

**BILAG I**  
**PRODUKTRESUMÉ**

## 1. LÆGEMIDLETS NAVN

Xagrid 0,5 mg hårde kapsler.

## 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver hård kapsel indeholder 0,5 mg anagrelid (som anagrelidhydrochlorid).

Hjælpestof(fer), som behandleren skal være opmærksom på

Hver hård kapsel indeholder lactosemonohydrat (53,7 mg) og vandfri lactose (65,8 mg).

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

## 3. LÆGEMIDDELFORM

Kapsler, hårde.

En uigennemsigtig hvid, hård kapsel med påtrykt S 063.

## 4. KLINISKE OPLYSNINGER

### 4.1 Terapeutiske indikationer

Xagrid er indiceret til reduktion af forhøjet blodpladetal hos risikopatienter med essentiel trombocytæmi (ET), der ikke tåler deres nuværende behandling, eller hvis forhøjede blodpladetal ikke reduceres til et acceptabelt niveau med den aktuelle behandling.

En patient i risikogruppe

En patient i risikogruppe for essentiel trombocytæmi defineres ved hjælp af én eller flere af følgende egenskaber:

- > 60 år gammel eller
- et blodpladetal på  $> 1000 \times 10^9/l$  eller
- tidligere forekomst af trombo-hæmorrhagiske hændelser.

### 4.2 Dosering og administration

Behandling med Xagrid kapsler skal startes af en kliniker med erfaringer i styring af essentiel trombocytæmi.

Dosering

Den anbefalede startdosis for anagrelid er 1 mg/dag, der skal indgives oralt fordelt på to doser (0,5 mg/dosis).

Startdosis skal opretholdes i mindst en uge. Efter en uge kan dosis titreres på individuel basis, så man opnår den laveste, effektive dosis, der er nødvendig for at reducere og/eller opretholde et blodpladetal på under  $600 \times 10^9/l$  og ideelt på et niveau mellem  $150 \times 10^9/l$  og  $400 \times 10^9/l$ . Dosisforhøjelsen må ikke overstige 0,5 mg/dag i en given uge, og den anbefalede, maksimale enkeltdosis bør ikke overstige 2,5 mg (se pkt. 4.9). Under den kliniske udvikling er der anvendt doser på 10 mg/dag.

Virningen af behandling med anagrelid skal overvåges regelmæssigt (se pkt. 4.4). Hvis startdosis er  $> 1$  mg/dag, skal der udføres blodpladetælling hver anden dag i den første uges behandling og mindst ugentlig derefter, til en stabil vedligeholdelsesdosis er nået. Typisk ses et fald i blodpladetallet inden for 14 til 21 dage efter behandlingsstart, og for de fleste patienter observeres og opretholdes en

tilstrækkelig terapeutisk respons ved en dosis på 1 til 3 mg/dag (for yderligere oplysninger om de kliniske virkninger henvises til pkt. 5.1).

#### Ældre

De observerede farmakokinetiske forskelle mellem ældre og yngre patienter med ET (se pkt. 5.2) giver ikke grund til at anvende et forskelligt start-regimen eller forskellige dosistitreringstrin for at opnå et behandlingsregimen med anagrelid, der er optimalt for den enkelte patient.

Under den kliniske udvikling var ca. 50 % af de patienter, der blev behandlet med anagrelid, over 60 år, og der var ikke behov for nogen aldersspecifikke ændringer i dosis for disse patienter. Patienter i denne aldersgruppe havde imidlertid som forventet dobbelt så mange tilfælde af alvorlige negative begivenheder (hovedsagelig vedrørende hjertet).

#### Nedsat nyrefunction

Der er begrænsede farmakokinetiske data for denne patientpopulation. De potentielle risici og fordele ved behandling med anagrelid til en patient med nedsat nyrefunction skal vurderes, før behandlingen påbegyndes (se pkt. 4.3).

#### Nedsat leverfunktion

Der er begrænsede farmakokinetiske data for denne patientpopulation. Hepatisk metabolisme udgør imidlertid den vigtigste metode til clearance af anagrelid, og leverfunktionen kan derfor forventes at have indflydelse på denne proces. Det anbefales derfor, at patienter med moderat eller svært nedsat leverfunktion ikke behandles med anagrelid. De potentielle risici og fordele ved behandling med anagrelid til en patient med let nedsat leverfunktion skal vurderes, før behandling påbegyndes (se pkt. 4.3 og 4.4).

#### Pædiatrisk population

Anagrelids sikkerhed og virkning hos børn er ikke klarlagt. Erfaringen med behandling af børn og unge er meget begrænset: Anagrelid bør anvendes med forsigtighed i denne patientgruppe. Da der ikke foreligger specifikke pædiatriske retningslinjer, anses de diagnostiske kriterier fra WHO for diagnosticering af ET hos voksne for at have relevans for den pædiatriske population. Diagnostiske retningslinjer for essentiel trombocytæmi bør følges nøje, og ved usikkerhed bør diagnosen revurderes regelmæssigt med bestræbelser på at differentiere mellem hereditær og sekundær trombocytose, hvilket kan omfatte genetisk analyse og knoglemarvsbiopsi.

Typisk cytoreduktiv behandling skal overvejes hos pædiatriske patienter med høj risiko.

Behandling med anagrelid bør kun påbegyndes, når patienten viser tegn på sygdomsprogression eller lider af trombose. Hvis behandlingen påbegyndes, skal fordele og risici ved behandlingen med anagrelid overvåges regelmæssigt og behovet for videre behandling evalueres regelmæssigt.

Mål for trombocytal fastsættes individuelt for den enkelte patient af den behandlende læge.

Seponering af behandlingen bør overvejes hos pædiatriske patienter, der ikke har opnået et tilfredsstillende behandlingsrespons efter ca. 3 måneder (se pkt. 4.4).

De foreliggende data er beskrevet i pkt. 4.4, 4.8, 5.1 og 5.2, men der kan ikke gives nogen anbefalinger vedrørende dosering.

#### Administration

Til oral anvendelse. Kapslerne skal sluges hele. Indholdet må ikke knuses eller fortyndes i en væske.

### **4.3 Kontraindikationer**

Overfølsomhed over for anagrelid eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i punkt 6.1.

Patienter med moderat eller svær leverinsufficiens.

Patienter med moderat eller svær nyreinsufficiens (kreatinin clearance < 50 ml/min).

