

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Xagrid 0,5 mg kemény kapszula.

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

0,5 mg anagrelid (anagrelid-hidroklorid formájában) kemény kapszulánként.

Ismert hatású segédanyag(ok)

A kemény kapszula (53,7 mg) laktóz-monohidrátot és (65,8 mg) vízmentes laktózt tartalmaz.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Kemény kapszula.

Átlátszatlan fehér, kemény kapszula S 063 felirattal.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

A Xagrid a megemelkedett thrombocytaszám csökkentésére javallott olyan veszélyeztetett esszenciális thrombocythaemiás (ET) betegeknél, akik jelenlegi kezelésüket nem tolerálják, illetve akiknek a thrombocytaszáma a jelenlegi kezelés mellett nem csökkenthető elfogadható szintre.

Veszélyeztetett beteg

A veszélyeztetett esszenciális thrombocythaemiás beteget az alábbi jellemzők közül egynek vagy többnek a jelenléte határozza meg:

- 60 év fölötti, vagy
- thrombocytaszáma meghaladja az $1000 \times 10^9/l$ értéket, vagy
- anamnézisében előfordultak thrombo-haemorrhagiás események.

4.2 Adagolás és alkalmazás

A Xagrid terápiát olyan orvos kezdeményezheti, akinek tapasztalata van az essentialis thrombocythaemia kezelésében.

Adagolás

Az anagrelid ajánlott kezdő adagja napi 1 mg, amelyet orálisan kell alkalmazni két adagra elosztva (0,5 mg/dózis).

A kezdő adagolást legalább egy hétig fenn kell tartani. Egy hét elteltével az adagolás egyénileg titrálható azon legalacsonyabb hatásos dózissra, amely a thrombocytaszám $600 \times 10^9/l$ értékre csökkentéséhez és/vagy fenntartásához szükséges; ideális esetben a vérlemezkeszám $150 \times 10^9/l$ és $400 \times 10^9/l$ közé esik. Az adag növelése egyetlen egyheti periódus alatt sem haladhatja meg a napi 0,5 mg mennyiséget, továbbá az ajánlott maximális egyszeri dózis nem lehet több 2,5 mg-nál (lásd 4.9 pont). A klinikai fejlesztés során napi 10 mg dózist alkalmaztak.

Az anagrelid-kezelés hatását rendszeresen figyelemmel kell kísérni (lásd 4.4 pont). Ha a kezdő dózis meghaladja a napi 1 mg-ot, a vérlemezkek megszámlálását kétnaponként kell elvégezni a kezelés első hetében, majd ezt követően legalább hetente mindaddig, amíg nem sikerül stabil dózist beállítani. Általában a thrombocytaszám csökkenése a kezelés kezdetétől számított 14-21. napon figyelhető meg,

és a betegek többsége esetében a megfelelő és fenntartható terápiás válasz napi 1 és 3 mg közötti dózisonál jelentkezik (a klinikai hatásokkal kapcsolatos további információkat lásd az 5.1 pontban).

Idősek

Az ET-ben szenvedő idős és fiatal betegek között megfigyelt farmakokinetikai különbségek (lásd 5.2 pont) nem indokolják eltérő kezdő adagolás vagy dózisztitrálási lépés alkalmazását az egyénileg betegre szabott optimális anagrelid adagolási séma eléréshez.

A klinikai fejlesztés során az anagreliddel kezelt betegeknek hozzávetőlegesen 50%–a 60 éves kor fölött volt, és ezen betegek esetén az adagolást illetően semmilyen korhoz köthető változtatásra nem volt szükség. Amint azonban várható volt, a betegek ezen korcsoportjánál kétszerte gyakrabban fordultak elő súlyos (főként szív eredetű) mellékhatások.

Vesekárosodás

Erre a betegcsoportra vonatkozóan kevés farmakokinetikai adat áll rendelkezésre. A károsodott veseműködésben szenvedő betegek esetén az anagrelid-terápia potenciális veszélyeit és előnyeit a kezelés megkezdése előtt ki kell értékelni (lásd 4.3 pont).

Májkárosodás

Erre a betegcsoportra vonatkozóan kevés farmakokinetikai adat áll rendelkezésre. Ugyanakkor a májban történő metabolizmus az anagrelid-clearance fő útja, ennél fogva a májfunkció feltételezhetően befolyásolja ezt a folyamatot. Ebből adódóan a közepes fokú, vagy súlyos májkárosodásban szenvedő betegek anagreliddel való kezelése nem ajánlott. Enyhén károsodott májműködésű betegek esetén az anagrelid-terápia potenciális veszélyeit és előnyeit a kezelés megkezdése előtt ki kell értékelni (lásd a 4.3 és 4.4 pontot).

Gyermekek és serdülők

Az anagrelid biztonságosságát és hatásosságát gyermekek esetében nem igazolták. Gyermekek és serdülők esetében nagyon kevés tapasztalat áll rendelkezésre, ezért az anagrelidet ebben a betegcsoportban elővigyázatossággal kell alkalmazni. Konkrét gyermekgyógyászati irányelvek hiányában a WHO felnőttekre vonatkozó ET diagnosztikai kritériumai gyermekekre nézve is relevánsnak tekintendők. Az essentialis thrombocythaemia diagnosztikai irányelveit gondosan be kell tartani, és bizonytalanság esetén időnként újra kell értékelni a diagnózist, törekedve a hereditér vagy szekunder thrombocytosistól való elkülönítésre, amelyhez szükséges lehet genetikai elemzés és csontvelő-biopszia.

A nagy kockázatú gyermekgyógyászati betegeknél jellemzően citoreduktív terápia jön szóba.

