Суха кожа	
Нарушения на мускулно- скелетната система и съединителнат а тъкан			Артралгия Миалгия Болка в гърба		
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища			Импотентност	Бъбречна недостатъчност Ноктурия	Тубулоинтер- стициален нефрит
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение		Умора	Болка в гърдите Треска Студени тръпки Неразположение Слабост	Грипоподобен синдром Болка Астения	
Изследвания				Повишен креатинин в кръвта	

* Мозъчен инфаркт (вж. точка 4.4 Тромботичен риск)

Педиатрична популация

48 пациенти на възраст 6 до 17 години (19 деца и 29 юноши) са получавали анагрелид в продължение на максимум 6,5 години или в клинични проучвания, или като част от регистър на заболяването (вж. точка 5.1).

Повечето наблюдавани нежелани събития са сред изброените в КХП. Данните за безопасност обаче са ограничени и не позволяват да се направи значимо сравнение между възрастните и педиатричните пациенти (вж. точка 4.4).

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез **национална система за съобщаване, посочена в Приложение V**.

4.9 Предозиране

Получени са постмаркетингови съобщения за случаи на умишлено предозиране с анагрелид. Симптомите, за които се съобщава, включват синусова тахикардия и повръщане. Симптомите са отзвучали с консервативно лечение.

Анагрелид в дози по-високи от препоръчаните води до понижаване на кръвното налягане, с изолирани случаи на хипотония. Еднократна доза от 5 mg анагрелид може да доведе до спад на кръвното налягане, обикновено съпроводен със замаяване.

Не е идентифициран специфичен антидот за анагрелид. В случай на предозиране е необходимо строго клинично наблюдение на пациента. Това включва следене на броя на тромбоцитите за тромбоцитопения. Дозата трябва да се намали или лечението да се спре, според случая, до възстановяване на тромбоцитите в рамките на нормалните нива (вж. точка 4.4).

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Други антинеопластични средства, АТС код: L01XX35.

Механизъм на действие

Точният механизъм на действие, чрез който анагрелид намалява броя на тромбоцитите в кръвта все още не е известен. В проучвания в клетъчни култури анагрелид потиска експресията на транскрипционните фактори, включително GATA-1 и FOG-1, необходими за мегакариоцитопоезата, като в крайна сметка се стига до намалено производство на тромбоцити.

При *in vitro* изследвания на човешката мегакариоцитопоеза е установено, че инхибиторното действие на анагрелид върху формирането на тромбоцити у човека се медира чрез забавяне на матurationта на мегакариоцитите и намаляването на техния размер и плоидност. Данни за подобно *in vivo* действие са наблюдавани в проби от костномозъчна биопсия от лекувани пациенти.

Анагрелид е инхибитор на цикличната АМФ фосфодиестераза III.

Клинична ефикасност и безопасност

Безопасността и ефикасността на анагрелид като средство за понижаване на броя тромбоцити са оценени в четири открити неконтролирани клинични изпитвания (номера на изпитванията: 700-012, 700-014, 700-999 и 13970-301), включващи повече от 4000 пациенти с миелопролиферативни неоплазми (МПН). При пациентите с есенциална тромбоцитемия пълният отговор се дефинира като намаляване на броя тромбоцити до $\leq 600 \times 10^9/l$ или $\geq 50\%$ намаление спрямо изходните стойности и поддържане на намалението за период от поне 4 седмици. При изпитвания 700-012, 700-014, 700-999 и изпитване 13970-301 времето за постигане на пълен отговор варира от 4 до 12 седмици. Клиничната полза по отношение на тромбоеморагични събития не е убедително демонстрирана.

Ефекти върху сърдечната честота и QTc интервала

Ефектът на две дозови нива анагрелид (еднократни дози от 0,5 mg и 2,5 mg) върху сърдечната честота и QTc интервала е оценен в едно двойно-сляпо, рандомизирано, плацебо- и активно-контролирано, крътосано проучване при здрави възрастни мъже и жени.