#### 4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

##### Nedsat leverfunktion

De potentielle risici og fordele ved behandling med anagrelid for en patient med let nedsat leverfunktion skal vurderes, før behandling påbegyndes. Behandlingen anbefales ikke til patienter med forhøjede aminotransferaser (> 5 gange den øverste grænse for normalområdet) (se pkt. 4.2 og 4.3).

##### Nedsat nyrefunktion

De potentielle risici og fordele ved behandling med anagrelid for en patient med nedsat nyrefunktion skal vurderes, før behandling påbegyndes (se pkt. 4.2 og 4.3).

##### Trombotisk risiko

Pludselig afbrydelse af behandlingen bør undgås på grund af risikoen for pludselig stigning i trombocytallet, hvilket kan føre til potentielt letale trombotiske komplikationer, såsom hjerneinfarkt. Patienter bør informeres om, hvordan de genkender tidlige tegn og symptomer, som tyder på trombotiske komplikationer så som hjerneinfarkt, og hvordan der søges lægehjælp, hvis symptomerne opstår.

##### Behandlingsophør

I tilfælde af afbrydelse af dosering eller seponering af behandlingen er stigningen i trombocytallet variabel, men antallet af trombocytter begynder at stige inden for 4 dage efter, at behandling med anagrelid er afbrudt, og vil vende tilbage til niveauet før behandling inden for 10 til 14 dage. Antallet vil muligvis stige til værdier over *baseline*, hvorfor trombocytallet bør overvåges hyppigt (se pkt. 4.2).

##### Monitorering

Behandling kræver nøje klinisk overvågning af patienten, hvilket vil omfatte komplet blodtælling (hæmoglobin og hvide blodceller og blodpladetal), vurdering af leverfunktion (ALT og AST), test af nyrefunktion (serum-kreatinin og urea) samt elektrolytter (kalium, magnesium og calcium).

##### Hjerte

Der er indberettet alvorlige kardiovaskulære bivirkninger, herunder tilfælde af torsade de pointes, ventrikulær takykardi, kardiomyopati, kardiomegali og kongestiv hjertesvigt (se pkt. 4.8).

Der skal udvises forsigtighed, når anagrelid bruges hos patienter med kendte risikofaktorer for forlængelse af QT-intervallet, såsom medfødt langt QT-syndrom, anamnese med erhvervet QTc-forlængelse, lægemidler, der kan forlænge QTc-intervallet, samt hypokaliæmi.

Der skal også udvises forsigtighed hos populationer, der kan have en højere maksimal plasmakoncentration ( $C_{max}$ ) af anagrelid eller den aktive metabolit, 3-hydroxy-anagrelid, f.eks. nedsat leverfunktion eller anvendelse sammen med CYP1A2-hæmmere (se pkt. 4.5).

Omhyggelig monitorering for en virkning på QTc-intervallet er tilrådelig.

Det anbefales at udføre en kardiovaskulær undersøgelse, herunder *baseline*-EKG og *baseline*-ekkokardiografi, hos alle patienter, før behandlingen med anagrelid påbegyndes. Alle patienterne bør monitoreres regelmæssigt under behandlingen (f.eks. EKG eller ekkokardiografi) for tegn på kardiovaskulære virkninger, der kan kræve yderligere kardiovaskulær undersøgelse. Hypokaliæmi eller hypomagnesæmi skal korrigeres før administration af anagrelid og bør monitoreres periodisk under behandlingen.

Anagrelid hæmmer cyklisk AMP-fosfodiesterase III, og på grund af dets positive inotop og kronotrope virkninger skal anagrelid anvendes med forsigtighed hos patienter med kendt eller mistænkt hjertesygdom uanset alder. Alvorlige kardiovaskulære bivirkninger er også forekommet hos patienter uden mistænkt hjertesygdom, og hvor de kardiovaskulære undersøgelser før behandlingen var normale.

Anagrelid bør kun anvendes, hvis de mulige fordele ved behandlingen opvejer de mulige risici.

#### Pulmonal hypertension

Der er blevet rapporteret tilfælde af pulmonal hypertension hos patienter behandlet med anagrelid. Patienter bør evalueres for tegn og symptomer på underliggende kardiopulmonal sygdom, før behandlingen med anagrelid påbegyndes og under behandlingen.

#### Pædiatrisk population

Der er meget begrænsede data til rådighed vedrørende brug af anagrelid til pædiatriske patienter, og anagrelid skal anvendes med forsigtighed til denne patientgruppe (se pkt. 4.2, 4.8, 5.1 og 5.2).

Som hos den voksne population bør der udføres en komplet blodtælling, og hjerte-, lever- og nyrefunktionen bør vurderes før behandlingen og regelmæssigt under behandlingen. Sygdommen kan progrediere til myelofibrose eller AML. Selvom hyppigheden for en sådan progression ikke er kendt, har børn et længere sygdomsforløb og kan derfor have en øget risiko for malign transformation i forhold til voksne. Børn bør overvåges regelmæssigt for sygdomsprogression i henhold til klinisk standardpraksis såsom lægeundersøgelse, vurdering af relevante sygdomsmarkører og knoglemarvsbiopsi.

Alle anomalier bør evalueres prompte, og der skal tages passende foranstaltninger, hvilket også kan omfatte dosisreduktion, -afbrydelse eller -seponering.

#### Klinisk relevante interaktioner

Anagrelid hæmmer cyklisk AMP fosfodiesterase III (PDE III). Samtidig brug af anagrelid og andre PDE III-hæmmere som milrinon, amrinon, enoximon, olprinon og cilostazol anbefales ikke.

Brug af anagrelid sammen med acetylsalicylsyre er blevet forbundet med større blødningshændelser (se pkt. 4.5).

#### Hjælpstoffer

Xagrid indeholder lactose. Bør ikke anvendes til patienter med arvelig galactoseintolerans, en særlig form af hereditær lactasemangel (Lapp lactase deficiency) eller glucose/galactosemalabsorption.

### **4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

Der er kun gennemført begrænsede farmakokinetiske og/eller farmakodynamiske undersøgelser af eventuelle interaktioner mellem anagrelid og andre lægemidler.

#### Andre aktive stoffers virkning på anagrelid

- *In vivo* interaktions studier hos mennesker har påvist, at digoxin og warfarin ikke påvirker anagrelids farmakokinetiske egenskaber.

#### CYP1A2-hæmmere

- Anagrelid metaboliseres primært af CYP1A2. Det vides, at CYP1A2 hæmmes af flere lægemidler, herunder fluvoxamin og enoxacin, og sådanne lægemidler kunne teoretisk påvirke anagrelid clearance negativt.