Az anagrelid-kezelést csak akkor szabad megkezdni, ha a betegség progressziójának jelei észlelhetők a betegnél vagy thrombosisban szenved. Ha megkezdik a kezelést, akkor az anagreliddel végzett kezelés előnyeit és kockázatait rendszeresen ellenőrizni kell, és a folyamatos kezelés szükségességét időnként újra kell értékelni.

A thrombocytá célértékeket az adott beteg esetében egyénileg kell megállapítani a kezelőorvosnak.

Megfontolandó a kezelés abbahagyása azoknál a gyermekgyógyászati betegeknél, akiknél körülbelül 3 hónap elteltével nem alakul ki kielégítő terápiás válasz (lásd 4.4 pont).

A jelenleg rendelkezésre álló adatok leírata a 4.4, 4.8, 5.1 és 5.2 pontban található, de nincs az adagolásra vonatkozó javallat.

Az alkalmazás módja

Szájon át történő alkalmazásra. A kapszulát egészben kell lenyelni. Nem szabad összetörni vagy tartalmát folyadékban hígítani.

4.3 Ellenjavallatok

Az anagreliddel vagy a készítmény 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

Közepes fokú, vagy súlyos májkárosodásban szenvedő betegek.

Közepes fokú, vagy súlyos vesekárosodásban szenvedő betegek (a kreatinin-clearance < 50 ml/perc).

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Májkárosodás

Enyhén károsodott májműködésű betegek esetén az anagrelid-terápia potenciális veszélyeit és előnyeit a kezelés megkezdése előtt ki kell értékelni. Nem ajánlott olyan betegek esetén, akiknél a transzamináz szintje emelkedett (a normáltartomány felső határértékénél legalább ötször magasabb) (lásd 4.2 és 4.3 pont).

Vesekárosodás

Károsodott veseműködésű betegek esetén az anagrelid-terápia potenciális veszélyeit és előnyeit a kezelés megkezdése előtt ki kell értékelni (lásd a 4.2 és 4.3 pontot).

Thrombosisveszély

Kerülni kell a kezelés hirtelen megszakítását a thrombocytaszám hirtelen emelkedésének veszélye miatt, ami potenciálisan halálos kimenetelű, trombotikus szövődményekhez, mint például agyi infarctushoz vezethet. A betegeket tájékoztatni kell arról, hogyan ismerhetik fel a trombotikus szövődményeket, például agyi infarctusra utaló korai jeleket és tüneteket, és a tünetek jelentkezése esetén forduljanak orvoshoz.

A kezelés megszakítása

Az adagolás megszakítása vagy a kezelés megszüntetése esetén a thrombocyták számának „megugrása” változó, de a thrombocytaszám az anagreliddel folytatott kezelés abbahagyása után 4 napon belül elkezd emelkedni és 10-14 napon belül visszaáll a kezelés előtti szintre, és esetlegesen a kiindulási érték fölé is kerülhet. Ezért a thrombocytaszámot gyakran ellenőrizni kell (lásd 4.2 pont).

Ellenőrzés

A terápia a beteg szoros klinikai felügyeletét igényli, ami magában foglalja a teljes vérképet (haemoglobinszint illetve fehérvérsejt- és vérlemezkesszám), a májfunkció (GPT és GOT) és a vesefunkció (szérum kreatinin és karbamid), valamint az elektrolitok (kálium, magnézium és kalcium) meghatározását.

Szív- és érrendszer

Súlyos szív- és érrendszeri nemkívánatos eseményekről, köztük *Torsade de pointes*, kamrai tachycardia, cardiomyopathia, cardiomegalia és pangásos szívelégtelenség eseteiről számoltak be (lásd 4.8 pont).

Óvatosság szükséges, ha az anagrelidet olyan betegeknél alkalmazzák, akiknél a QT-intervallum megnyúlás ismert kockázati tényezői állnak fenn, például congenitalis hosszú QT-szindróma, akiknek az anamnézisében ismert a QTc szerzett megnyúlása, illetve olyan gyógyszereket szednek, melyek megnyújthatják a QTc-intervallumot és hypokalaemiát okozhatnak.

Azokban a populációkban is óvatosság szükséges, amelyekben magasabb lehet az anagrelidnek vagy a 3-hidroxi-anagrelid nevű aktív metabolitjának a maximális plazmakoncentrációja (C_{max}), például májkárosodás vagy CYP1A2-inhibitorok egyidejű alkalmazása esetén (lásd 4.5 pont).

A QTc-intervallumra gyakorolt hatás szoros ellenőrzése javasolt.

Az anagrelid-kezelés megkezdése előtt minden betegnél ajánlott egy kezelés előtti cardiovascularis kivizsgálást végezni, amelybe beletartozik egy kiindulási EKG és echocardiographiás vizsgálat. A kezelés során rendszeresen ellenőrizni kell minden betegnél (például EKG vagy echocardiographiás

vizsgálattal) az olyan cardiovascularis hatásokra utaló bizonyítékok megjelenését, amelyek további cardiovascularis vizsgálatot és kivizsgálást tehetnek szükségessé. A hypokalaemiát és a hypomagnesaemiát az anagrelid alkalmazása előtt rendezni, és a kezelés során rendszeres időközönként ellenőrizni kell.

Az anagrelid a ciklikus AMP-foszfodieszteráz-III inhibitora, és pozitív inotróp és kronotróp hatása miatt az anagrelid minden életkorban óvatosan alkalmazandó ismert vagy feltételezett szívbetegségben szenvedő betegeknél. Továbbá súlyos cardiovascularis nemkívánatos események fordultak elő olyan betegeknél is, akiknél nem állt fenn szívbetegség gyanúja, és akiknél a kezelés előtt végzett cardiovascularis vizsgálat során a kapott értékek normálisak voltak.

Az anagrelid csak abban az esetben alkalmazható, ha a terápia potenciális előnyei felülműlják a lehetséges kockázatokat.

