

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Xagrid 0,5 mg tvrdé tobolky.

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tvrdá tobolka obsahuje anagrelidum 0,5 mg (ve formě anagrelidi hydrochloridum).

Pomocná látka/Pomocné látky se známým účinkem

Jedna tvrdá tobolka obsahuje monohydrát laktózy (53,7 mg) a laktózu (65,8 mg).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Tvrdá tobolka.

Neprůhledné bílé tvrdé tobolky s potiskem S 063.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Xagrid je indikován ke snížení zvýšeného počtu trombocytů u rizikových pacientů s esenciální trombocytemií (ET), u nichž došlo k intoleranci stávající léčby nebo tato léčba nesnížila zvýšený počet trombocytů na přijatelnou úroveň.

Rizikový pacient

Rizikový pacient s esenciální trombocytemií je definován jako pacient, který splňuje jedno nebo několik z následujících kritérií:

- věk nad 60 let nebo
- počet trombocytů $> 1000 \times 10^9/l$ nebo
- anamnéza trombohemoragických příhod.

4.2 Dávkování a způsob podání

Léčbu přípravkem Xagrid má zahájit klinický pracovník, který má zkušenosti s léčbou esenciální trombocytemie.

Dávkování

Doporučovaná počáteční dávka anagrelidu je 1 mg/den; měla by být podávána perorálně ve dvou samostatných dávkách (0,5 mg/dávka).

Počáteční dávka má být zachována alespoň po dobu jednoho týdne. Po uplynutí jednoho týdne lze dávku individuálně titrovat, aby bylo dosaženo nejnižší účinné dávky, která zajistí snížení a/nebo zachování počtu trombocytů pod hodnotou $600 \times 10^9/l$, ideálně pak v rozmezí $150 \times 10^9/l$ až $400 \times 10^9/l$. Dávka se nesmí v rozmezí jednoho týdne navýšit o více než 0,5 mg/den; doporučená maximální jednotlivá dávka by neměla přesáhnout 2,5 mg (viz bod 4.9). V průběhu klinického vývoje byly používány dávky 10 mg/den.

Účinky léčby anagrelidem je nutno pravidelně monitorovat (viz bod 4.4). Pokud činí počáteční dávka více než 1 mg/den, je třeba zjišťovat počet trombocytů v prvním týdnu léčby jednou za dva dny a poté minimálně jednou týdně, dokud není dosaženo stabilní udržovací dávky. Do 14 až 21 dnů od zahájení léčby dochází zpravidla ke snížení počtu trombocytů; u většiny pacientů nastává adekvátní odpověď

na léčbu při dávkách 1 až 3 mg/den a na této úrovni je i zachována (další informace o klinických účincích najdete v bodě 5.1).

Starší pacienti

Zjištěné farmakokinetické rozdíly mezi staršími pacienty a mladými pacienty s esenciální trombocytemií (viz bod 5.2) neopravňují k užívání různého počátečního režimu nebo různého stupně titrace dávky za účelem dosažení režimu léčby anagrelidem upravené na míru jednotlivým pacientům.

V průběhu klinického vývoje bylo přibližně 50 % pacientů léčených anagrelidem ve věku nad 60 let a nebylo u nich zapotřebí dávku nijak speciálně upravovat. Jak se však předpokládalo, u této věkové skupiny se vyskytovaly závažné nežádoucí účinky (především kardiální) v dvojnásobné míře.

Porucha funkce ledvin

U této populace pacientů existují omezené farmakokinetické údaje. Před zahájením léčby anagrelidem u pacientů s poruchou funkce ledvin mají být nejdříve vyhodnoceny potenciální přínosy a rizika (viz bod 4.3).

Porucha funkce jater

U této populace pacientů existují omezené farmakokinetické údaje. Metabolismus jater ovšem představuje hlavní cestu clearance anagrelidu a funkce jater by tedy mohla tento proces ovlivnit. Proto se nedoporučuje léčit anagrelidem pacienty se středně těžkou nebo těžkou poruchou funkce jater. Před zahájením léčby anagrelidem u pacientů s mírnou poruchou funkce jater mají být nejdříve vyhodnoceny potenciální přínosy a rizika (viz bod 4.3 a 4.4).

Pediatriká populace

Bezpečnost a účinnost anagrelidu u dětí nebyly dosud stanoveny. Zkušenosti s podáváním u dětí a dospívajících jsou velmi omezené; anagrelid má být u této skupiny pacientů podáván s opatrností. Vzhledem k nedostatku specifických pokynů pro pediatriké pacienty se zvažuje, že by pro pediatrikou populaci mohla mít význam kritéria WHO pro diagnostiku esenciální trombocytemie (ET) u dospělých. Pokyny k diagnostice esenciální trombocytemie mají být pečlivě dodržovány a v případě nejistoty má být diagnóza pravidelně přezkoumána, zejména je nutná snaha o odlišení od hereditární nebo sekundární trombocytózy, což může zahrnovat genetickou analýzu a biopsii kostní dřeně.

U vysoce rizikových pediatrikých pacientů se obvykle zvažuje cytoredukční terapie.

Léčba anagrelidem má být zahájena pouze v případě, že se u pacienta objeví známky progresivní onemocnění nebo pokud má pacient trombózu. Pokud se léčba zahájí, je nutné pravidelně sledovat přínosy a rizika léčby anagrelidem a pravidelně hodnotit potřebu pokračující léčby.

Cíle týkající se trombocytů přiřazuje ošetřující lékař každému pacientovi zvlášť.

O ukončení léčby se má uvažovat u pediatrikých pacientů, kteří přibližně po 3 měsících nereagují uspokojivě na léčbu (viz bod 4.4).

V současnosti dostupné údaje jsou popsány v bodech 4.4, 4.8, 5.1 a 5.2, ale na jejich základě nelze učinit žádná doporučení ohledně dávkování.

Způsob podání

Perorální podání. Tobolky je třeba polykat vcelku. Nedrťte ani nerozpouštějte obsah v tekutině.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na anagrelid nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

Pacienti se středně těžkou nebo těžkou poruchou funkce jater.

Pacienti se středně těžkou nebo těžkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu < 50 ml/min).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Porucha funkce jater

Před zahájením léčby anagrelidem u pacientů s mírnou poruchou funkce jater mají být nejdříve vyhodnoceny potenciální přínosy a rizika. Nedoporučuje se aplikace u pacientů se zvýšenou hladinou transamináz (nad pětinásobek horní hranice normální hodnoty) (viz bod 4.2 a 4.3).