#### CYP1A2-induktorer

- CYP1A2-induktorer (såsom omeprazol) kan reducere eksponeringen for anagrelid (se pkt. 5.2). Konsekvenserne for sikkerheds- og virkningsprofilen for anagrelid er ikke klarlagt. Derfor anbefales en klinisk og biologisk overvågning hos patienter, der samtidig tager CYP1A2-induktorer. Hvis det er nødvendigt, kan der foretages dosisjustering af anagrelid.

#### Anagrelids virkning på andre aktive stoffer

- Anagrelid udviser begrænset hæmmende aktivitet over for CYP1A2, hvilket kan udgøre en teoretisk mulighed for interaktion med andre samtidigt indgivne lægemidler, der har samme clearance mekanisme, f.eks. theophyllin.

- Anagrelid hæmmer PDE III. Virkningen af lægemidler med tilsvarende egenskaber, f.eks. inotroperne milrinon, enoximon, amrinon, olprinon og cilostazol, kan blive forstærket af anagrelid.
- *In vivo* humane undersøgelser af interaktion har påvist, at anagrelid ikke påvirker digoxins eller warfarins farmakokinetiske egenskaber.
- Ved de doser, der anbefales til brug ved behandling af essentiel trombocytæmi, kan anagrelid forstærke virkningen af andre lægemidler, der hæmmer eller modificerer trombocytfunktionen, f.eks. acetylsalicylsyre.
- Et klinisk interaktionsstudie med raske studiedeltagere viste, at samtidig indgift af en gentagen dosis anagrelid 1 mg én gang dagligt og acetylsalicylsyre 75 mg én gang dagligt kan øge den trombocytfunctions-hæmmende virkning af hvert aktive stof sammenlignet med indgift af acetylsalicylsyre alene. Hos nogle patienter med ET, der samtidigt blev behandlet med acetylsalicylsyre og anagrelid, forekom der større blødninger. De potentielle risici ved samtidig brug af anagrelid og acetylsalicylsyre skal derfor vurderes, før behandlingen påbegyndes, særligt hos patienter med høj risiko for blødning.
- Anagrelid kan medføre intestinal forstyrrelse hos nogle patienter og skade absorberingen af hormonal, oral antikonception.

#### Interaktion med fødevarer

- Føde forsinker absorberingen af anagrelid, men ændrer ikke signifikant den systemiske eksponering.
- Virkningen af fødeindtagelse på biotilgængeligheden anses ikke for klinisk relevant for brugen af anagrelid.

#### Pædiatrisk population

Interaktionsstudier er kun udført hos voksne.

### **4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

#### Kvinder i den fertile alder

Kvinder i den fertile alder bør anvende passende prævention under behandling med anagrelid.

#### Graviditet

Der er ikke tilstrækkelige data om brug af anagrelid hos gravide kvinder. Dyrestudier har påvist reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3). Den potentielle risiko for mennesker er ukendt. Derfor bør Xagrid ikke anvendes under graviditet.

Hvis anagrelid anvendes under graviditet, eller hvis patienten bliver gravid under brug af lægemidlet, skal hun underrettes om den potentielle risiko for fosteret.

#### Amning

Det er ukendt, om anagrelid/metabolitter udskilles i human mælk. De tilgængelige data fra dyrestudier viser, at anagrelid/metabolitter udskilles i mælk. En risiko for den nyfødte/spædbarnet kan ikke udelukkes. Amning bør ophøre under behandling med anagrelid.

#### Fertilitet

Der foreligger ingen data om virkningen af anagrelid på fertiliteten hos mennesker. Hos hanrotter havde anagrelid ingen indvirkning på fertilitet eller reproduktionsevne. Hos hunrotter forstyrrede anagrelid implantation ved doser over det terapeutiske interval (se pkt. 5.3).

### **4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

Under den kliniske udvikling blev svimmelhed ofte indberettet. Patienterne rådes til ikke at føre motorkøretøj eller betjene maskiner, medens de tager anagrelid, hvis de oplever svimmelhed.

## 4.8 Bivirkninger

### Oversigt over sikkerhedsprofilen

Sikkerheden for anagrelid er undersøgt i 4 kliniske open-label-studier. I 3 af undersøgelserne blev 942 patienter, der modtog anagrelid i en gennemsnitlig dosis på ca. 2 mg/dag, vurderet for sikkerhed. I disse undersøgelser modtog 22 patienter anagrelid i indtil 4 år.

I den senere undersøgelse blev 3660 patienter, der modtog anagrelid i en gennemsnitlig dosis på ca. 2 mg/dag, vurderet for sikkerhed. I denne undersøgelse modtog 34 patienter anagrelid i indtil 5 år.

De hyppigst indberettede bivirkninger forbundet med anagrelid var hovedpine, der optrådte hos ca. 14%, palpitationer hos ca. 9%, væskeophobning og kvalme forekom begge hos ca. 6%, og diare forekom hos 5%. Disse bivirkninger er forventelige ud fra anagrelids farmakologiske virkning (hæmning af PDE III). Gradvis dosistitrering kan måske være med til at formindske disse bivirkninger (se pkt. 4.2).

### Tabel over bivirkninger

Bivirkninger fra kliniske studier, sikkerhedsstudier efter markedsføringstilladelse og spontane rapporter fremlægges i nedenstående tabel. Inden for de enkelte systemorganklasserne: Meget almindelig ( $\geq 1/10$ ); Almindelig ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ); Ikke almindelig ( $\geq 1/1.000$  til  $< 1/100$ ); Sjælden ( $\geq 1/10.000$  til  $< 1/1.000$ ); Meget sjælden ( $< 1/10.000$ ); Ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data). Inden for hver hyppighedsgruppering er bivirkningerne anført efter alvorlighedsgrad. De alvorligste bivirkninger er anført først.