През първите 12 часа се наблюдава свързано с дозата увеличение на сърдечната честота, като максималното увеличение се наблюдава около времето на максималните концентрации. Максималната промяна в средната стойност на сърдечната честота се наблюдава на 2-ия час след приложението и е +7,8 удара в минута (у/мин) за 0,5 mg и +29,1 у/мин за 2,5 mg.

Преходно увеличение на средната стойност на QTc се наблюдава и при двете дози през периоди на увеличаваща се сърдечна честота, като максималната промяна в средното QTcF (Fridericia correction) е +5,0 msec, проявяваща се на 2-ия час за 0,5 mg, и +10,0 msec, проявяваща се на 1-ия час за 2,5 mg.

Педиатрична популация

В открито клинично проучване при 8 деца и 10 юноши (включително пациенти, които не са предварително лекувани с анагрелид или които са получавали анагрелид в продължение на максимум 5 години преди проучването) медианата на броя на тромбоцитите намалява до контролираните нива след 12 седмици на лечение. Съществува тенденция средната дневна доза да бъде по-висока при юношите.

В педиатрично проучване по регистър, медианата на броя на тромбоцитите е намалена след диагностицирането, и се поддържа в продължение на максимум 18 месеца при 14 педиатрични

пациенти с ЕТ (4 деца, 10 юноши), лекуващи се с анагрелид. В по-ранни открити проучвания, намаление на медианата на броя на тромбоцитите е наблюдавано при 7 деца и 9 юноши, лекувани между 3 месеца и 6,5 години.

Средната обща дневна доза на анагрелид във всички проучвания при педиатрични пациенти с ЕТ силно варира, но като цяло данните показват, че при юношите може да се използват начални и поддържащи дози, подобни на тези при възрастните, и че по-ниска начална доза от 0,5 mg/ден би била по-подходяща при деца над 6 години (вж. точки 4.2, 4.4, 4.8, 5.2). При всички педиатрични пациенти е необходимо внимателно титриране на дневната доза, специфична за всеки пациент.

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

След перорално приложение на анагрелид при хора, най-малко 70% се абсорбират чрез гастроинтестиналния тракт. При участници на гладно пиковите нива в плазмата се достигат около 1 час след приложение. От фармакокинетичните данни от здрави лица установява, че храната намалява C_{max} на анагрелида с 14%, но увеличава AUC с 20%. Храната намалява също и C_{max} на активния метаболит, 3-хидроксид-анагрелид, с 29%, но няма никакъв ефект върху AUC.

Биотрансформация

Анагрелид се метаболизира предимно чрез CYP1A2, като образува 3-хидроксид анагрелид, който се метаболизира по-нататък посредством CYP1A2 до неактивния метаболит 2-амино-5, 6-дихлоро-3, 4-дихидрохиназолин.

Ефектът на омепразол, индуктор на CYP1A2, върху фармакокинетиката на анагрелид е изследван при 20 здрави възрастни участници след многократно приложение веднъж дневно на доза 40 mg. Резултатите показват, че в присъствието на омепразол $AUC_{(0-\infty)}$, $AUC_{(0-t)}$ и C_{max} на анагрелид са спаднали съответно с 27%, 26% и 36%; а съответните стойности за 3-хидроксид анагрелид – метаболит на анагрелид – са спаднали съответно с 13%, 14% и 18%.

Елиминиране

Плазменият полуживот на анагрелид е кратък, приблизително 1,3 часа, и както се очаква от неговия полуживот, няма данни за натрупване на анагрелид в плазмата. По-малко от 1% се открива в урината като анагрелид. Средното отделяне на 2-амино-5, 6-дихлоро-3, 4-дихидрохиназолин в урината е приблизително 18-35% от приложената доза.

Освен това, тези резултати не показват никакви данни за автоиндукция на клирънса на анагрелида.

Линейност

Пропорционалност на дозата е констатирана в дозовия диапазон от 0,5 mg до 2 mg.