Porucha funkce ledvin

Před zahájením léčby anagrelidem u pacientů s poruchou funkce ledvin mají být nejdříve vyhodnoceny potenciální přínosy a rizika (viz bod 4.2 a 4.3).

Riziko trombózy

Je třeba se vyhnout náhlému ukončení léčby, neboť v takovém případě hrozí riziko prudkého zvýšení počtu trombocytů, které by mohlo vést k potenciálně smrtelným trombotickým komplikacím, jako je např. mozkový infarkt. Pacienti mají být poučeni o tom, jak rozpoznat časné příznaky a symptomy naznačující trombotické komplikace, jako je mozkový infarkt. V případě výskytu těchto symptomů mají pacienti vyhledat lékařskou pomoc.

Ukončení léčby

V případě přerušení podávání přípravku nebo vysazení léčby je zvýšení (rebound) v počtu trombocytů variabilní, ale počet trombocytů se začne během čtyř dnů od ukončení léčby anagrelidem zvyšovat a do 10 až 14 dnů se vrátí k úrovni před léčbou, s možností opětovného překročení vstupních hodnot. Z toho důvodu má být počet trombocytů pravidelně sledován (viz bod 4.2).

Monitoring

Pacient musí být v průběhu léčby pod pečlivým dohledem klinického pracovníka; v rámci tohoto dohledu je třeba zajistit vyšetření úplného krevního obrazu (hemoglobin a počty leukocytů a trombocytů), posouzení funkce jater (ALT a AST), funkce ledvin (sérový kreatinin a urea) a stanovení elektrolytů (draslík, hořčík a vápník).

Kardiovaskulární systém

Byly hlášeny závažné kardiovaskulární nežádoucí účinky včetně případů torsade de pointes, ventrikulární tachykardie, kardiomyopatie, kardiomegalie a městnavého srdečního selhání (viz bod 4.8).

Je třeba postupovat s opatrností při použití anagrelidu u pacientů se známými rizikovými faktory pro prodloužení intervalu QT, jako je kongenitální syndrom dlouhého intervalu QT, získané prodloužení intervalu QTc v anamnéze, léčivé přípravky, které mohou prodloužit interval QTc a hypokalemie.

Také je třeba postupovat opatrně u populací, které mohou mít vyšší maximální koncentraci (C_{max}) anagrelidu nebo jeho aktivního metabolitu 3-hydroxyanagrelidu v plazmě, např. při zhoršené funkci jater nebo při použití s inhibitory CYP1A2 (viz bod 4.5).

Doporučuje se pečlivé sledování účinku na interval QTc.

Před zahájením terapie anagrelidem se u všech pacientů doporučuje vyšetření kardiovaskulárního systému včetně vstupního EKG a echokardiografie. U všech pacientů mají být během léčby pravidelně sledovány možné účinky (např. pomocí EKG nebo echokardiografie), které mohou vyžadovat další kardiovaskulární vyšetření. Před podáním anagrelidu musí být upravena hypokalemie nebo hypomagnesemie a v průběhu terapie je vhodné pravidelně sledovat hladinu draslíku a hořčíku.

Anagrelid je inhibitor cyklické AMP fosfodiesterázy (cAMP) III a vzhledem k jeho pozitivní inotropnímu a chronotropnímu účinku má být anagrelid podáván s opatrností pacientům všech věkových skupin, kteří trpí srdečním onemocněním nebo u nich existuje podezření na srdeční onemocnění. Kromě toho se závažné kardiovaskulární nežádoucí účinky vyskytovaly i u pacientů bez podezření na srdeční onemocnění, jejichž výsledky kardiovaskulárních vyšetření před léčbou byly normální.

Anagrelid by se měl podávat pouze tehdy, pokud potenciální přínosy léčby převažují nad potenciálními riziky.

Plicní hypertenze

U pacientů léčených anagrelidem byly hlášeny případy plicní hypertenze. Před zahájením léčby anagrelidem a v jejím průběhu mají být pacienti vyšetřeni z hlediska známek a příznaků základního kardiopulmonálního onemocnění.

Pediatrická populace

Data o užívání anagrelidu u pediatrických pacientů jsou velmi omezená a anagrelid má být u této skupiny pacientů užíván s opatrností (viz body 4.2, 4.8, 5.1 a 5.2).

Stejně jako u dospělé populace mají být před zahájením léčby a pravidelně v jejím průběhu prováděna vyšetření kompletního krevního obrazu a funkční hodnocení srdce, jater a ledvin. Onemocnění může progredovat do myelofibrózy nebo AML. Přestože míra takové progresy není známa, trvá u dětí nemoc déle, a proto může v porovnání s dospělými existovat zvýšené riziko maligní transformace. U dětí má být pravidelně sledována progresy onemocnění podle standardních klinických postupů, např. fyzikálním vyšetřením, zhodnocením významných markerů onemocnění a biopsií kostní dřeně.

Jakékoli abnormality mají být ihned vyhodnoceny a mají být přijata vhodná opatření, která mohou také zahrnovat snížení dávky, přerušení nebo ukončení léčby.

Klinicky významné interakce

Anagrelid je inhibitor cyklické AMP fosfodiesterázy (cAMP) III (PDE III). Souběžné užívání s jinými inhibitory PDE III, jako je milrinon, amrinon, enoximon, olprinon a cilostazol, se nedoporučuje.

Souběžné užívání anagrelidu a kyseliny acetylsalicylové je spojováno se závažnými hemoragickými příhodami (viz bod 4.5).

Pomocné látky

Xagrid obsahuje laktózu. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktózy, s vrozeným nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukózy a galaktózy by tento přípravek neměli užívat.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Uskutečnily se omezené studie farmakokinetiky a/nebo farmakodynamiky zkoumající možné interakce mezi anagrelidem a jinými léčivými přípravky.

Účinky jiných léčivých látek na anagrelid

- Studie interakcí *in vivo* u člověka prokázaly, že digoxin a warfarin neovlivňují farmakokinetické vlastnosti anagrelidu.

Inhibitory CYP1A2

- Anagrelid je primárně metabolizován CYP1A2. Je známo, že CYP1A2 je inhibován několika léčivými přípravky, včetně fluvoxaminu a enoxacinu, přičemž takovéto léčivé přípravky mohou teoreticky nepříznivě ovlivnit clearance anagrelidu.