MedDRA systemorganklasse	Bivirkningshyppighed				
	Meget almindelig	Almindelig	Ikke almindelig	Sjælden	Ikke kendt
<i>Blod og lymfesystem</i>		Anæmi	Pancytopeni Trombocytopeni Blødning Ekkymose		
<i>Metabolisme og ernæring</i>		Væskeretention	Ødemer Vægttab	Vægtstigning	
<i>Nervesystemet</i>	Hovedpine	Svimmelhed	Depression Amnesi Forvirring Søvnløshed Paræstesi Hypæstesi Nervøsitet Tør mund	Migræne Dysartri Døsighed Unormal koordination	Hjerneinfarkt*
<i>Øjne</i>				Diplopi Synsforstyrrelser	
<i>Øre og labyrint</i>				Tinnitus	
<i>Hjerte</i>		Takykardi Palpitationer	Ventrikulær takykardi Kongestiv hjertesvigt Atrieflimmer Supraventikulær takykardi Arytmi Hypertension Synkope	Myokardial infarkt Kardiomyopati Kardiomegali Perikardie- effusion Angina pectoris Postural hypotension Vasodilatation Prinzmetal angina	Torsade de pointes
<i>Luftveje, thorax og</i>			Pulmonal	Lungeinfiltrat	Interstitiel

MedDRA systemorganklasse	Bivirkningshyppighed				
	<i>Meget almindelig</i>	<i>Almindelig</i>	<i>Ikke almindelig</i>	<i>Sjælden</i>	<i>Ikke kendt</i>
<i>mediastinum</i>			hypertension Pneumoni Pleura-effusion Dyspnø Epistaxis		lungesygdom, herunder pneumonitis og allergisk alveolitis
<i>Mave-tarm-kanalen</i>		Diare Opkastning Mavesmerter Kvalme Flatulens	Gastrointestinal blødning Pankreatitis Anoreksi Dyspepsi Obstipation Gastrointestinale gener	Colitis Gastritis Gingivalblødning	
<i>Lever og galdeveje</i>			Forhøjede leverenzzymer		Hepatitis
<i>Hud og subkutane væv</i>		Udslæt	Alopeci Pruritus Misfarvning af huden	Tør hud	
<i>Knogler, led, muskler og bindevæv</i>			Artralgi Myalgi Rygsmerte		
<i>Nyrer og urinveje</i>			Impotens	Nyresvigt Nykturi	Tubulo-interstitiel nefritis
<i>Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet</i>		Træthed	Brystsmerter Feber Kuldegysninger Utilpashed Svaghed	Influenzalignende symptomer Smerte Astæni	
<i>Undersøgelser</i>				Forhøjet kreatinin i blodet	

\* Hjerneinfarkt (se pkt. 4.4 Trombotisk risiko)

#### Pædiatrisk population

48 patienter i alderen fra 6 år til og med 17 år (19 børn og 29 unge) har fået anagrelid i op til 6,5 år, enten i kliniske studier eller som led i et registerstudie (se pkt. 5.1).

De fleste observerede bivirkninger var som anført i produktresuméet. Der er imidlertid begrænsede sikkerhedsdata, og de tillader ikke, at der udføres en meningsfyldt sammenligning mellem voksne og pædiatriske patienter (se pkt. 4.4).

#### Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via **det nationale rapporteringssystem** anført i [Appendiks V](#).

## 4.9 Overdosering

Efter markedsføringen er der modtaget rapporter om tilsigtet overdosering af anagrelid. De rapporterede symptomer omfatter sinus takykardi og opkastning. Symptomerne forsvandt med konservativ behandling.



Anagrelid givet ved højere doser end de anbefalede har fremkaldt blodtryksfald med lejlighedsvis tilfælde af hypotension. En enkelt 5 mg dosis anagrelid kan medføre blodtryksfald, normalt ledsaget af svimmelhed.

Der er ikke identificeret en specifik modgift mod anagrelid. I tilfælde af overdosering er nøje klinisk overvågning af patienten påkrævet; dette omfatter også overvågning af blodpladetallet for trombocytopeni. Dosis bør nedsættes eller afbrydes efter behov, til blodpladetallet er tilbage i det normale interval (se pkt. 4.4).

## 5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

### 5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Andre antineoplastiske stoffer, ATC-kode: L01XX35.

#### Virkningsmekanisme

Den præcise mekanisme, hvorved anagrelid reducerer antallet af blodplader, er ukendt. I cellekulturundersøgelser undertrykte anagrelid ekspressionen af transkriptionsfaktorer, herunder GATA-1 og FOG-1, der er nødvendige for megakaryocytopoiese, hvilket i sidste instans fører til reduceret blodpladeproduktion.

*In vitro* undersøgelser af human megakaryocytopoiese har fastslået, at anagrelids hæmmende virkning på dannelsen af blodplader hos mennesker fremkaldes via forsinkelse af modningen af megakaryocytter, og ved at reducere deres størrelse og ploidi. Tegn på tilsvarende *in vivo* virkning er observeret i knoglemarvsbiopsier fra behandlede patienter.

Anagrelid hæmmer cyklisk AMP fosfodiesterase III.

#### Klinisk virkning og sikkerhed

Anagrelids sikkerhed og virkning som et middel til reduktion af blodpladerne er vurderet i fire open-label, ikke-kontrollerede kliniske undersøgelser (undersøgelsesnummer 700-012, 700-014, 700-999 og 13970-301), der omfattede mere end 4000 patienter med myeloproliferative neoplasmer (MPN). Hos patienter med essentiel trombocytæmi blev komplet respons defineret som et fald i blodpladetallet til  $\leq 600 \times 10^9/l$  eller en  $\geq 50\%$  reduktion i forhold til baseline og opretholdelse af reduktionen i mindst 4 uger. I undersøgelserne 700-012, 700-014, 700-999 og undersøgelse 13970-301 varierede tiden til komplet respons fra 4 til 12 uger. Kliniske fordele mht. trombohæmoragiske hændelser er ikke påvist overbevisende.

#### Virninger på hjerterytmen og QTc-intervallet

Virningen af to dosisniveauer af anagrelid (0,5 mg og 2,5 mg enkeltdoser) på hjerterytmen og QTc-intervallet blev evalueret i et dobbeltblindet, randomiseret, placebo- og aktivt kontrolleret overkrydsningsstudie hos raske, voksne mænd og kvinder.

Der blev observeret en dosisrelateret forøget hjerterytme i løbet af de første 12 timer med den maksimale forøgelse omkring tidspunktet for maksimale koncentrationer. Den maksimale ændring i gennemsnitlig hjerterytme opstod 2 timer efter administration og var +7,8 slag pr. minut (beats per minute, bpm) for 0,5 mg og +29,1 bpm for 2,5 mg.

Der blev observeret en forbigående forøget gennemsnitlig QTc for begge doser i løbet af perioderne med øget hjerterytme, og den maksimale ændring i gennemsnitlig QTcF (Fridericia-korrektion) var +5,0 msek., der opstod efter 2 timer for 0,5 mg, +10,0 msek., der opstod efter 1 time for 2,5 mg.