Педиатрична популация

Фармакокинетичните данни от експонирани на гладно деца и юноши (възрастов диапазон 7 до 16 години) с есенциална тромбоцитемия показват, че дозата и коригираните експозиция, C_{max} и AUC на анагрелид имат тенденция да са по-високи при децата/юношите в сравнение с възрастните. Наблюдава се освен това тенденция към по-висока коригирана спрямо дозата експозиция на активния метаболит.

Старческа възраст

Фармакокинетичните данни от прилагане на гладно при пациенти в старческа възраст с ЕТ (възрастов диапазон 65 до 75 години), сравнени с прилагане на гладно при възрастни пациенти (възрастов диапазон 22 до 50 години), показват, че C_{max} и AUC на анагрелид са съответно с 36% и 61% по-високи при пациентите в старческа възраст, но че C_{max} и AUC на активния метаболит, 3-хидроксид анагрелид, са съответно с 42% и 37% по-ниски при пациентите в старческа възраст.

Тези разлики вероятно се дължат на по-ниския пресистемен метаболизъм на анагрелид до 3-хидроксид анагрелид при пациентите в старческа възраст.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Токсичност при многократно прилагане

След многократно перорално прилагане на анагрелид при кучета се наблюдава субендокардиален кръвоизлив и фокална некроза на миокарда при дози от 1 mg/kg/ден или по-високи и при мъжките, и при женските, като мъжките са по-чувствителни. Нивото на ненаблюдавани нежелани ефекти (no observed effect level, NOEL) за мъжки кучета (0,3 mg/kg/ден) отговаря съответно на 0,1, 0,1 и 1,6 пъти AUC при хора за анагрелид от 2 mg/ден и метаболитите BCH24426 и RL603.

Репродуктивна токсикология

Фертилитет

Установено е, че при мъжки плъхове анагрелид в перорални дози до 240 mg/kg/ден (> 1000 пъти дозата от 2 mg/ден въз основа на площта на телесната повърхност) няма ефект върху фертилитета и репродуктивната дейност. При женските плъхове, при 30 mg/kg/ден се наблюдава увеличение на пери- и постимплантационните загуби и намаление на средния брой живи ембриони. NOEL (10 mg/kg/ден) в този смисъл е 143, 12 и 11 пъти по-високо съответно от AUC при хора, на които е приложена доза анагрелид от 2 mg/ден, и от метаболитите BCH24426 и RL603.

Проучвания на ембриофеталното развитие

Токсични за майките дози анагрелид при плъхове и зайци са асоциирани с повишена ембрионална резорбция и фетална смърт.

В едно проучване на пери- и постнаталното развитие при женски плъхове, анагрелид в перорални дози от ≥ 10 mg/kg довежда до увеличение на продължителността на гестацията без неблагоприятен ефект. При дозата на NOEL (3 mg/kg/ден) AUC на анагрелид и метаболитите BCH24426 и RL603 е 14, 2 и 2 пъти по-висока от AUC при хора, на които е приложена перорална доза анагрелид от 2 mg/ден.

Анагрелид от ≥ 60 mg/kg увеличава продължителността на раждането и смъртността съответно при майката и при фетусите. При дозата на NOEL (30 mg/kg/ден) AUC за анагрелид и метаболитите BCH24426 и RL603 са съответно 425, 31 и 13 пъти по-високи от AUC при хора, на които е приложена перорална доза анагрелид от 2 mg/ден.

Мутагенен и карциногенен потенциал

Проучвания върху генотоксичния потенциал на анагрелид не са показали мутагенни или кластогенни ефекти.