Induktory CYP1A2

- Induktory CYP1A2 (např. omeprazol) mohou snižovat expozici anagrelidu (viz bod 5.2). Dopad na profily bezpečnosti a účinnosti anagrelidu nebyl zjišťován. Z toho důvodu se u pacientů užívajících souběžně induktory CYP1A2 doporučuje klinické a biologické sledování. Pokud je to potřebné, lze upravit dávku anagrelidu.

Účinky anagrelidu na jiné léčivé látky

- Anagrelid vykazuje omezenou inhibiční aktivitu vůči CYP1A2, což může představovat teoretický potenciál pro interakci s ostatními souběžně podávanými léčivými přípravky, které sdílí tentýž mechanismus clearance, např. theofylin.

- Anagrelid je inhibitor PDE III. Účinky léčivých přípravků podobných vlastností, jako jsou inotropní látky milrinon, enoximon, amrinon, olprinon a cilostazol, mohou být vlivem anagrelidu zvýrazněny.
- Studie interakce *in vivo* u člověka prokázaly, že anagrelid neovlivňuje farmakokinetické vlastnosti digoxinu a warfarinu.
- V dávkách doporučených k léčbě esenciální trombocytemii může anagrelid potencovat účinky jiných léčivých přípravků, které inhibují či modifikují činnost trombocytů, např. kyseliny acetylsalicylové.
- V klinické studii interakcí u zdravých subjektů bylo prokázáno, že souběžné opakované podávání 1 mg anagrelidu jedenkrát denně a 75 mg kyseliny acetylsalicylové jedenkrát denně může zvýšit antiagregační účinek obou léčivých látek na krevní destičky v porovnání s podáním kyseliny acetylsalicylové samotné. U některých pacientů s esenciální trombocytemií léčených souběžně kyselinou acetylsalicylovou a anagrelidem došlo k závažné hemoragii. Z toho důvodu mají být před zahájením léčby zhodnocena možná rizika současného podávání anagrelidu a kyseliny acetylsalicylové, zejména u pacientů s vysokým rizikovým profilem pro krvácení.
- Anagrelid může u některých pacientů vyvolat intestinální poruchy a snižovat absorpci perorálních hormonálních antikoncepčních přípravků.

Interakce s jídlem

- Vlivem jídla dochází k opožděné absorpci anagrelidu, nikoliv však k výrazné změně celkového účinku na organismus.
- Účinky potravy na biologickou dostupnost nejsou pro použití anagrelidu považovány za klinicky významné.

Pediatrická populace

Studie interakcí byly provedeny pouze u dospělých.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Ženy ve fertilním věku

Ženy ve fertilním věku musí během léčby anagrelidem používat vhodnou antikoncepci.

Těhotenství

Adekvátní údaje o podávání anagrelidu těhotným ženám nejsou k dispozici. Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu (viz bod 5.3). Potenciální riziko pro člověka není známo. Proto se podávání přípravku Xagrid v těhotenství nedoporučuje.

Pokud bude anagrelid užíván v těhotenství, nebo pokud pacientka během léčby tímto léčivým přípravkem otěhotní, měla by být seznámena s potenciálním rizikem pro plod.

Kojení

Není známo, zda se anagrelid/metabolity vylučují do lidského mateřského mléka. Dostupné údaje u zvířat prokázaly vylučování anagrelidu/metabolitů do mléka. Riziko pro kojeného novorozence/dítě nelze vyloučit. Kojení má být během léčby anagrelidem přerušeno.

Fertilita

Nejsou dostupné žádné údaje týkající se účinku anagrelidu na fertilitu u lidí. U samců potkana nebyl prokázán žádný vliv anagrelidu na fertilitu ani reprodukční schopnost. U samic potkana narušoval anagrelid proces uhníždění vajíčka při použití dávek přesahujících terapeutické rozmezí (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

V klinickém vývoji byly často hlášeny závratě. Doporučuje se, aby pacienti neřídili ani neobsluhovali stroje, pokud se u nich po užití anagrelidu vyskytnou závratě.

4.8 Nežádoucí účinky

Shrnutí bezpečnostního profilu

Bezpečnost anagrelidu byla zkoumána ve čtyřech otevřených klinických studiích. Ve třech studiích byla zkoumána bezpečnost na 942 pacientech, kterým byl podáván anagrelid v průměrné dávce 2 mg/den. V rámci těchto studií byl anagrelid podáván 22 pacientům po dobu až čtyř let.

V pozdější studii byla zkoumána bezpečnost na 3660 pacientech, kterým byl podáván anagrelid v průměrné dávce 2 mg/den. V rámci této studie byl anagrelid podáván 34 pacientům po dobu až pěti let.

Mezi nejčastěji hlášené nežádoucí účinky související s anagrelidem patřily bolesti hlavy, které se vyskytovaly přibližně u 14 %, palpitace, které se vyskytovaly přibližně u 9 %, zadržování tekutin a nauzea – v obou případech s přibližně 6% výskytem, a průjem s 5% výskytem. Tyto nežádoucí účinky léku byly na základě farmakologie anagrelidu předpokládány (inhibice PDE III). Postupná titrace dávek může tyto účinky zmírnit (viz bod 4.2).

Seznam nežádoucích účinků ve formě tabulky

Nežádoucí účinky vycházející z klinických studií, ze studií bezpečnosti po uvedení přípravku na trh a ze spontánních hlášení jsou uvedeny v tabulce níže. V rámci systémů orgánových tříd jsou seřazeny pod následujícími nadpisy: velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); méně časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$); vzácné ($\geq 1/10000$ až $< 1/1000$); velmi vzácné ($< 1/10000$), není známo (z dostupných údajů nelze určit). V každé skupině četností jsou nežádoucí účinky uvedeny v pořadí podle klesající závažnosti.