#### Pædiatrisk population

I et åbent klinisk studie med 8 børn og 10 unge (herunder patienter, der var naive med hensyn til behandling med anagrelid, eller som havde fået anagrelid i op til 5 år inden studiet), faldt det mediane

trombocytal til kontrollerede niveauer efter 12 ugers behandling. Den gennemsnitlige daglige dosis havde en tendens til at være højere hos unge.

I et pædiatrisk registerstudie blev det mediane trombocytal nedsat i forhold til diagnosticeringstidspunktet og opretholdt i op til 18 måneder hos 14 pædiatriske patienter med ET (4 børn, 10 unge) i behandling med anagrelid. I tidligere åbne studier blev fald i mediane trombocytal observeret hos 7 børn og 9 unge, der blev behandlet i en periode fra 3 måneder til 6,5 år.

Den gennemsnitlige totale daglige anagreliddosis i alle studierne med pædiatriske patienter med ET varierede meget, men samlet tyder data på, at unge kan følge start- og vedligeholdelsesdoser, der ligner dem for voksne, og at en lavere startdosis på 0,5 mg/dag vil være mest hensigtsmæssig for børn over 6 år (se pkt. 4.2, 4.4, 4.8, 5.2). Hos alle pædiatriske patienter er forsigtig titrering til en patientspecifik daglig dosis nødvendig.

## 5.2 Farmakokinetiske egenskaber

### Absorption

Efter oral indgivelse af anagrelid til mennesker absorberes mindst 70% fra mavetarmkanalen. Hos fastende patienter opstod højeste plasmaniveauer ca. 1 time efter administration. Farmakokinetiske data fra raske personer klarlagde, at mad nedsætter  $C_{\max}$  for anagrelid med 14 %, men øger AUC med 20 %. Mad reducerede også  $C_{\max}$  for den aktive metabolit, 3-hydroxyanagrelid, med 29 %, selvom det ikke havde nogen virkning på AUC.

### Biotransformation

Anagrelid metaboliseres primært ved CYP1A2; så der dannes 3-hydroxyanagrelid, som metaboliseres videre via CYP1A2 til den inaktive metabolit, 2-amino-5, 6-dichloro-3, 4-dihydroquinazolin.

Virningen af omeprazol, en CYP1A2-induktor, på anagrelids farmakokinetik er blevet undersøgt hos 20 raske, voksne forsøgspersoner efter flere doser på 40 mg én gang dagligt. Resultaterne viste, at ved tilstedeværelse af omeprazol var  $AUC_{(0-\infty)}$ ,  $AUC_{(0-t)}$  og  $C_{\max}$  af anagrelid reduceret med henholdsvis 27 %, 26 % og 36 %, og de tilsvarende værdier for 3-hydroxy-anagrelid, en metabolit af anagrelid, var reduceret med henholdsvis 13 %, 14 % og 18 %.

### Elimination

Halveringstiden i plasma af anagrelid er kort, ca. 1,3 timer, og som det forventes fra halveringstiden, er der ikke evidens for akkumulation af anagrelid i plasma. Under 1 % genfindes i urinen som anagrelid. Den gennemsnitlige genfinding af 2-amino-5, 6-dichloro-3, 4-dihydroquinazolin i urinen er ca. 18-35 % af den administrerede dosis.

Desuden viser disse resultater ikke evidens for autoinduktion af anagrelids clearance.

### Linearitet

Der er fundet dosisproportionalitet i dosisintervallet fra 0,5 mg til 2 mg.

### Pædiatrisk population

Farmakokinetiske data fra eksponerede fastende børn og unge (i alderen fra 7 år til og med 16 år) med essentiel trombocytæmi viser, at dosis-normaliseret eksponering,  $C_{\max}$  og AUC for anagrelid har en tendens til at være højere hos børn/unge i sammenligning med voksne. Der var desuden en tendens imod højere dosis-normaliseret eksponering for den aktive metabolit.

### Ældre

Farmakokinetiske data fra fastende ældre patienter med ET (i alderen fra 65 år til og med 75 år) sammenlignet med fastende voksne patienter (i alderen fra 22 år til og med 50 år) viser, at  $C_{\max}$  og AUC for anagrelid var henholdsvis 36 % og 61 % højere hos ældre patienter, hvorimod  $C_{\max}$  og AUC for den aktive metabolit 3-hydroxyanagrelid var henholdsvis 42 % og 37 % lavere hos ældre patienter. Disse forskelle skyldtes sandsynligvis en lavere præsystemisk metabolisme af anagrelid end af 3-hydroxyanagrelid hos ældre patienter.

### 5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

#### Toksicitet ved gentagne doser:

Efter gentagen oral indgivelse af anagrelid hos hunde blev der observeret subendokardial blødning og fokal myokardial nekrose ved 1 mg/kg/dag eller derover hos han- og hunhunde, hvor hanhundene var mest følsomme. AUC ved niveauet for ingen observeret virkning (*no observed effect level*, NOEL) hos hanhunde (0,3 mg/kg/dag) svarer til hhv. 0,1, 0,1 og 1,6 gange AUC for anagrelid 2 mg/dag og for metabolitterne BCH24426 og RL603 hos mennesker.

#### Reproduktiv toksikologi:

##### Fertilitet

Der blev ikke set nogen indvirkning på fertilitet og reproduktionsevne hos hanrotter, der fik anagrelid i orale doser på op til 240 mg/kg/dag (> 1.000 gange større end en dosis på 2 mg/dag, baseret på legemsoverfladeareal). Hos hunrotter blev der observeret en stigning i præ- og postimplantationstab og en reduktion i det gennemsnitlige antal levende embryoer ved 30 mg/kg/dag. AUC (ved NOEL-dosis 10 mg/kg/dag) for denne indvirkning var hhv. 143, 12 og 11 gange højere end AUC for anagrelid 2 mg/dag og for metabolitterne BCH24426 og RL603 hos mennesker.

##### Embryoføtale udviklingsstudier

Toksiske doser af anagrelid til moderdyr hos rotter og kaniner blev sat i forbindelse med øget fosterresorption og fosterdødelighed.

I et præ- og postnatalt udviklingsstudie med hunrotter førte anagrelid ved orale doser på  $\geq 10$  mg/kg til en ikke negativ forlængelse af gestationsvarigheden. Ved NOEL-dosis (3 mg/kg/dag) var AUC for anagrelid og metabolitterne BCH24426 og RL603 hhv. 14, 2 og 2 gange større end AUC hos mennesker, der fik administreret en oral dosis anagrelid på 2 mg/dag.