Pulmonalis hypertonia

Anagreliddel kezelt betegeknél pulmonalis hypertonia eseteiről számoltak be. Az anagrelid-terápia megkezdése előtt és a terápia alatt ellenőrizni kell a betegeknél egy cardiopulmonalis alapbetegség okozta panaszok és tünetek előfordulását.

Gyermekek és serdülők

Csak nagyon korlátozott adatok állnak rendelkezésre a gyermeknél alkalmazott anagrelid használatára vonatkozóan, ezért az anagrelid körültekintéssel alkalmazandó ebben a betegcsoportban (lásd 4.2, 4.8, 5.1 és 5.2 pont).

A felnőtt populációhoz hasonlóan a kezelés előtt, valamint a kezelés alatt rendszeresen meg kell határozni a teljes vérképet, valamint vizsgálni kell a szív-, máj- és veseműködést. A betegség myelofibrosisig vagy AML-ig progrediálhat. Bár az ilyen jellegű progresszió előfordulási gyakorisága nem ismert, gyermekeknél hosszabb a betegség lefolyása, ezért a felnőttekhez képest a malignus transzformáció fokozottabb kockázatnak lehetnek kitéve. A gyermekeknél a szokásos klinikai eljárások elvégzésével, például fizikális vizsgálattal, a betegség releváns markereinek vizsgálatával és csontvelőbiopsziával rendszeresen ellenőrizni kell a betegség progresszióját.

Minden kóros eltérést azonnal értékelni kell, és gondoskodni kell a megfelelő intézkedésekről, amelyekbe beletartozhat a dózis csökkentése, az adagolás felfüggesztése vagy leállítása is.

Klinikai szempontból releváns kölcsönhatások

Az anagrelid ciklikus AMP-foszfodieszteráz-III (PDE III) inhibitor. Az anagrelid együttes adagolása más PDE III inhibitorokkal, például milrinonnal, amrinonnal, enoximonnal, olprinonnal és cilostazollal nem ajánlott.

Anagrelid és acetilszalicilsav egyidejű alkalmazása jelentős vérzéses események előfordulásával járt (lásd 4.5 pont).

Segédanyagok

A Xagrid laktózt tartalmaz. Ritkán előforduló, örökletes galaktózintoleranciában, teljes laktázhiányban vagy glükóz-galaktóz malabszorpcióban a készítmény nem szedhető.

4.5 Gyógyszerkölcsönhatások és egyéb interakciók

Az anagrelidnek más gyógyszerekkel való esetleges kölcsönhatására vonatkozóan csak korlátozott számban végeztek farmakokinetikai és/vagy farmakodinamiás vizsgálatokat.

Egyéb hatóanyagok hatása az anagrelidre

- Emberekkel végzett *in vivo* interakciós vizsgálatok kimutatták, hogy a digoxin és a warfarin nem befolyásolja az anagrelid farmakokinetikai tulajdonságait.

CYP1A2-inhibitorok

- Az anagrelidet elsősorban a CYP1A2 metabolizálja. Ismeretes, hogy a CYP1A2-t számos gyógyszer gátolja, ideértve a fluvoxamint és az enoxacint, és ezek a gyógyszerek elméletileg károsan befolyásolhatják az anagrelid clearance-ét.

CYP1A2-induktorok

- A CYP1A2-induktorok (például omeprazol) csökkenthetik az anagrelid-expozíciót (lásd 5.2 pont). Ennek következményeit az anagrelid biztonságossági és hatásossági profiljára nem igazolták. Ezért az egyidejűleg CYP1A2-induktorokat szedő betegeknél klinikai és biológiai monitorozás ajánlott. Szükség esetén módosítható az anagrelid adagja.

Az anagrelid hatása egyéb hatóanyagokra

- Az anagrelid mutat némi korlátozott gátló aktivitást a CYP1A2-re, ami elméletileg alapul szolgálhat az olyan együttesen adagolt gyógyszerekkel való interakciójára, amelyekkel azonos a clearance-mechanizmusa; ilyen például a teofillin.
- Az anagrelid PDE III inhibitor. A hasonló tulajdonságokkal rendelkező gyógyszerek — például az inotróp amilrinon, enoximon, amrinon, olprinon és cilosztazol — hatásait fokozhatja az anagrelid.
- *In vivo* emberben végzett interakciós vizsgálatok kimutatták, hogy az anagrelid nem befolyásolja a digoxin és a warfarin farmakokinetikai tulajdonságait.
- Az essentialis thrombocythaemia kezelésére ajánlott adagokban az anagrelid potencírozhatja egyéb vérelemzkefunkciót gátló vagy módosító gyógyszerek, pl. az acetilszalicilsav hatását.
- Egy egészséges alanyokon végzett klinikai interakciós vizsgálat során az ismételt, naponta egyszer adott 1 mg anagrelid és napi 75 mg acetilszalicilsav kombinációja potencírozta az egyes hatóanyagok thrombocyta-aggregációt gátló hatását az önmagában adott acetilszalicilsavhoz képest. Néhány ET-ben szenvedő, egyidejűleg acetilszalicilsavval és anagreliddel kezelt beteg esetében major vérzések jelentkeztek. Ezért az anagrelid és az acetilszalicilsav egyidejű használatának lehetséges kockázatait a kezelés megkezdése előtt fel kell mérni, különösen olyan betegek esetében, akiknél magas a haemorrhagia kockázata.
- Az anagrelid egyes betegeknél bélrendszeri zavarokat idézhet elő és károsan befolyásolhatja a hormonális orális fogamzásgátlók abszorpcióját.

Élelmiszer-kölcsönhatások

- A táplálék késlelteti az anagrelid felszívódását, de számottevően nem módosítja a szisztémás expozíciót.
- A táplálék hatása a biohasznosulásra nem tekinthető klinikailag relevánsnak az anagrelid alkalmazása szempontjából.