Třída orgánových systémů - MedDRA	Frekvence nežádoucích účinků				
	<i>Velmi časté</i>	<i>Časté</i>	<i>Méně časté</i>	<i>Vzácné</i>	<i>Není známo</i>
<i>Poruchy krve a lymfatického systému</i>		Anémie	Pancytopenie Trombocytopenie Hemoragie Ekchymóza		
<i>Poruchy metabolismu a výživy</i>		Retence tekutin	Edémy Pokles tělesné hmotnosti	Zvýšení tělesné hmotnosti	
<i>Poruchy nervového systému</i>	Bolest hlavy	Závrať	Deprese Amnézie Zmatenost Nespavost Parestézie Hypestézie Nervozita Sucho v ústech	Migréna Dysartrie Somnolence Abnormální koordinace	Mozkový infarkt*
<i>Poruchy oka</i>				Diplopie Abnormality vidění	
<i>Poruchy ucha a labyrintu</i>				Tinitus	
<i>Srdeční poruchy</i>		Tachykardie Palpitace	Ventrikulární tachykardie Městnavé srdeční selhání Fibrilace síní Supraventrikulární tachykardie Arytmie Hypertenze	Infarkt myokardu Kardiomyopatie Kardiomegalie Perikardiální výpotek Angina pectoris Posturální hypotenze Vasodilatace	Torsade de pointes

Třída orgánových systémů - MedDRA	Frekvence nežádoucích účinků				
	<i>Velmi časté</i>	<i>Časté</i>	<i>Méně časté</i>	<i>Vzácné</i>	<i>Není známo</i>
			Synkopa	Prinzmetalova angina	
<i>Respirační, hrudní a mediastinální poruchy</i>			Plicní hypertenze Pneumonie Pleurální výpotek Dušnost Epistaxe	Plicní infiltráty	Intersticiální plicní onemocnění včetně pneumonitidy a alergické alveolitidy
<i>Gastrointestinální poruchy</i>		Průjem Zvracení Bolest břicha Nauzea Flatulence	Gastrointestinální krvácení Pankreatitida Anorexie Dyspepsie Zácpa Poruchy gastrointestinálního traktu	Kolitida Gastritida Krvácení z dásní	
<i>Poruchy jater a žlučových cest</i>			Zvýšení koncentrace jaterních enzymů		Hepatitida
<i>Poruchy kůže a podkožní tkáně</i>		Vyrážka	Alopecie Svědění Odlišné zbarvení kůže	Suchá kůže	
<i>Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně</i>			Artralgie Myalgie Bolest zad		
<i>Poruchy ledvin a močových cest</i>			Impotence	Selhání ledvin Nokturie	Tubulo-intersticiální nefritida
<i>Celkové poruchy a reakce v místě aplikace</i>		Únava	Bolest na hrudi Horečka Zimnice Malátnost Slabost	Onemocnění podobné chřipce Bolest Astenie	
<i>Vyšetření</i>				Zvýšená hladina kreatininu v krvi	

* Mozkový infarkt (viz bod 4.4 Riziko trombózy)

Pediatriká populace

48 pacientům ve věku 6 až 17 let (19 dětem a 29 dospívajícím) byl podáván anagrelid po dobu až 6,5 roku buď v klinických studiích, nebo jako součást registru pacientů (viz bod 5.1).

Většina pozorovaných nežádoucích účinků je uvedena v souhrnu údajů o přípravku. Údaje o bezpečnosti jsou však omezené a neumožňují provést významné srovnání dospělých a pediatrických pacientů (viz bod 4.4).

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky,

aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#).

4.9 Předávkování

Po uvedení přípravku na trh byly zaznamenány případy úmyslného předávkování anagrelidem. Mezi příznaky patří sinusová tachykardie a zvracení. Symptomy odezněly po zavedení konzervativní léčby.

Bylo prokázáno, že anagrelid podávaný ve vyšších dávkách, než je doporučeno, snižuje krevní tlak a v některých případech vyvolává hypotenzi. Jedna 5mg dávka anagrelidu může vést k poklesu krevního tlaku, obvykle doprovázenému závratěmi.

Specifické antidotum nebylo identifikováno. V případě předávkování je nutný bezprostřední klinický dohled nad pacientem, a to včetně sledování počtu trombocytů pro případ možného výskytu trombocytopenie. Dávku je třeba vhodně pozastavit nebo snížit, dokud se počet trombocytů nevrátí do normálního rozmezí (viz bod 4.4).

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Jiná cytostatika, ATC kód: L01XX35.

Mechanismus účinku

Přesný mechanismus, kterým anagrelid snižuje počet trombocytů v krvi, není znám. Ve studii s buněčnými kulturami anagrelid potlačoval expresi transkripčních faktorů včetně GATA-1 a FOG-1 potřebných pro megakaryocytopoézu, což v konečném důsledku vedlo ke snížené produkci trombocytů.

In vitro studie tvorby megakaryocytů u člověka stanovily, že inhibiční působení anagrelidu na tvorbu trombocytů u člověka je dáno zpomalením zrání megakaryocytů a zmenšováním jejich velikosti a ploidie. Na vzorcích biopsie kostní dřeně léčených pacientů byly pozorovány doklady podobného působení *in vivo*.

Anagrelid je inhibitor fosfodiesterázy (cAMP) III.

Klinická účinnost a bezpečnost

Bezpečnost a účinnost anagrelidu jakožto látky snižující počet trombocytů byly hodnoceny ve čtyřech otevřených klinických studiích bez kontrolních skupin (čísla studií 700-012, 700-014, 700-999 a 13970-301) zahrnujících více než 4000 pacientů s myeloproliferativními neoplazmi (MPN). U pacientů s esenciální trombocytemií byla kompletní odpověď definována jako snížení počtu trombocytů na $\leq 600 \times 10^9/l$ nebo $\geq 50\%$ snížení výchozí hodnoty a zachování tohoto sníženého stavu po dobu alespoň čtyř týdnů. Ve studiích 700-012, 700-014, 700-999 a ve studii 13970-301 se doba do kompletní odpovědi pohybovala od čtyř do dvanácti týdnů. Klinický přínos s ohledem na trombohemoragické příhody nebyl přesvědčivě prokázán.

Účinky na tepovou frekvenci a interval QTc

Účinek dvou dávkových hladin anagrelidu (jednotlivá dávka 0,5 mg a 2,5 mg) na tepovou frekvenci a interval QTc byl hodnocen ve dvojitě zaslepené, randomizované, placebem a léčivou látkou kontrolované, zkřížené studii u zdravých dospělých mužů a žen.

Během prvních 12 hodin bylo pozorováno zvýšení tepové frekvence, které bylo závislé na dávce. Maximální zvýšení se objevilo přibližně v době maximální koncentrace. Maximální změna průměrné tepové frekvence se objevila za 2 hodiny po podání a byla +7,8 tepů za minutu při dávce 0,5 mg a +29,1 tepů za minutu při dávce 2,5 mg.