Anagrelid ved  $\geq 60$  mg/kg forlængede fødselsperioden og forhøjede mortaliteten hos hhv. hunner og fostre. Ved NOEL-dosis (30 mg/kg/dag) var AUC for anagrelid og metabolitterne BCH24426 og RL603 hhv. 425, 31 og 13 gange højere end AUC hos mennesker, der fik administreret en oral dosis anagrelid på 2 mg/dag.

#### Mutagent potentiale og karcinogenicitet:

Undersøgelser vedrørende anagrelids genotoksiske potentiale har ikke identificeret nogen mutagene eller klastogene virkninger.

I et to-årigt studie af karcinogenitet hos rotter blev der gjort ikke-neoplastiske og neoplastiske observationer, som kunne føres tilbage til en udtalt farmakologisk virkning. Blandt disse var en forøget forekomst af fæokromocytomer i binyrerne hos hanrotter sammenlignet med kontrollen på alle dosisniveauer ( $\geq 3$  mg/kg/dag) og hos hunrotter, som modtog 10 mg/kg/dag og derover. Den laveste dosis hos hanrotter (3 mg/kg/dag) svarer til 37 gange den humane AUC-eksponering efter en dosis på 1 mg to gange dagligt. Uterine adenokarcinomer med epigenetisk ophav var forbundet med en enzym-induktion af CYP1-familien. De blev observeret hos hunrotter, som modtog 30 mg/kg/dag svarende til 572 gange den humane AUC-eksponering efter en dosis på 1 mg to gange dagligt.

## 6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

### 6.1 Hjælpstoffer

#### Kapslens indhold

Povidon (E1201)

Lactose, vandfri

Lactosemonohydrat

Cellulose, mikrokrySTALLINSK (E460)

Crospovidon  
Magnesiumstearat

#### Indkapsling

Gelatine  
Titaniumdioxid (E171)

#### Trykfarve

Shellac  
Stærk ammoniakopløsning  
Kaliumhydroxid (E525)  
Sort jernoxid (E172)

### **6.2 Uforligeligheder**

Ikke relevant.

### **6.3 Opbevaringstid**

4 år.

### **6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

### **6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

Flaske af high-density polyethylen (HDPE) med børnesikret lukning, der indeholder tørremiddel, og 100 kapsler.

### **6.6 Regler for bortskaffelse**

Ingen særlige forholdsregler.

## **7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

## **8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER**

EU/1/04/295/001

## **9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN**

Dato for første markedsføringstilladelse: 16. november 2004  
Dato for seneste fornyelse: 18. juli 2014

## **10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

Yderligere oplysninger om Xagrid findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

## **BILAG II**

- A. FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR  
BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER  
VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR  
MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED  
HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF  
LÆGEMIDLET**

## **A. FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR BATCHFRIGIVELSE**

Navn og adresse på den fremstiller (de fremstillere), der er ansvarlig(e) for batchfrigivelse

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

## **B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**

Lægemidlet må kun udleveres efter ordination på en recept udstedt af en begrænset lægegruppe (se bilag I: Produktresumé, pkt. 4.2).

## **C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal oplyse Europa-Kommissionen om markedsføringsplanen for det lægemiddel, der er godkendt i henhold til denne beslutning.

- **Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)**

Kravene for fremsendelse af periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på den europæiske webportal for lægemidler.

## **D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET**

- **Risikostyringsplan (RMP)**

Ikke relevant.

**BILAG III**  
**ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL**



## **A. ETIKETERING**

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**

**YDRE EMBALLAGE**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Xagrid 0,5 mg hårde kapsler  
anagrelid

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

En hård kapsel indeholder 0,5 mg anagrelid (som anagrelidhydrochlorid).

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

Indeholder også lactose. Se indlægssedlen for yderligere oplysninger.

**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

100 hårde kapsler

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Oral anvendelse.  
Læs indlægssedlen inden brug.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES  
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**

**8. UDLØBSDATO**

EXP

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

EU/1/04/295/001

**13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER**

Lot

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**

Receptpligtigt lægemiddel.

**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**

**16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Xagrid

**17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

**18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

PC  
SN  
NN

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN INDRE EMBALLAGE**

**FLASKENS ETIKET**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Xagrid 0,5 mg hårde kapsler  
anagrelid

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

En hård kapsel indeholder 0,5 mg anagrelid (som anagrelidhydrochlorid).

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

Indeholder også lactose. Se indlægssedlen for yderligere oplysninger.

**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

100 hårde kapsler

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Oral anvendelse.  
Læs indlægssedlen inden brug.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES  
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**

**8. UDLØBSDATO**

EXP

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE  
ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Takeda Pharmaceuticals International AG Ireland Branch  
Dublin 2  
Irland

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

EU/1/04/295/001

**13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER**

Lot

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**

**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**

**16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

**17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**

**18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

## **B. INDLÆGSSEDDEL**

## Indlægsseddel: Information til patienten

### Xagrid 0,5 mg hårde kapsler anagrelid

**Læs denne indlægsseddel grundigt, inden De begynder at tage dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.**

- Gem indlægssedlen. De kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er mere, De vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til Dem personligt. Lad derfor være med at give medicinen til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som De har.
- Kontakt lægen eller apotekspersonalet, hvis De får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt her. Se punkt 4.

#### Oversigt over indlægssedlen:

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal De vide, før De begynder at tage Xagrid
3. Sådan skal De tage Xagrid
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

#### 1. Virkning og anvendelse

Xagrid indeholder det aktive stof, anagrelid. Xagrid er et lægemiddel, der griber ind i udviklingen af blodplader. Det reducerer det antal blodplader, som knoglemarven producerer, hvilket medfører et fald i antallet af blodplader i blodet hen imod et mere normalt niveau. Derfor anvendes det til behandling af patienter med essentiel trombocytæmi.

Essentiel trombocytæmi er en tilstand, der optræder, når knoglemarven producerer for mange af de blodceller, der kaldes blodplader. Et stort antal blodplader i blodet kan medføre alvorlige problemer med blodcirkulationen og dannelse af blodpropper.