По време на 2-годишно проучване за карциногенност при плъхове са наблюдавани не-неопластични и неопластични находки, които са били свързани или отдадени на прекомерен фармакологичен ефект. Сред тях е увеличената честота на надбъбречните феохромоцитомы спрямо контролната група при мъжките животни за всички дози (≥ 3 mg/kg/ден) и при женските, приемащи 10 mg/kg/ден и повече. Най-ниската доза при мъжките (3 mg/kg/ден) съответства на 37 пъти експозицията при хора въз основа на AUC след прилагане на доза 1 mg два пъти дневно. Маточните аденокарциноми с епигенетичен произход могат да се свържат с ензимна индукция от семейство CYP1. Те са наблюдавани при женски животни, получаващи 30 mg/kg/ден, което съответства на 572 пъти експозицията при хора въз основа на AUC след прилагане на доза 1 mg два пъти дневно.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Капсулно съдържимо

Повидон (E1201)

Лактоза, безводна

Лактоза монохидрат

Микрокристална целулоза, (E460)

Кросповидон

Магнезиев стеарат

Състав на капсулата

Желатин

Титанов диоксид (E171)

Печатно мастило

Шеллак

Силен амониев разтвор

Калиев хидроксид (E525)

Железен оксид, черен (E172)

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

4 години

6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Бутилки от полиетилен с висока плътност (HDPE) със запушалки, защитени от деца, и сушител, съдържащи 100 капсули.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Няма специални изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Takeda Pharmaceuticals International AG Ireland Branch

Block 2 Miesian Plaza

50 – 58 Baggot Street Lower

Dublin 2

D02 HW68

Ирландия

8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/04/295/001

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 16 ноември 2004 г.

Дата на последно подновяване: 18 юли 2014 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА
ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И
УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА
РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И
ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ
ПРОДУКТ**

А. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителя(ите), отговорен(ни) за освобождаване на партидите

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

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по ограничено лекарско предписание (вж. Приложение I: Кратка характеристика на продукта, точка 4.2).

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Притежателят на разрешението за употреба трябва да информира Европейската комисия за маркетинговите планове за лекарствения продукт, разрешен за употреба с това решение.

- **Периодични актуализирани доклади за безопасност**

Изискванията за подаване на периодични актуализирани доклади за безопасност за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

- **План за управление на риска (ПУР)**

Неприложимо.

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

A. ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

**ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА
ВЪНШНА КАРТОНЕНА ОПАКОВКА**

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Хagrid 0,5 mg твърди капсули
анагрелид

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Една твърда капсула съдържа 0,5 mg анагрелид (като анагрелид хидрохлорид).

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа също лактоза. За допълнителна информация вижте листовката.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

100 твърди капсули

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Перорално приложение
Преди употреба прочетете листовката.

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА
ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/04/295/001

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Xagrid

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор.

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ПЪРВИЧНАТА ОПАКОВКА

ЕТИКЕТ НА БУТИЛКАТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Хаgrid 0,5 mg твърди капсули
анагрелид

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Една твърда капсула съдържа 0,5 mg анагрелид (като анагрелид хидрохлорид).

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа също лактоза. За допълнителна информация вижте листовката.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

100 твърди капсули

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Перорално приложение
Преди употреба прочетете листовката.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Takeda Pharmaceuticals International AG Ireland Branch
Dublin 2
Ирландия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/04/295/001

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА****17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД****18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: информация за пациента

Хagrid 0,5 mg твърди капсули анагрелид (anagrelide)

Прочетете внимателно цялата листовка преди да започнете да приемате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка:

1. Какво представлява Хagrid и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Хagrid
3. Как да приемате Хagrid
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Хagrid
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Хagrid и за какво се използва

Хagrid съдържа активното вещество анагрелид. Хagrid е лекарство, което въздейства върху развитието на тромбоцитите. То намалява броя тромбоцити, произвеждани от костния мозък, което води до намаление на броя тромбоцити в кръвта към по-нормални нива. Ето защо лекарството се използва при пациенти с есенциална тромбоцитемия.

Есенциалната тромбоцитемия е заболяване, което се появява, когато костният мозък произвежда прекалено голям брой от кръвните клетки, известни като "тромбоцити". Прекалено големият брой тромбоцити в кръвта може да доведе до сериозни проблеми с кръвообращението и съсирването на кръвта.

2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Хagrid

Не приемайте Хagrid

- ако сте алергични към анагрелид или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6). Алергичната реакция може да се прояви като обрив, сърбеж, подуване на лицето или устните, или недостиг на въздух;
- ако имате умерени или тежки чернодробни проблеми;
- ако имате умерени или тежки проблеми с бъбреците.