Přechodné zvýšení průměrného intervalu QTc bylo pozorováno u obou dávek v průběhu období zvyšující se tepové frekvence. Maximální změna průměrného intervalu QTcF (korekce podle Fridericii) +5,0 ms se objevila za 2 hodiny při dávce 0,5 mg a maximální změna průměrného intervalu QTcF +10,0 ms se objevila za 1 hodinu při dávce 2,5 mg.

Pediatrická populace

V otevřené klinické studii s 8 dětmi a 10 dospívajícími (zahrnující pacienty, kteří nikdy nebyli léčeni anagrelidem nebo kterým byl před studií podáván anagrelid po dobu až 5 let) byl medián hladiny trombocytů snížen na kontrolované hladiny po 12 týdnech léčby. Průměrná denní dávka byla spíše vyšší u dospívajících.

Ve studii pediatrického registru se medián počtu trombocytů od diagnózy snížil a zůstal zachován až po dobu 18 měsíců u 14 pediatrických pacientů s ET (4 děti, 10 dospívajících) léčených anagrelidem. V otevřených studiích, které byly provedeny dříve, bylo snížení mediánu počtu trombocytů pozorováno u 7 dětí a 9 dospívajících léčených po dobu 3 měsíců až 6,5 roku.

Průměrná celková denní dávka anagrelidu napříč všemi studiemi u pediatrických pacientů s ET byla vysoce variabilní, ale údaje celkově naznačují, že u dospívajících by bylo možné použít podobné počáteční a udržovací dávky jako u dospělých a že pro děti starší než 6 let by byla vhodnější nižší počáteční dávka 0,5 mg/den (viz body 4.2, 4.4, 4.8, 5.2). U všech pediatrických pacientů je nutná pečlivá titrace denní dávky specifické pro pacienta. trombocyt

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Po perorálním podání anagrelidu se u člověka absorbuje minimálně 70 % z gastrointestinálního traktu. U subjektů, kterým byl přípravek podáván na lačno, se nejvyšší hladina v plasmě dostavuje přibližně po 1 hodině od podání. Farmakokinetické údaje získané od zdravých jedinců potvrdily, že potravou se snižuje C_{max} anagrelidu o 14 %, ale AUC se zvyšuje o 20 %. Potrava taktéž snížila C_{max} účinného metabolitu, 3-hydroxyanagrelidu, o 29 %, přestože na AUC neměla žádný vliv.

Biotransformace

Anagrelid je primárně metabolizován CYP1A2 za tvorby 3-hydroxyanagrelidu, který je dále metabolizován CYP1A2 na neúčinný metabolit, 2-amino-5, 6-dichloro-3, 4-dihydrochinazolin.

Vliv omeprazolu, induktoru CYP1A2, na farmakokinetiku anagrelidu byl hodnocen u 20 zdravých dospělých subjektů po opakovaném podávání dávky 40 mg jedenkrát denně. Výsledky ukázaly, že za přítomnosti omeprazolu se snížila $AUC_{(0-\infty)}$ anagrelidu o 27 %, $AUC_{(0-t)}$ o 26 % a C_{max} o 36 %. Odpovídající hodnoty 3-hydroxyanagrelidu, metabolitu anagrelidu, se snížily o 13 %, 14 % resp. 18 %.

Eliminace

Plasmatický poločas anagrelidu je krátký, přibližně 1,3 hodiny a jak se předpokládalo na základě poločasu, neexistují důkazy o kumulaci anagrelidu v plasmě. Méně než 1 % je vyloučeno močí jako anagrelid. Průměrná koncentrace 2-amino-5, 6-dichloro-3, 4-dihydrochinazolinu v moči je přibližně 18–35 % podané dávky.

Dále tyto výsledky neprokazují autoindukci clearance anagrelidu.

Linearita

Proporčnost dávky se projevuje v dávkovém rozmezí 0,5 mg až 2 mg.

Pediatrická populace

Farmakokinetické údaje pocházející od dětí a dospívajících exponovaných na lačno (věkové rozmezí 7 až 16 let) s esenciální trombocytemií ukazují, že normalizovaná expozice z hlediska dávky, C_{max} a AUC anagrelidu byly v porovnání s dospělými u dětí/dospívajících spíše vyšší. Rovněž existoval trend k vyšší expozici aktivnímu metabolitu při normalizované dávce.

Starší pacienti

Farmakokinetické údaje pocházející od starších pacientů na lačno (věkové rozmezí 65 až 75 let) s esenciální trombocytemií v porovnání s dospělými pacienty (věkové rozmezí 22 až 50 let) na lačno ukazují, že C_{max} a AUC anagrelidu byly vyšší o 36 %, respektive o 61 % u starších pacientů, zatímco C_{max} a AUC aktivního metabolitu 3-hydroxyanagrelidu byly nižší o 42 %, respektive 37 % u starších pacientů. Tyto rozdíly byly pravděpodobně způsobeny nižším metabolismem anagrelidu na 3-hydroxyanagrelid při prvním průchodu játry u starších pacientů.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Toxicita opakovaných dávek

Po opakovaném perorálním podávání anagrelidu v dávkách 1 mg/kg/den a vyšších bylo u psů pozorováno krvácení v subendokardiální oblasti a fokální nekróza myokardu u samců i samic, přičemž samci byli k těmto účinkům senzitivnější. Hladina bez pozorovaného účinku (NOEL - *no observed effect level*) u samců psů (0,3 mg/kg/den) odpovídá 0,1násobku, 0,1násobku, resp. 1,6násobku hodnot AUC u člověka pro anagrelid v dávce 2 mg/den, resp. pro příslušné metabolity BCH24426 a RL603.

Reprodukční toxicita

Fertilita

Bylo zjištěno, že u samců potkana nemá anagrelid při perorálních dávkách až do dávky 240 mg/kg/den (> 1000násobek dávky 2 mg/den, určené na základě plochy povrchu těla) žádný vliv na fertilitu a reprodukční schopnosti. U samic potkana bylo při dávce 30 mg/kg/den pozorováno zvýšení počtu preimplantačních a postimplantačních ztrát a snížení průměrného počtu živých embryí. Hodnoty NOEL (10 mg/kg/den) pro tento účinek byly 143krát, 12krát, resp. 11krát vyšší než hodnoty AUC u člověka po podání dávky anagrelidu 2 mg/den, resp. pro metabolity BCH24426 a RL603.