#### 2. Det skal De vide, før De begynder at tage Xagrid

##### Tag ikke Xagrid

- Hvis De er allergisk over for anagrelid eller et af de øvrige indholdsstoffer i Xagrid (angivet i punkt 6). En allergisk reaktion kan genkendes som udslæt, kløe, hævet ansigt eller læber eller stakåndethed;
- Hvis De har moderate eller svære leverproblemer;
- Hvis De har moderate eller svære nyreproblemer.

##### Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen, før De tager Xagrid:

- Hvis De har eller mener, at De måske har et problem med hjertet;
- Hvis De har medfødt forlænget QT-interval, eller De har det i familien (kan ses på EKG'et, en registrering af hjertets elektriske aktivitet), eller De tager andre lægemidler, der fører til unormale EKG-ændringer, eller De har lavt indhold af salte, f.eks. kalium, magnesium eller calcium (se punkt "Brug af anden medicin sammen med Xagrid");

- Hvis De har problemer med lever eller nyrer.

I kombination med acetylsalicylsyre (et stof, der findes i mange former for medicin og anvendes til smertelindring og febernedsættelse samt til at forhindre blodet i at størkne. Det kaldes også Aspirin) er der en forøget risiko for større blødninger (se pkt. "Brug af anden medicin sammen med Xagrid").

Indtag altid den nøjagtige dosis af Xagrid, som lægen har ordineret. Stop ikke med at tage medicinen uden først at tale med Deres læge. De må ikke pludselig stoppe med at tage denne medicin uden at kontakte Deres læge, da det kan øge risikoen for slagtilfælde. Søg straks lægehjælp hvis De oplever tegn og symptomer på slagtilfælde, som kan inkludere pludselig følelseløshed eller slaphed i ansigt, arm eller ben, særligt i én side af kroppen, pludselig forvirring, taleproblemer eller problemer med at forstå tale, pludselige synsproblemer på et eller begge øjne, pludselig gangbesvær, svimmelhed, tab af balance eller mangel på koordination og pludselig svær hovedpine uden kendt årsag.

### **Børn og unge**

Der er begrænsede oplysninger om anvendelse af Xagrid hos børn og unge. Xagrid skal derfor anvendes med forsigtighed.

### **Brug af anden medicin sammen med Xagrid**

Fortæl altid lægen eller apotekspersonalet, hvis De tager anden medicin eller har gjort det for nylig.

Fortæl Deres læge om De tager en eller flere slags anden medicin:

- Medicin, der kan ændre Deres hjerterytme, f.eks. sotalol, amiodaron;
- Fluvoxamin, som anvendes til behandling af depression;
- Visse former for antibiotika, såsom enoxacin, som anvendes til behandling af infektioner;
- Theophyllin, som anvendes til behandling af svær astma og vejrtrækningsproblemer;
- Medicin til behandling af hjertesygdomme, f.eks. milrinon, enoximon, amrinon, olprinon og cilostazol;
- Acetylsalicylsyre (et stof, der findes i mange former for medicin og anvendes til smertelindring og febernedsættelse samt til at forhindre blodet i at størkne. Det kaldes også Aspirin);
- Anden medicin til behandling af tilstande, der påvirker blodpladerne i Deres blod, f.eks. clopidogrel;
- Omeprazol, som anvendes til at reducere mængden af syre, der dannes i maven;
- Svangerskabsforebyggende tabletter: Hvis De oplever svær diare, mens De tager dette lægemiddel, kan det nedsætte virkningen af svangerskabsforebyggende tabletter, og det anbefales at benytte en ekstra præventionsmetode (f.eks. kondom). Se anvisninger i indlægssedlen for den svangerskabsforebyggende tablet, som De tager.

Xagrid eller disse lægemidler virker måske ikke korrekt, hvis de tages samtidigt.

Spørg lægen eller på apoteket, hvis der er noget, De er i tvivl om.

### **Graviditet og amning**

Fortæl Deres læge det, hvis De er gravid eller planlægger at blive gravid. Xagrid må ikke tages af gravide. Kvinder, der kan blive gravide, skal sikre, at de anvender effektiv antikonception, medens de tager Xagrid. Tal med Deres læge, hvis De har brug for råd vedrørende antikonception.

Fortæl Deres læge, om De ammer, eller om De planlægger at amme Deres barn. Xagrid må ikke tages, medens man ammer. De skal holde op med at amme, hvis De tager Xagrid.



## Trafik- og arbejdssikkerhed

Nogle patienter i behandling med Xagrid, har rapporteret om svimmelhed. Kør ikke bil og betjen ikke maskiner, hvis De føler Dem svimmel.

## Xagrid indeholder lactose

Lactose er et indholdsstof i dette lægemiddel. Kontakt lægen, før De tager denne medicin, hvis lægen har fortalt Dem, at De ikke tåler visse sukkerarter.

## 3. Sådan skal De tage Xagrid

Tag altid Xagrid nøjagtigt efter lægens anvisning. Er De i tvivl, så spørg lægen eller apotekspersonalet.

Det er forskelligt, hvilken mængde Xagrid forskellige mennesker kan indtage, og dette afhænger af Deres tilstand. Deres læge vil ordinere den bedste dosis til Dem.

Den sædvanlige startdosis af Xagrid er 1 mg. De tager denne dosis som en kapsel med 0,5 mg to gange dagligt i mindst én uge. Derefter kan Deres læge enten øge eller reducere antallet af kapsler, De skal tage, for at finde den dosis, der bedst passer Dem, og som behandler Deres tilstand mest effektivt.

De skal sluge kapslerne hele med et glas vand. De må ikke knuse kapslerne eller fortynde indholdet med væske. De kan tage kapslerne med mad, efter et måltid eller på tom mave. Det er bedst at tage kapslerne på samme tidspunkt hver dag.

**Tag ikke** flere eller færre kapsler, end Deres læge har anbefalet. **Stop ikke** med at tage medicinen uden først at tale med Deres læge. De må ikke pludselig stoppe med at tage denne medicin på egen hånd.

Deres læge vil bede Dem få taget blodprøver med jævne mellemrum for at kontrollere, at medicinen virker effektivt, og at Deres lever og nyrer fungerer, som de skal.

## Hvis De har taget for meget Xagrid

Hvis De har taget for meget Xagrid, eller hvis en anden har taget Deres medicin, skal De straks underrette Deres læge eller apotek. Vis dem Xagrid emballagen.

## Hvis De har glemt at tage Xagrid

Tag kapslerne, så snart De kommer i tanker om det. Tag næste dosis på det sædvanlige tidspunkt. De må ikke tage en dobbeltdosis som erstatning for den glemte dosis.