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар, преди да приемете Хagrid:

- ако имате или се съмнявате, че имате, проблеми със сърцето;
- ако сте родени със или имате семейна анамнеза за удължен QT интервал (което се вижда от ЕКГ, електрически запис на сърцето), приемате други лекарства, които водят до

- неестествени промени в ЕКГ или ако имате ниски нива на електролитите, например калий, магнезий или калций (вижте точка „Други лекарства и Xagrid”);
- ако имате проблеми с черния дроб или бъбреците;

В комбинация с ацетилсалицилова киселина (вещество, присъстващо в много лекарства, използвани за облекчаване на болката и сваляне на температурата, а също и за предотвратяване на кръвни съсиреци, известно също като аспирин) съществува повишен риск от силни кръвоизливи (кървене) (вижте точка „Други лекарства и Xagrid”).

Докато приемате Xagrid, трябва да приемате точната доза, предписана от Вашия лекар. Не спирайте приема на лекарството, без първо да говорите с Вашия лекар. Не спирайте внезапно приема на това лекарство, без да се консултирате с Вашия лекар. Внезапното спиране на приема на лекарството може да доведе до повишен риск от инсулт.

Признаците и симптомите на инсулт могат да включват внезапно изтръпване или слабост на лицето, ръката или крака, особено от едната страна на тялото, внезапно объркване, проблеми с говора или затруднено разбиране на речта, внезапно затруднено виждане с едното или двете очи, внезапни проблеми с ходенето, виене на свят, загуба на равновесие или липса на координация и внезапно силно главоболие без известна причина. Моля, потърсете незабавна медицинска помощ.

Деца и юноши

Съществуват ограничени данни за употребата на Xagrid при деца и юноши, ето защо това лекарство трябва да се прилага с повишено внимание.

Други лекарства и Xagrid

Информирайте Вашия лекар или фармацевт, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемате други лекарства.

Съобщете на Вашия лекар, ако приемате някое от следните лекарства:

- лекарства, които могат да променят Вашия сърдечен ритъм, например соталол, амиодарон;
- флувоксамин, използван за лечение на депресия;
- някои видове антибиотици като еноксацин, използван за лечение на инфекции;
- теофилин, използван за лечение на тежки форми на астма и дихателни проблеми;
- лекарства, използвани за лечение на проблеми със сърцето, например милринон, еноксимон, амринон, олпринон и цилостазол;
- ацетилсалицилова киселина (вещество, присъстващо в много лекарства, използвани за облекчаване на болката и сваляне на температурата, а също и за предотвратяване на кръвни съсиреци, известно също като аспирин);
- други лекарства, използвани за лечение на заболявания, засягащи тромбоцитите в кръвта, например клопидогрел;
- омепразол, използван за намаляване на количеството киселина, произвеждано в стомаха;
- орални контрацептиви: ако получите тежка диария, докато приемате това лекарство, това може да намали действието на оралния контрацептив, ето защо се препоръчва използване на допълнителен метод на контрацепция (например презерватив). Вижте инструкциите в листовката на контрацептивните хапчета, които приемате.

Xagrid или тези лекарства може да не действат правилно, ако се приемат заедно.

Ако не сте сигурни, посъветвайте се със Вашия лекар или фармацевт.

Бременност и кърмене

Съобщете на своя лекар, ако сте бременна или планирате бременност. Xagrid не трябва да се приема от бременни жени. Жени, при които има риск забременяване, трябва да използват ефективна контрацепция, когато приемат Xagrid. Говорете със своя лекар, ако имате нужда от съвети за предпазване от забременяване.

Съобщете на своя лекар, ако кърмите или планиране да кърмите бебето си. Xagrid не трябва да се приема от кърмачки. Трябва да спрете да кърмите, ако приемате Xagrid.

Шофиране и работа с машини

Някои пациенти, приемащи Xagrid, съобщават за замаяване. Не шофирайте и не управлявайте машини, ако се чувствате замаяни.