Studie embryofetálního vývoje

Dávky anagrelidu, které byly u potkanů a králíků toxické pro matku, souvisely se zvýšenou resorpcí embryí a mortalitou plodů.

Ve studii prenatalního a postnatalního vývoje u samic potkana byl při perorálních dávkách anagrelidu ≥ 10 mg/kg zjištěn jiný než nežádoucí účinek v podobě prodloužené doby gestace. Při dávce odpovídající NOEL (3 mg/kg/den) byly hodnoty AUC pro anagrelid a metabolity BCH24426 a RL603 14krát, 2krát a 2krát (v uvedeném pořadí) vyšší než hodnoty AUC u člověka po podání perorální dávky anagrelidu 2 mg/den.

Anagrelid v dávce ≥ 60 mg/kg prodloužil délku porodů u samic, respektive mortalitu plodů. Při dávce odpovídající NOEL (30 mg/kg/den) byly hodnoty AUC pro anagrelid, resp. metabolity BCH24426 a RL603 425krát, 31krát, resp. 13krát vyšší než hodnoty AUC u člověka po podání perorální dávky anagrelidu 2 mg/den.

Mutagenní a kancerogenní potenciál

Studie genotoxického potenciálu anagrelidu neprokázaly žádné mutagenní ani klastogenní účinky.

V dvouleté studii kancerogenního účinku u potkanů byly pozorovány non-neoplastické a neoplastické nálezy, které souvisely s nadměrným farmakologickým účinkem nebo byly takovému účinku přisuzovány. Patří k nim zvýšený výskyt nadledvinových feochromocytomů ve srovnání s kontrolou u samců při všech dávkách (≥ 3 mg/kg/den) a u samic, kterým bylo podáváno 10 mg/kg/den a více. Nejnižší dávka u samců (3 mg/kg/den) odpovídá 37násobku expozice podle AUC u člověka po podání dávky 1 mg dvakrát denně. Děložní adenokarcinomy epigenetického původu by mohly souviset s enzymatickou indukcí skupiny CYP1. Byly pozorovány u samic, kterým bylo podáváno 30 mg/kg/den, což odpovídá 572násobku expozice podle AUC u člověka po podání dávky 1 mg dvakrát denně.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Tobolka obsahuje

Povidon (E 1201)

Laktózu

Monohydrát laktózy

Mikrokrytalickou celulózu (E 460)

Krosopovidon

Magnesium-stearát

Potah tobolky

Želatina

Oxid titaničitý (E171)

Inkoust potisku

Šelak

Koncentrovaný roztok amoniaku

Hydroxid draselný (E 525)

Černý oxid železitý (E 172)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

4 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Vysokodenzitní polyetylenové (HDPE) lahvičky s dětským bezpečnostním uzávěrem a vysoušedlem; jedna lahvička obsahuje 100 tobolek.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Žádné zvláštní požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Takeda Pharmaceuticals International AG Ireland Branch

Block 2 Miesian Plaza

50 – 58 Baggot Street Lower

Dublin 2

D02 HW68

Irsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

EU/1/04/295/001

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 16. listopadu 2004

Datum posledního prodloužení registrace: 18. července 2014

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

PŘÍLOHA II

- A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ / VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ / VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobce odpovědného / výrobců odpovědných za propouštění šarží

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

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis s omezením (viz příloha I: Souhrn údajů o přípravku, bod 4.2).

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

Držitel rozhodnutí o registraci je povinen informovat Evropskou komisi o plánu uvádět léčivý přípravek registrovaný tímto rozhodnutím na trh.

- **Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti**

Požadavky pro předkládání pravidelně aktualizovaných zpráv o bezpečnosti pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

- **Plán řízení rizik (RMP)**

Neuplatňuje se.

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABIČKA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Xagrid 0,5 mg tvrdé tobolky
anagrelidum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY / LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tvrdá tobolka obsahuje anagrelidum 0,5 mg (ve formě anagrelidi hydrochloridum).

3. SEZNAM POMOČNÝCH LÁTEK

Rovněž obsahuje laktózu. Další informace viz příbalový leták.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

100 tvrdých tobolek

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Perorální podání.
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP:

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/04/295/001

13. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

15. NÁVOD K POUŽITÍ**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Xagrid

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNITŘNÍM OBALU

ŠTÍTEK NA LAHVIČCE

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Xagrid 0,5 mg tvrdé tobolky
anagrelidum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY / LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tvrdá tobolka obsahuje anagrelidum 0,5 mg (ve formě anagrelidi hydrochloridum).

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Rovněž obsahuje laktózu. Další informace viz příbalový leták.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

100 tvrdých tobolek

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Perorální podání.
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Takeda Pharmaceuticals International AG Ireland Branch
Dublin 2
Irsko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/04/295/001

13. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU****17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD****18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM**

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: informace pro pacienta

Xagrid 0,5 mg tvrdé tobolky anagrelidum

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci:

1. Co je přípravek Xagrid a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Xagrid užívat
3. Jak se přípravek Xagrid užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Xagrid uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek Xagrid a k čemu se používá

Xagrid obsahuje léčivou látku anagrelid. Xagrid je lék, který zasahuje do vývoje krevních destiček. Snižuje počet krevních destiček produkovaných kostní dření, což má za následek snížení počtu krevních destiček v krvi a přiblížení se normálnímu stavu. Z tohoto důvodu se používá k léčbě pacientů s esenciální trombocytemií.

Esenciální trombocytemie je stav, k němuž dochází, pokud kostní dřeň produkuje nadměrné množství krevních buněk, které se nazývají krevní destičky. Vysoký počet krevních destiček v krvi může vyvolat závažné problémy v krevním oběhu a vznik sraženin.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Xagrid užívat

Neužívejte přípravek Xagrid

- jestliže jste alergický(á) na anagrelid nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6). Alergická reakce se projevuje jako vyrážka, svědění, otok obličeje a rtů nebo dušnost;
- jestliže máte středně těžkou nebo těžkou poruchu funkce jater;
- jestliže máte středně těžkou nebo těžkou poruchu funkce ledvin.