Gyermekek és serdülők

Interakciós vizsgálatokat csak felnőttek körében végeztek.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Fogamzóképes korban lévő nők

Fogamzóképes korban lévő nőknek megfelelő fogamzásgátló óvintézkedéseket kell alkalmazniuk az anagreliddel végzett kezelés alatt.

Terhesség

Az anagrelid terhes nőknél történő alkalmazása tekintetében nem áll rendelkezésre megfelelő információ. Állatkísérletek során reprodukív toxicitást igazoltak (lásd 5.3 pont). Emberben a potenciális veszély nem ismert. Ezért a Xagrid alkalmazása nem javasolt terhesség alatt.

Amennyiben az anagrelid használatára terhesség alatt kerül sor, illetve, ha a beteg a gyógyszer szedése közben esik teherbe, tájékoztatni kell őt a magzati kockázatokról.

Szoptatás

Nem ismert, hogy az anagrelid / az anagrelid metabolitjai kiválasztódnak-e a humán anyatejbe. A rendelkezésre álló, állatkísérletek során nyert adatok az anagrelid / az anagrelid metabolitjainak kiválasztódását igazolták az anyatejbe. Az anyatejjel táplált csecsemőre nézve a kockázatot nem lehet kizárni. Az anagreliddel való kezelés alatt a szoptatást abba kell hagyni.

Termékenység

Az anagrelid termékenységre gyakorolt hatására vonatkozóan humán adatok nem állnak rendelkezésre. Hím patkányoknál nem tapasztaltak a reprodukív paraméterekre gyakorolt hatást az anagrelid alkalmazása során. A terápiás tartományt meghaladó adagokkal kezelt nőstény patkányoknál az anagrelid megzavarta az implantációt (lásd 5.3 pont).

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A klinikai fejlesztés során gyakran számoltak be szédülésről. Az anagrelidet szedő betegeknek nem ajánlott a gépjárművezetés és a gépkezelés, ha szédülést tapasztalnak.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

Az anagrelid biztonságosságát 4 nyílt elrendezésű klinikai vizsgálatban tanulmányozták. A vizsgálatok közül háromban az anagrelidet átlagosan körülbelül napi 2 mg mennyiségben szedő 942 beteget vizsgáltak a készítmény biztonságossága szempontjából. Ezen vizsgálatok során 22 beteg szedte az anagrelidet 4 éven át.

A későbbi vizsgálatban 3660, az anagrelidet átlagosan körülbelül napi 2 mg mennyiségben alkalmazó beteget vizsgáltak biztonságosság szempontjából. Ebben a vizsgálatban 34 beteg szedte az anagrelidet 5 éven át.

Az anagrelid alkalmazásával járó leggyakoribb negatív mellékhatásként fejfájásról számoltak be az esetek körülbelül 14%-ában; körülbelül 9%-ban fordult elő palpítatio, egyaránt az esetek mintegy 6%-ában észleltek folyadékretentiót és hányingert, továbbá 5%-ban hasmenést. E negatív mellékhatások megjelenése az anagrelid farmakológiája alapján várható (a PDE III gátlása). Ezen mellékhatások megszüntetését elősegítheti a fokozatos dózisztírlás (lásd 4.2 pont).

A mellékhatások táblázatos felsorolása

A klinikai vizsgálatok során jelentkezett és a forgalomba hozatal utáni biztonságossági vizsgálatokból, valamint spontán bejelentésekből származó mellékhatások felsorolása az alábbi táblázatban látható. A mellékhatások az egyes szervrendszeri kategóriákon belül a következő címsorok szerint kerülnek felsorolásra: Nagyon gyakori ($\geq 1/10$); gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$); nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$); ritka ($\geq 1/10\ 000 - < 1/1000$); nagyon ritka ($< 1/10\ 000$), nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg). Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek megadásra.

MedDRA szervrendszeri kategóriák	A mellékhatások gyakorisága				
	Nagyon gyakori	Gyakori	Nem gyakori	Ritka	Nem ismert
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek		Anaemia	Pancytopenia, thrombocytopenia, haemorrhagia, ecchymosis		
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek		Folyadékretenció	Oedema, testtömeg-csökkenés	Testtömeg-növekedés	

MedDRA szervrendszeri kategóriák	A mellékhatások gyakorisága				
	<i>Nagyon gyakori</i>	<i>Gyakori</i>	<i>Nem gyakori</i>	<i>Ritka</i>	<i>Nem ismert</i>
<i>Idegrendszeri betegségek és tünetek</i>	Fejfájás	Szédülés	Depressio, amnesia, confusio, insomnia, paraesthesia, hypaesthesia, idegesség, szájszárazság	Migrén, dysarthria, somnolentia, kóros coordinatio	Agyi infarctus*
<i>Szembetegségek és szemészeti tünetek</i>				Diplopia, rendellenes látás	
<i>A fül és az egyensúly-érzékelő szerv betegségei és tünetei</i>				Tinnitus	
<i>Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek</i>		Tachycardia, palpitatio	Ventricularis tachycardia, pangásos szívelégtelenség, pitvarfibrilláció, supraventricularis tachycardia, arrhythmia, hypertensio, syncope	Myocardialis infarctus, cardiomyopathia, cardiomegalia, pericardialis folyadék, angina pectoris, posturalis hypotensio, vasodilatatio, Prinzmetal angina	<i>Torsade de pointes</i>
<i>Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek</i>			Pulmonalis hypertensio, pneumonia, pleuralis folyadék, dyspnoe, epistaxis	Pulmonalis beszűrődések	Interstitialis tüdőbetegség a pneumonitist és az allergiás alveolitist is beleértve
<i>Emésztőrendszeri betegségek és tünetek</i>		Diarrhoea, hányás, hasi fájdalom, hányinger, flatulentia	Gastrointestinalis haemorrhagia, pancreatitis, anorexia, dyspepsia, obstipatio, gastrointestinalis rendellenesség	Colitis, gastritis, gingivalis vérzés	
<i>Máj- és epebetegségek, illetve tünetek</i>			Májenzimek szintjének növekedése		Hepatitis
<i>A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei</i>		Kiütés	Alopecia, pruritus, bőrelszíneződés	Bőrszárazság	
<i>A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei</i>			Arthralgia, myalgia, hátfájás		
<i>Vese- és húgyúti betegségek és</i>			Impotencia	Veseelégtelenség	Tubulo-interstitialis