Xagrid съдържа лактоза

В състава на това лекарство е включена лактоза. Ако са Ви казали, че имате непоносимост към някои захари, свържете се с Вашия лекар, преди да започнете да приемате това лекарство.

3. Как да приемате Xagrid

Винаги приемайте Xagrid точно както Ви е казал Вашият лекар. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

Приеманото количество Xagrid е различно за различните пациенти и зависи от Вашето състояние. Вашият лекар ще Ви предпише най-подходящата за Вас доза.

Обичайната начална доза Xagrid е 1 mg. Приемайте тази доза като една капсула от 0,5 mg два пъти дневно в продължение на поне една седмица. След изтичането на този период Вашият лекар може или да увеличи, или да намали броя капсули, които приемате, за да определи дозата, която най-добре отговаря на Вашите потребности и лекува заболяването Ви най-ефективно.

Капсулите се поглъщат цели с чаша вода. Не разтрошавайте капсулите и не разреждайте съдържимото с течност. Можете да приемате капсулите заедно с храна или след хранене, или на празен стомах. Най-добре е да приемате капсулите по едно и също време всеки ден.

Не приемайте повече или по-малко капсули, отколкото е препоръчал Вашият лекар. Не спирайте приема на лекарството, без първо да говорите с Вашия лекар. Не трябва внезапно самоволно да спирате да приемате това лекарство.

Вашият лекар ще поиска от Вас да си правите кръвни изследвания на редовни интервали, за да провери дали лекарството действа ефективно и дали Вашият черен дроб и бъбреци функционират добре.

Ако сте приели повече от необходимата доза Xagrid

Ако сте приели повече от необходимата доза Xagrid или ако някой друг е взел Вашето лекарство, незабавно уведомете Вашия лекар или фармацевт. Покажете им опаковката на Xagrid.

Ако сте пропуснали да приемете Xagrid

Приемете капсулите веднага, щом се сетите за това. Приемете следващата доза в определеното за това време. Не вземайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатата доза.

4. Възможни нежелани реакции

Като всички лекарства, Xagrid може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава. Ако имате опасения за това, говорете с Вашия лекар.

Сериозни нежелани реакции:

Нечести: сърдечна недостатъчност (признаците включват недостиг на въздух, болка в гърдите, отичане на краката поради задържане на течност), тежко нарушение на честотата или ритъма на сърдечната дейност (вентрикуларна тахикардия, суправентрикуларна тахикардия или предсърдно мъждене), възпаление на панкреаса, което причинява силни болки в корема и гърба (панкреатит), повръщане на кръв или изхождане на кървави или черни изпражнения, силно намаляване броя на кръвните клетки, което може да причини слабост, образуване на синини, кървене или инфекции (панцитопения), белодробна хипертония (признаците включват недостиг на въздух, отичане на краката или глезените и възможно посиняване на устните и кожата). Редки: бъбречна недостатъчност (когато уринирате малко или не уринирате), сърдечен инфаркт.

Ако забележите някое от следните, свържете се с Вашия лекар незабавно.

Много чести нежелани реакции: могат да засегнат повече от 1 на 10 души
Главоболие.

Чести нежелани реакции: могат да засегнат до 1 на 10 души

Замаяване, чувство за умора, ускорен сърдечен ритъм, неравномерна или засилена сърдечна дейност (сърцебиене), повдигане (гадене), диария, стомашни болки, отделяне на газове, повръщане, понижаване на броя червени кръвни клетки (анемия), задръжка на течности или обрив.