Upozornění a opatření

Před užitím přípravku Xagrid se poradte se svým lékařem:

- pokud máte potíže se srdcem nebo se domníváte, že byste je mohl(a) mít;
- pokud jste se narodil(a) s prodlouženým intervalem QT (pozorovatelné na EKG, elektrickém záznamu srdce) nebo pokud má prodloužený interval QT někdo v rodině, pokud užíváte jiné léky, které vedou k abnormálním změnám EKG, pokud máte nízké hladiny elektrolytů, např. draslíku, hořčíku nebo vápníku (viz bod „Další léčivé přípravky a přípravek Xagrid“);

- pokud máte problémy s játry či ledvinami.

V kombinaci s acetylsalicylovou kyselinou (látka přítomná v mnoha lécích, která se používá k úlevě od bolesti a snížení horečky, a také k zamezení srážení krve, rovněž známá jako aspirin) existuje zvýšené riziko závažných hemoragií (krvácení) (viz bod „Další léčivé přípravky a přípravek Xagrid“).

Při léčbě přípravkem Xagrid musíte užívat přesnou dávku předepsanou Vaším lékařem. Nepřerušujte užívání přípravku, aniž byste o tom nejprve informoval(a) svého lékaře. Nesmíte náhle přerušit užívání tohoto přípravku z vlastní vůle, protože byste tím mohl(a) zvýšit riziko mrtvice.

Známky a příznaky mrtvice mohou zahrnovat náhlou necitlivost nebo slabost v obličeji, paži nebo noze, zejména na jedné straně těla, náhlé zmatení, potíže při řeči nebo potíže s porozuměním, náhlé poruchy vidění na jedno nebo obě oči, náhlé potíže při chůzi, závratě, ztrátu rovnováhy nebo nedostatek koordinace a náhlé těžké bolesti hlavy bez známé příčiny. Objeví-li se tyto příznaky, vyhledejte ihned lékařskou pomoc.

Děti a dospívající

O užívání přípravku Xagrid u dětí a dospívajících existují pouze omezené informace, proto mají tento přípravek užívat s opatrností.

Další léčivé přípravky a přípravek Xagrid

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat.

Informujte svého lékaře, pokud užíváte některý z následujících léčivých přípravků:

- Léky, které mohou měnit srdeční rytmus, např. sotalol, amiodaron;
- Fluvoxamin, užívaný při léčbě depresí;
- Určité typy antibiotik, např. enoxacin, užívaný k léčbě infekcí;
- Theofylin, užívaný k léčbě těžkého astmatu a dechových obtíží;
- Léky určené k léčbě srdečních poruch, jako je např. milrinon, enoximon, amrinon, olprinon a cilostazol;
- Kyselinu acetylsalicylovou (látka přítomná v mnoha lécích, která se používá k úlevě od bolesti a snížení horečky, a také k zamezení srážení krve, rovněž známá jako aspirin);
- Jiné léky určené k léčbě stavů postihujících krevní destičky, např. klopidogrel;
- Omeprazol, používaný ke snížení množství kyseliny produkované v žaludku;
- Perorální antikoncepce: pokud se u Vás při užívání tohoto léku vyskytne silný průjem, může to snižovat účinnost perorální antikoncepce a doporučuje se použít doplňkovou metodu antikoncepce (např. kondom). Viz pokyny v příbalové informaci antikoncepčních pilulek, které užíváte.

Pokud byste přípravek Xagrid užíval(a) souběžně s těmito léky, nemusel by přípravek Xagrid nebo tyto léky správně účinkovat.

Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

Těhotenství a kojení

Informujte svého lékaře, pokud jste těhotná nebo plánujete těhotenství. Těhotné ženy by neměly přípravek Xagrid užívat. Ženy, u nichž existuje riziko otěhotnění, by si měly po dobu léčby přípravkem Xagrid zajistit účinnou antikoncepci. Pokud potřebujete s antikoncepcí poradit, poraďte se se svým lékařem.

Informujte svého lékaře o tom, zda kojíte nebo plánujete kojit. Kojící ženy by neměly přípravek Xagrid užívat. Po dobu léčby přípravkem Xagrid musíte přerušit kojení.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Někteří pacienti užívající přípravek Xagrid hlásili závratě. Pokud cítíte závrat', neříd'te ani neobsluhujte žádné přístroje nebo stroje.

Přípravek Xagrid obsahuje laktózu

Složkou tohoto léku je laktóza. Pokud Vám bylo sděleno, že nesnášíte některé cukry, poraďte se se svým lékařem, než začnete tento léčivý přípravek užívat.

3. Jak se přípravek Xagrid užívá

Vždy užívejte přípravek Xagrid přesně podle pokynů svého lékaře. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

Dávka přípravku Xagrid se u různých lidí liší a závisí na Vašem stavu. Lékař Vám předepíše dávku, která pro Vás bude optimální.

Obvyklá počáteční dávka přípravku Xagrid je 1 mg. Tuto dávku budete užívat jako jednu 0,5 mg tobolku dvakrát denně minimálně po dobu jednoho týdne. Po uplynutí této doby může lékař počet tobolek, které užíváte, zvýšit nebo snížit, aby bylo dosaženo dávky, která pro Vás bude optimální a která zajistí nejúčinnější léčbu Vašeho stavu.

Tobolky se polykají celé a zapíjejí se sklenicí vody. Tobolky nedrťte ani nerozpouštějte jejich obsah v tekutině. Tobolky můžete užívat s jídlem nebo po jídle nebo i na lačno. Nejlepší je, pokud tobolku(y) užíváte každý den ve stejnou dobu.

Neužívejte více ani méně tobolek, než Vám doporučil lékař. **Nepřerušujte** užívání přípravku, aniž byste o tom nejprve informoval(a) svého lékaře. Nesmíte náhle přerušit užívání tohoto přípravku z vlastní vůle.

Lékař Vás vyzve k pravidelným vyšetřením krve, která poslouží jako kontrola toho, zda lék působí účinně a zda Vám játra a ledviny pracují správně.

Jestliže jste užil(a) více přípravku Xagrid, než jste měl(a)

Jestliže jste užil(a) více přípravku Xagrid, než jste měl(a), nebo pokud Váš lék užil někdo jiný, neprodleně informujte lékaře nebo lékárníka. Ukažte jim dané balení přípravku Xagrid.

Jestliže jste zapomněl(a) užít přípravek Xagrid

Vezměte si tobolku, jakmile si vzpomenete. Další dávku si vezměte v obvyklou dobu. Nezdvojnásobujte následující dávku, abyste nahradil(a) vynechanou dávku.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i přípravek Xagrid nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého. Máte-li obavy, poraďte se se svým lékařem.