MedDRA szervrendszeri kategóriák	A mellékhatások gyakorisága				
	Nagyon gyakori	Gyakori	Nem gyakori	Ritka	Nem ismert
tünetek				nocturia	nephritis
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók		Fáradtság	Mellkasi fájdalom, láz, hidegrázás, rossz közérzet, gyengeség	Influenzaszerű tünetek, fájdalom, asthenia	
Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei				Emelkedett kreatininszint a vérben	

* Agyi infarctus (lásd 4.4 Thrombosisveszély)

Gyermekek és serdülők

Negyvennyolc, 6 és 17 év közötti (19 gyermek- és 29 serdülőkorú) beteg kapott anagrelidet legfeljebb 6,5 éven át klinikai vizsgálatok vagy a betegség regiszter vizsgálata keretében (lásd 5.1 pont).

A megfigyelt nemkívánatos események többsége megfelelt az Alkalmazási előírásban felsoroltaknak. A biztonságosságra vonatkozó adatok azonban korlátozottak, és nem teszik lehetővé, hogy hasznos összehasonlítást lehessen végezni felnőttek és gyermekek között (lásd 4.4 pont).

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túladagolás

A forgalomba hozatalt követően az anagrelid szándékos túladagolásáról érkezett jelentés. A jelentett tünetek közé a sinus tachycardia és hányás tartozott. A tünetek konzervatív kezelésre megszűntek.

Az ajánlottnál magasabb dózisokban az anagrelidről kimutatták, hogy csökkenti a vérnyomást, esetenként hypotenziót okozva. Az anagrelid egyszeri 5 mg-os adagja vérnyomás eséséhez vezethet, amihez rendszerint szédülés társul.

Az anagrelid ellen specifikus ellenszert nem határoztak meg. Túladagolás esetén a beteget szoros klinikai megfigyelés alá kell vonni. Ez magában foglalja a vérlemezkeszám meghatározását thrombocytopenia szempontjából. Az adagot az adott esetnek megfelelően mérsékelni kell, vagy az adagolást le kell állítani, amíg a thrombocytaszám vissza nem tér a normál tartományba (lásd 4.4 pont).

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Egyéb antineoplasztikus szerek, ATC kód: L01XX35.

Hatásmechanizmus

A pontos mechanizmus, amelynek révén az anagrelid csökkenti a vérben a thrombocytaszámot, nem ismert. Sejtenyészetekkel végzett vizsgálatok során az anagrelid gátolta a megakaryocytopoiesishez szükséges transzkripciós faktorok, köztük a GATA-1 és a FOG-1 képződését, végső soron csökkent thrombocytaképződést előidézve.

Humán megakaryocytopoiesis *in vitro* vizsgálatai alapján megállapítást nyert, hogy emberben az anagrelid vérlemezke-képződésre gyakorolt gátló hatása a megakaryocyták érésének késleltetésén, továbbá méretük és ploiditásuk csökkentésén keresztül jut érvényre. Hasonló *in vivo* hatásokat figyeltek meg kezelt betegekből vett csontvelőmintákban.

Az anagrelid ciklikus AMP-foszfodieszteráz-III (PDE III) inhibitor.

Klinikai hatásosság és biztonságosság

Az anagrelid mint vérlemezkeszám-csökkentő szer biztonságosságát és hatásosságát négy nyílt elrendezésű, nem kontrollós klinikai vizsgálatban értékelték (700-012., 700-014., 700-999. és 13970-301. számú vizsgálat), amelyekben 4000-nél több myeloproliferatív neoplasiában (MPN-ban) szenvedő beteg vett részt. Az essentialis thrombocythaemiában szenvedő betegekben a teljes választ a thrombocytaszámban bekövetkező $\leq 600 \times 10^9/l$ értékre való, avagy az alapvonalhoz képest $\geq 50\%$ -os csökkenésként és ezen csökkenés legalább 4 héten át való fenntartásaként határozták meg. A 700-012, 700-014, 700-999 és 13970-301 vizsgálatokban a teljes válaszhoz szükséges idő 4 és 12 hét között változott. A készítmény thrombohaemorrhagiás eseményekkel kapcsolatos kedvező klinikai hatását meggyőző adatokkal nem támasztották alá.

A szívfrekvenciára és a QTc-intervallumra gyakorolt hatások

Az anagrelid kétféle dózisszintjének (0,5 mg-os és 2,5 mg-os egyszeri dózis) a szívfrekvenciára és a QTc-intervallumra gyakorolt hatásait egy kettős-vak, randomizált, placebo- illetve aktív-kontrollós, keresztezett vizsgálat során értékelték egészséges felnőtt férfiak és nők esetében.

A szívfrekvencia dóziszfüggő emelkedését figyelték meg az első 12 óra során, amely a maximális koncentrációk kialakulásának időpontja körül érte el a maximumát. Az átlagos szívfrekvenciában bekövetkezett változás az alkalmazást követő 2 óra elteltével érte el maximumát, értéke +7,8 szívverés/perc volt a 0,5 mg-os dózis, és +29,1 szívverés/perc volt a 2,5 mg-os dózis esetén.