## 4. Bivirkninger

Xagrid kan som al anden medicin give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger. Hvis De er bekymret herfor, skal De kontakte Deres læge.

### **Alvorlige bivirkninger:**

Ikke almindelig: Hjertesvigt (tegn omfatter stakåndethed, bryst smerter, hævede ben på grund af væskeophobning), svære problemer med hjerteslagets frekvens eller rytme (ventrikulær takykardi, supraventrikulær takykardi eller atrieflimmer), betændelse i bugspytkirtlen, hvilket forårsager svære mave- og ryg smerter (pankreatitis), opkastning af blod eller blodig eller sort afføring, svært nedsat antal blodlegemer, hvilket kan forårsage svaghed, blå mærker, blødning eller infektioner

(pancytopeni), forhøjet blodtryk i lungerne (pulmonal hypertension, tegn omfatter stakåndethed, hævede ben eller ankler og blålige læber og hud).

Sjælden: Nyresvigt (De udskiller kun lidt eller ingen urin), hjerteanfald.

**Kontakt straks Deres læge, hvis De bemærker nogle af disse bivirkninger.**

***Meget almindelige bivirkninger: kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 personer***

Hovedpine.

***Almindelige bivirkninger: kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer***

Svimmelhed, træthed, hurtigt hjerteslag, uregelmæssige eller kraftige hjerteslag (hjerterbanken), kvalme, diare, mavesmerter, luft i maven, opkastning, nedsat antal røde blodceller (anæmi), væske i kroppen eller udslæt.

***Ikke almindelige bivirkninger: kan forekomme hos op til 1 ud af 100 personer***

En følelse af svaghed eller utilpashed, forhøjet blodtryk, uregelmæssigt hjerteslag, besvimelse, kuldegysninger eller feber, fordøjelsesbesvær, manglende appetit, forstoppelse, blå mærker, blødning, hævelse (ødem), vægttab, muskelsmerter, smerter i led, rygsmerter, nedsat eller manglende følesans, såsom følelsesløshed, især i huden, unormal følesans eller stikkende og prikkende fornemmelser, søvnløshed, depression, forvirring, nervøsitet, tør mund, hukommelsestab, stakåndethed, næseblod, alvorlig lungeinfektion med feber, åndenød, hoste, slim, hårtab, hudkløe eller misfarvning af huden, impotens, brystsmerter, nedsat antal blodplader, hvilket øger risikoen for blødning eller blå mærker (trombocytopeni), væskeophobning rundt om lungerne eller forhøjede leverenzymmer. Deres læge vil muligvis tage en blodprøve, som eventuelt kan vise forhøjede leverenzymmer.

***Sjældne bivirkninger: kan forekomme hos op til 1 ud af 1.000 personer***

Blødende gummer, vægtforøgelse, svære brystsmerter (angina pectoris), sygdom i hjertemusklén (tegn omfatter træthed, brystsmerter og hjerterbanken), forstørret hjerte, væskeophobning rundt om hjertet, smertefuld krampe i hjertets blodårer (i hvile, som regel om natten eller tidligt om morgenen) (Prinzmetal angina), koordinationstab, talevanskeligheder, tør hud, migræne, synsforstyrrelser eller dobbeltsyn, ringen for ørerne, svimmelhed, når De står op (især når De rejser dem fra siddende eller liggende stilling), øget vandladningstrang om natten, smerte, 'influenzalignende' symptomer, søvnighed, udvidelse af blodkarrene, tyktarmsbetændelse (tegn omfatter: diare, normalt med blod og slim, mavesmerter, feber), betændelseslignende reaktion (inflammation) i maven (tegn omfatter smerter, kvalme, opkastning), områder med unormal tæthed af lungevæv, forhøjet kreatinin i blodprøver, hvilket kan være tegn på nyreproblemer.

***Følgende bivirkninger er blevet indberettet, men det vides ikke præcist, hvor ofte de forekommer:***

- Uregelmæssig hjerterytme, der kan være livstruende (torsades de pointes);
- Leverbetændelse, symptomer omfatter kvalme, opkastning, kløe, gulfarvning af hud og øjne, misfarvning af afføring eller urin (hepatitis);
- Betændelseslignende reaktion (inflammation) i lungerne (tegn omfatter feber, hoste, vejrtrækningsbesvær, hvæsen; som forårsager dannelse af arvæv i lungerne) (allergisk alveolitis, herunder interstitiel lungesygdom, pneumonitis);
- Inflammation i nyrerne (tubulointerstitiel nefritis).
- Slagtilfælde (se pkt. 2).

## **Indberetning af bivirkninger**

Hvis De oplever bivirkninger, bør De tale med Deres læge eller apoteket. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. De eller Deres pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan De hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

## 5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på kartonen og flaskens etiket efter Exp. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

Hvis Deres læge standser Deres medicinering, må De ikke beholde eventuelle resterende kapsler, med mindre Deres læge beder Dem om det. Spørg på apoteket, hvordan De skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må De ikke smide medicinrester i afløbet, toiletet eller skraldespanden.

## 6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

### Xagrid indeholder:

Aktivt stof: Anagrelid. Hver kapsel indeholder 0,5 mg anagrelid (som anagrelidhydroklorid).

Øvrige indholdsstoffer:

Kapselindhold: povidon (E1201), crospovidon; lactose, vandfri; lactosemonohydrat; cellulose, mikrokrySTALLINSK (E460) og magnesiumstearat.

Kapselskal: gelatine og titandioxid (E171).

Trykkeblæk: shellac; stærk ammoniakopløsning; kaliumhydroxid (E525); sort jernoxid (E172).

### Udseende og pakningsstørrelser

Xagrid leveres som uigennemsigtige, hvide, hårde kapsler. De er mærket med 'S 063'.

Kapslerne leveres i glas med 100 hårde kapsler. Glasset indeholder også en lille forseglede beholder, som indeholder et tørremiddel til at holde kapslerne tørre. Lad den forseglede beholder blive i glasset. Undlad at fjerne eller spise tørremidlet.

### Indehaver af markedsføringstilladelsen og Fremstiller

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

Hvis De ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal De henvende Dem til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

#### **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**

A.POTAMITIS MEDICARE LTD

**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**

Takeda Pharma AB

Tηλ: +357 22583333  
a.potamitismedicare@cytanet.com.cy

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

**Denne indlægsseddel blev senest ændret.**

De kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>. Der er også links til andre websteder om sjældne sygdomme og om, hvordan de behandles.