Závažné nežádoucí účinky:

Méně časté: srdeční selhání (mezi příznaky patří potíže s dýcháním, bolest na hrudi, otok nohou v důsledku nahromadění tekutiny), vážný problém s rychlostí nebo rytmem srdečního tepu (ventrikulární tachykardie, supraventrikulární tachykardie nebo fibrilace síní), zánět slinivky břišní, který způsobuje těžké bolesti břicha a zad (pankreatitida – zánět slinivky břišní), zvracení krve nebo

krvavá či černá stolice, závažné snížení počtu krevních buněk, které může způsobit slabost, modřiny, krvácení nebo infekce (pancytopenie), plicní hypertenze (vysoký krevní tlak v plicích, mezi jehož známky patří dušnost, otok nohou nebo kotníků, rty a kůže mohou získat namodralou barvu).

Vzácné: selhání ledvin (nevyklučujete žádnou moč nebo vylučujete málo moči), srdeční infarkt.

Pokud byste upozoroval(a) některý z těchto příznaků, ihned se spojte se svým lékařem.

Velmi časté nežádoucí účinky: mohou postihnout více než 1 z 10 osob

Bolest hlavy.

Časté nežádoucí účinky: mohou postihnout až 1 z 10 osob

Závratě, únava, rychlý srdeční tep, nepravidelný nebo bušení srdce (palpitace), pocit na zvracení (nauzea), průjem, bolest žaludku, plynatost, zvracení, snížení počtu červených krvinek (anémie), zadržování tekutin nebo vyrážka.

Méně časté nežádoucí účinky: mohou postihnout až 1 ze 100 osob

Pocit slabosti nebo pocit nepohody, vysoký krevní tlak, nepravidelný srdeční tep, mdloby, zimnice nebo horečka, zažívací potíže, nechutenství, zácpa, modřiny, krvácení, otoky (edémy), pokles tělesné hmotnosti, bolest svalů, bolestivé klouby, bolest zad, snížení či ztráta citlivosti nebo pocit necitlivosti, obzvláště na kůži, abnormální pocit nebo změna citlivosti, např. brnění nebo mravenčení, nespavost, deprese, zmatenost, nervozita, sucho v ústech, výpadky paměti, ztížené dýchání, krvácení z nosu, závažná infekce plic doprovázená horečkou, dušností, kašlem, vykašláváním hlenu; vypadávání vlasů, svědění nebo odlišné zbarvení kůže, impotence, bolest na hrudi, snížení počtu krevních destiček, což zvyšuje riziko krvácení nebo tvorby modřin (trombocytopenie), hromadění tekutiny kolem plic nebo zvýšení koncentrace jaterních enzymů. Váš lékař může provést vyšetření krve k průkazu zvýšené hladiny jaterních enzymů.

Vzácné nežádoucí účinky: mohou postihnout až 1 z 1000 osob

Krvácení z dásní, zvýšení tělesné hmotnosti, těžká bolest na hrudi (angina pectoris), onemocnění srdečního svalu (mezi známky patří únava, bolest na hrudi a bušení srdce), zvětšené srdce, hromadění tekutiny kolem srdce, bolestivý stah cév na srdci (během odpočinku, obvykle v noci nebo časně rána (Prinzmetalova angina), ztráta koordinace, potíže při mluvení, suchá pokožka, migréna, poruchy vidění nebo dvojité vidění, zvonění v uších, závratě při vstávání (obzvláště při postavení ze sedu nebo lehu), zvýšená potřeba močení v noci, bolest, příznaky podobné chřipce, ospalost, rozšíření krevních cév, zánět tlustého střeva (mezi známky patří průjem, obvykle s krví a hlenem, bolest břicha, horečka), zánět žaludku (mezi známky patří bolest, pocit na zvracení zvracení), abnormální nálezy na rentgenu plic, zvýšená hladina kreatininu v krevních testech, která může být známkou problémů s ledvinami.

Následující nežádoucí účinky byly hlášeny, ale četnost jejich výskytu není přesně známa:

- Nepravidelný srdeční tep, který může ohrozit život (torsade de pointes);
- Zánět jater, příznaky zahrnují pocit na zvracení, zvracení, svědění, zežloutnutí kůže a očí, změna barvy stolice a moči (hepatitida);
- Zánět plic (známky zahrnují horečku, kašel, obtížné dýchání, sípání, které způsobuje zjizvení plic) (alergická alveolitida včetně intersticiálního plicního onemocnění a pneumonitidy);
- Zánět ledvin (tubulointersticiální nefritida);
- Mrtvice (viz bod 2).

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků** uvedeného v **Dodatku V**. Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek Xagrid uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabici a na štítku lahvičky za EXP. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Tento přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

Pokud lékař léčbu ukončí, neponechávejte si žádné nepoužité tobolky, pokud Vás k tomu lékař přímo nevyzve. Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek Xagrid obsahuje

Léčivou látkou je anagrelidum. Jedna tobolka obsahuje anagrelidum 0,5 mg (ve formě anagrelidi hydrochloridum).

Dalšími složkami jsou:

Obsah tobolky: obsahuje: povidon (E 1201), krosopovidon, laktózu, monohydrát laktózy, mikrokrytalickou celulózu (E 460) a magnesium-stearát.

Obal tobolky: želatina, oxid titaničitý (E 171).

Inkoust potisku: šelak, koncentrovaný roztok amoniaku, hydroxid draselný (E 525), černý oxid železitý (E 172).

Jak přípravek Xagrid vypadá a co obsahuje toto balení

Xagrid se dodává ve formě neprůhledných bílých tvrdých tobolek. Ty jsou označeny „S 063“.

Tobolky se dodávají v lahvičkách obsahujících 100 tvrdých tobolek. Lahvička též obsahuje malou uzavřenou nádobku. Tato nádobka obsahuje vysoušedlo, aby byly tobolky chráněny před vlhkostí. Tuto nádobku ponechte v lahvičce. Vysoušedlo z nádobky nevyjímejte ani ji nejezte.

Držitel rozhodnutí o registraci a výrobce

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

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος**Magyarország**

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

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

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

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

Latvija

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Tato příbalová informace byla naposledy revidována.

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>. Na těchto stránkách naleznete též odkazy na další webové stránky týkající se vzácných onemocnění a jejich léčby.