A szívfrekvencia fokozódásának időszakaiban mindkét dózis mellett az átlagos QTc átmeneti emelkedését figyelték meg, az átlagos QTcF-ben (Fridericia-féle korrekció) bekövetkezett maximális változás a 0,5 mg-os dózis esetében +5,0 msec volt, amely 2 óra elteltével jelentkezett, a 2,5 mg-os dózis esetében pedig +10,0 msec volt, amely 1 óra elteltével jelentkezett.

Gyermekek és serdülők

Egy nyílt elrendezésű klinikai vizsgálatban, amelyet 8 gyermek- és 10 serdülőkorú beteg bevonásával végeztek (köztük olyan betegekkel, akik korábban nem részesültek anagrelid-kezelésben, illetve akik a vizsgálat előtt legfeljebb 5 éven át kaptak anagrelidet), a medián thrombocytaszám 12 heti kezelés után kontrollált szintekre csökkent. Serdülőknél az átlagos napi adag jellemzően magasabb volt.

Egy gyermekgyógyászati regiszter vizsgálatban 14, essentialis thrombocytaemiás gyermeknél (4 gyermek, 10 serdülő) csökkent a thrombocytaszám a diagnózis felállításakor fennálló értékhez képest, és a csökkent érték legfeljebb 18 hónapon át maradt fenn az anagrelid-kezelés mellett. Korábbi nyílt elrendezésű vizsgálatokban medián thrombocytaszám-csökkenést 7 gyermeknél és 9 serdülőnél figyeltek meg, akik 3 hónap és 6,5 év közötti időtartamig részesültek kezelésben.

Az essentialis thrombocytaemiában szenvedő gyermekkorú betegekkel végzett valamennyi vizsgálatot összevéve, az anagrelid átlagos napi összdózisa nagyon változó volt, de összességében arra utalnak az adatok, hogy serdülőknél a felnőttekéhez hasonló kezdő és fenntartó adagokat lehet alkalmazni, 6 év feletti gyermekeknél pedig megfelelőbb lenne napi 0,5 mg-os, alacsonyabb kezdő dózis (lásd 4.2, 4.4, 4.8, 5.2 pont). Minden gyermekgyógyászati betegnél a betegre szabott napi adagra történő óvatos titrálás szükséges.

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Felszívódás

Anagrelid orális adását követően emberben a hatóanyag legalább 70%-ban szívódik fel a gastrointestinal tractusból. Éhomi bevétel esetén a plazmaszint a bevételt követően körülbelül 1 órával

éri el a csúcserőket. Egészséges egyének farmakokinetikai adatai szerint az étkezés 14%-kal csökkenti az anagrelid C_{max} -értékét, azonban 20%-kal növeli az AUC-értékét. Az étkezés az aktív metabolit, a 3-hidroxi-anagrelid C_{max} -értékét is csökkentette 29%-kal, bár az AUC-értékére nem volt hatással.

Biotranszformáció

Az anagrelidet elsősorban a CYP1A2 metabolizálja 3-hidroxi-anagreliddé, amely a CYP1A2 útján az inaktív metabolit 2-amino-5,6-diklór-3,4-dihidrokinazolinná metabolizálódik tovább.

20 egészséges felnőttél vizsgálták az omeprazol, egy CYP1A2-induktor, anagrelid farmakokinetikájára gyakorolt hatását több napon keresztül, napi egyszer 40 mg-os dózist követően. Az eredmények azt mutatták, hogy az omeprazol jelenlétében az anagrelid $AUC_{(0-\infty)}$ értéke 27%-kal, $AUC_{(0-t)}$ értéke 26%-kal C_{max} értéke pedig 36%-kal csökkent; illetve ugyanezen értékek az anagrelid 3-hidroxi-anagrelid nevű metabolitjánál 13%-kal, 14%-kal és 18%-kal csökkentek.

Elimináció

Az anagrelid felezési ideje a plazmában rövid, körülbelül 1,3 óra, és amint az a felezési idő alapján is várható, nincs arra utaló jel, hogy az anagrelid felszaporodna a plazmában. A vizeletből kevesebb mint 1% nyerhető vissza anagrelid formájában. A vizeletből átlagosan visszanyerhető 2-amino-5,6-diklór-3,4-dihidrokinazolin az alkalmazott adag körülbelül 18-35%-a. Mindezeket túl ezek az eredmények nem utalnak az anagrelid clearance-ének auto-indukciójára.

Linearitás

A 0,5 mg-tól 2 mg-ig terjedő dózistartományban dózisarányosságot állapítottak meg.

Gyermekek

Az essentialis thrombocythaemiában szenvedő, a gyógyszert éhgyomorra elfogyasztó gyermekektől és serdülőkorúaktól (életkortartomány: 7-16 év) származó farmakokinetikai adatok szerint az anagrelid adagolás-normalizált expozíciója, a C_{max} és az AUC a felnőttekéhez képest tendenciózusan magasabb volt gyermekek/serdülők esetében. Az aktív metabolit adagolás normalizált expozíciója is egyértelműen magasabb tendenciát mutat.

Idősek

ET-ben szenvedő idős (életkortartomány: 65-75 év), valamint fiatalabb felnőtt (életkortartomány: 22-50 év) betegektől éhgyomorra vett vérminták vizsgálati eredményeinek összehasonlítása azt mutatta, hogy idős betegek esetében az anagrelid C_{max} értéke 36%-kal, AUC-értéke pedig 61%-kal magasabb volt, míg az aktív metabolit 3-hidroxi-anagrelid C_{max} értéke 42%-kal, AUC-értéke pedig 37%-kal alacsonyabb volt a fiatal betegek értékeihez képest. Ezeket a különbségeket valószínűleg az okozta, hogy idősek esetében az anagrelid 3-hidroxi-anagreliddé történő preszisztémás metabolizmusa kisebb mértékű.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

Ismételt dózis toxicitása

Kutyáknál az anagrelid ismételt orális adagolását követően subendocardialis haemorrhagiát és focalis myocardialis necrosist figyeltek meg a hímeknél és a nőtényeknél napi 1 mg/ttkg-os vagy magasabb adagok mellett, és a hímek fokozottabb érzékenységét észlelték. Hím kutyák esetében az a dózisszint, amely mellett mellékhatás nem figyelhető meg (no observed effect level – NOEL) (napi 0,3 mg/ttkg) az anagrelid napi 2 mg-os adagja mellett emberben kialakuló AUC-érték 0,1-szeresének felel meg az anagrelid, 0,1-szeresének a BCH24426 metabolit és 1,6-szeresének az RL603 metabolit tekintetében.