Нечести нежелани реакции: могат да засегнат до 1 на 100 души

Чувство за слабост или неразположение, високо кръвно налягане, неравномерна сърдечна дейност, припадане, студени тръпки или треска, лошо храносмилане, загуба на апетит, запек, образуване на синини, кървене, подуване (оток), загуба на тегло, мускулни болки, болки в ставите, болки в гърба, намалена чувствителност или загуба на чувствителност, или усещане на, мравучкане, особено на кожата, неестествено чувство или усещане като например изтръпване и „иглички”, безсъние, депресия, обърканост, нервност, сухота в устата, загуба на памет, задух, кървене от носа, сериозна белодробна инфекция с висока температура, недостиг на въздух, кашлица, хракки, косопад, сърбеж или промяна в цвета на кожата, импотентност, болка в гърдите, намален брой на тромбоцитите в кръвта, което увеличава риска от кървене или образуване на синини (тромбоцитопения), събиране на течност около белите дробове или повишаване на нивата на чернодробните ензими. Вашият лекар може да направи кръвни изследвания, които да покажат повишени чернодробни ензими.

Редки нежелани реакции: могат да засегнат до 1 на 1000 души

Кървене на венците, повишаване на теглото, силна болка в гърдите (стенокардия), заболяване на сърдечния мускул, (признаците включват умора, болка в гърдите и сърцебиене), уголемяване на сърцето, събиране на течност около сърцето, болезнен спазъм на кръвоносните съдове на сърцето (по време на покой, обикновено нощем или рано сутрин) (стенокардия на Принцметал), загуба на координация, затруднен говор, суха кожа, мигрена, проблеми със зрението или двойно виждане, шум в ушите, световъртеж при изправяне (особено при изправяне от седнало или легнало положение), по-често ходене по малка нужда през нощта, болки, „грипоподобни” симптоми, сънливост, разширяване на кръвоносните съдове, възпаление на дебелото черво (признаците включват: диария, обикновено с кръв и слуз, стомашна болка, висока температура), възпаление на стомаха (признаците включват: болка, гадене, повръщане), зона на неестествено уплътняване в белия дроб, увеличено ниво на креатинин при кръвни изследвания, което може да е признак на бъбречни проблеми.

Съобщават се и следните нежелани реакции, но не е известно точно колко често възникват:

- Потенциално животозастрашаващ, неравномерен сърдечен пулс) (Torsade de pointes);
- Възпаление на черния дроб, симптомите включват гадене, повръщане, сърбеж, пожълтяване на кожата и очите, промяна на цвета на изпражненията и урината (хепатит);
- Белодробно възпаление (признаците включват висока температура, кашлица, затруднено дишане, хрипове, което води до образуване на cicатрикси в белите дробове) (алергичен алвеолит, включително интерстициална белодробна болест, пневмонит);
- Възпаление на бъбреците (Тубулоинтерстициален нефрит)м
- Инсулт (вижте точка 2).

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез националната система за съобщаване, посочена в Приложение V. Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Xagrid

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка и етикета на бутилката след „Годен до”. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение.

Ако Вашият лекар ви препоръча да спрете да приемате лекарството, не пазете останалите капсули, освен ако лекарят не Ви каже да го направите. Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Xagrid

Активното вещество е анагрелид. Всяка капсула съдържа 0,5 mg анагрелид (под формата на анагрелид хидрохлорид).

Другите съставки са:

Капсулно съдържимо: повидон (E1201); кросповидон; безводна лактоза, лактоза монохидрат; микрокристална целулоза (E460) и магнезиев стеарат.

Съдържание на капсулата: желатин и титанов диоксид (E171).

Печатно мастило: шеллак; силен амониев разтвор; калиев хидроксид (E525); черен железен оксид (E172).

Как изглежда Xagrid и какво съдържа опаковката

Xagrid се доставя под формата на непрозрачни, бели, твърди капсули. Те са обозначени с ‘S 063’. Капсулите се предлагат в бутилки, съдържащи по 100 твърди капсули. Бутилката

съдържа и малък запечатан контейнер. В него има сушител, за да се поддържат капсулите сухи. Дръжте запечатания контейнер в бутилката. Не изваждайте и не гълтайте сушителя.

Притежател на разрешението за употреба и производител

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

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

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

Polska

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

France

Portugal

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Дата на последно преразглеждане на листовката

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>. Посочени са също линкове към други уебсайтове, където може да се намери информация за редки заболявания и лечения.