Reproduktív toxikológia

Termékenység

Hím patkányoknál az anagrelid napi 240 mg/ttkg-ig terjedő orális dózisa mellett (testfelület alapján a napi 2 mg-os adag több mint 1000-szerese) nem tapasztaltak a termékenységre és a reproduktív paraméterekre gyakorolt hatást. Nőtény patkányoknál napi 30 mg/ttkg alkalmazása mellett a pre- és posztimplantációs veszteség növekedését, valamint az élő embriók átlagos számának csökkenését

figyelték meg. Az ezen hatásra vonatkozó NOEL (napi 10 mg/ttkg) az anagrelid napi 2 mg-os adagja mellett emberben kialakuló anagrelid AUC-értéknél 143-szor, a BCH24426 metabolit AUC-értékénél 12-szer, az RL603 metabolit AUC-értéknél pedig 2-szer magasabb volt.

Embriofötális fejlődési vizsgálatok

Patkányok és nyulak esetén az anagrelid anyaaállatra mérgező adagjaihoz megemelkedett embryo-reszorpció és magzati mortalitás társult.

Egy nőstény patkányokkal végzett pre- és posztnatális fejlődési vizsgálatban az anagrelid 10 mg/ttkg-os és magasabb orális dózisokban a vemhesség időtartamának növekedését idézte elő, aminek káros hatása nem volt. A NOEL dózis (napi 3 mg/ttkg) mellett az anagrelid AUC-értéke 14-szer, a BCH24426 metabolit 2-szer, az RL603 metabolit pedig 2-szer magasabb volt az anagrelid napi 2 mg-os orális dózisének alkalmazása mellett emberben kialakuló AUC-értéknél.

Az anagrelid 60 mg/ttkg-os és magasabb adagokban alkalmazva elhúzódó ellési időt okozott az anyaállatnál, és fokozta a magzati mortalitást. A NOEL dózis (napi 30 mg/ttkg) mellett az anagrelid AUC-értéke 425-ször, az BCH24426 metabolit AUC-értéke 31-szer, az RL603 metabolit pedig 13-szor magasabb volt az anagrelid napi 2 mg-os orális dózisének alkalmazása mellett emberben kialakuló AUC-értéknél.

Mutagén és karcinogén potenciál

Az anagrelid genotoxikus potenciáljával kapcsolatos vizsgálatok semmilyen mutagén vagy klasztogén hatást nem mutattak ki.

Egy két évig tartó, patkányokon végzett karcinogenitási vizsgálat során túlzott farmakológiai hatással összefüggő vagy arra jellemző, nem neoplastikus és neoplastikus elváltozásokat figyeltek meg. Ezen belül hímeknél minden dózisszinten (≥ 3 mg/ttkg/nap) és nőstényeknél legalább 10 mg/ttkg/nap és a feletti dózis adása esetén nőtt a mellékvese phaeochromocytoma aránya a kontrollal összehasonlítva. A hímeknél alkalmazott legkisebb dózis (3 mg/ttkg/nap) a napi kétszer 1 mg dózis utáni humán AUC-expozíció 37-szeresének felel meg. Az epigenetikus eredetű, uterus adenocarcinóma a CYP1-család enzimjeinek indukciójával lehet összefüggésben. Ezt 30 mg/ttkg/nap dózist kapott nőstényeknél figyelték meg, ami a napi kétszer 1 mg-os dózis utáni humán AUC-expozíció 572-szeresének felel meg.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

A kapszula tartalma

Povidon (E1201)

Vízmentes laktóz

Laktóz-monohidrát

Cellulóz, mikrokristályos (E460)

Kroszpovidon

Magnézium-sztearát

A kapszula anyaga

Zselatin

Titán-dioxid (E171)

Nyomdafesték

Sellak

Tömény ammónium oldat

Kálium-hidroxid (E525)

Fekete vas-oxid (E172)

6.2 Inkompatibilitások

Nem értelmezhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

4 év.

6.4 Különleges tárolási előírások

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

Nedvességmegkötő betétet tartalmazó, nagysűrűségű polietilénből (HDPE) készült, gyermekbiztonságizálás tartály. A tartály 100 darab kapszulát tartalmaz.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések

Nincsenek különleges előírások.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

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

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/04/295/001

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2004. november 16.

A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2014. július 18.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

II. MELLÉKLET

- A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT
FELELŐS GYÁRTÓ(K)**
- B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS
HASZNÁLAT KAPCSÁN**
- C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB
FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI**
- D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER
BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA
VONATKOZÓAN**

A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ(K)

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó(k) neve és címe

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

B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN

Korlátozott érvényű orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (lásd I. Melléklet: Alkalmazási előírás, 4.2 pont).

C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI

A nevezett forgalomba hozatali engedély jogosultja köteles tájékoztatni az Európai Bizottságot az ezen határozat által engedélyezett gyógyszerkészítményt érintő forgalmazási terveiről.

- **Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések**

Erre a készítményre az időszakos gyógyszerbiztonsági jelentéseket a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia időpontok listája (EURD lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően kell benyújtani.

D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓAN

- **Kockázatkezelési terv**

Nem értelmezhető.

III. MELLÉKLET
CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A. CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON ÉS FELTÜNTETENDŐ ADATOK

DOBOZ ÉS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Xagrid 0,5 mg kemény kapszula
anagrelid

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

0,5 mg anagrelid (anagrelid-hidroklorid formájában) kemény kapszulánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Laktózt is tartalmaz. A további információkat illetően lásd a betegtájékoztatót!

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

100 db kemény kapszula

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Szájon át történő alkalmazás.
Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/04/295/001

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Xagrid

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK**TARTÁLY CÍMKÉJE****1. A GYÓGYSZER NEVE**

Xagrid 0,5 mg kemény kapszula
anagrelid

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

0,5 mg anagrelid (anagrelid-hidroklorid formájában) kemény kapszulánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Laktózt is tartalmaz. A további információkat illetően lásd a betegtájékoztatót!

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

100 db kemény kapszula

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Szájon át történő alkalmazás.
Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES**8. LEJÁRATI IDŐ**

Felhasználható

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK**10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Takeda Pharmaceuticals International AG Ireland Branch
Dublin 2
Írország

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/04/295/001

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

Betegtájékoztató: Információk a beteg számára

Xagrid 0,5 mg kemény kapszula anagrelid

Mielőtt elkezdni szedni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a Xagrid és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Xagrid szedése előtt
3. Hogyan kell szedni a Xagrid-ot?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Xagrid-ot tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer a Xagrid és milyen betegségek esetén alkalmazható?

A Xagrid az anagrelid nevű hatóanyagot tartalmazza. A Xagrid olyan gyógyszer, amely beavatkozik a vérlemezkék fejlődésébe. Csökkenti a csontvelő által termelt vérlemezkék számát, aminek eredményeként a vérben lévő vérlemezkészám a normálhoz közelebbi szintre mérséklődik. Ezen hatásának köszönhetően használatos az esszenciális trombocitémia nevű vérképzési betegségben szenvedők kezelésére.

Az esszenciális trombocitémia akkor jelentkezik, amikor a csontvelő túl sok vérlemezke néven ismert véresejtet termel. Ha a vérlemezkék túl nagy számban vannak jelen a vérben, az súlyos vérkeringési és véralvadási problémákat okozhat.

2. Tudnivalók a Xagrid szedése előtt

Ne szedje a Xagrid-ot:

- ha allergiás az anagrelidre vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére. Az allergiás reakciót felismerheti kiütés, viszketés, az arc vagy az ajkak duzzanata, illetve légszomj jelentkezéséről;
- ha közepes- vagy súlyos fokú májbetegségben szenved;
- ha közepes- vagy súlyos fokú vesebetegségben szenved.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

A Xagrid szedése előtt beszéljen kezelőorvosával:

- ha szívpanasza van, vagy úgy véli, hogy szívpanasza lehet;
- ha Önél veleszületetten fennáll, illetve családi kórtörténetében szerepel a QT-távolság megnyúlása (a szív elektromos tevékenységét rögzítő EKG-görbén látható), vagy egyéb olyan

gyógyszereket szed, amelyek kóros változásokat idéznek elő az EKG-görbén, illetve ha alacsony Önnél az elektrolitok, például a kálium, magnézium vagy kalcium szintje (lásd „Egyéb gyógyszerek és a Xagrid” című pont);

- ha bármilyen máj- vagy vesepanasza van.

Acetilszalícilsavval (egy aszpirinként is ismert szer, amely sok fájdalom- és lázcsillapításra, valamint véralvadékok kialakulásának megelőzésére alkalmazott gyógyszerben is megtalálható) egyidejűleg szedve a nagyfokú vérzések kockázata emelkedik (lásd „Egyéb gyógyszerek és a Xagrid” cím alatt).

Amíg Xagridot szed, pontosan a kezelőorvosa által előírt adagot szedje. Ne hagyja abba a gyógyszer szedését anélkül, hogy megbeszelné kezelőorvosával. Nem szabad hirtelen magától abbahagynia a gyógyszer szedését a kezelőorvosával való konzultáció nélkül. A gyógyszer szedésének hirtelen abbahagyása megnövelheti a sztrók (szélütés) kockázata.

A sztrók jelei és tünetei az arc, a kar a láb hirtelen zsibbadása, gyengesége különösen a test egyik oldalán, hirtelen zavartság, beszédzavar vagy beszédértési nehézség, hirtelen látászavar az egyik vagy mindkét szemnél, hirtelen fellépő járászavar, szédülés, egyensúlyvesztés vagy a koordináció hiánya és hirtelen fellépő ismeretlen eredetű erős fejfájás lehetnek. Azonnal kérjen orvosi segítséget.

Gyermekek és serdülők

A Xagrid gyermekek és serdülőkorúak körében történő alkalmazására vonatkozóan kevés információ áll rendelkezésre, ezért a gyógyszert körültekintően kell alkalmazni.

Egyéb gyógyszerek és a Xagrid

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről.

Tájékoztassa kezelőorvosát, ha a következő gyógyszerek valamelyikét szedi:

- Olyan gyógyszereket, amelyek megváltoztathatják a szívritmust, például szotalol, amiodaron;
- Fluvoxamint depresszió kezelésére;
- Bizonyos típusú antibiotikumokat, például az enoxacint, amit fertőzések kezelésére alkalmaznak;
- Teofillint súlyos asztma és légzési panaszok kezelésére;
- Szívbetegségek kezelésére használt gyógyszereket, például milrinont, enoximont, amrinont, olprinont vagy cilosztazol;
- Acetilszalícilsavat (egy aszpirinként is ismert szer, amely sok fájdalom- és lázcsillapításra, valamint véralvadékok kialakulásának megelőzésére alkalmazott gyógyszerben is megtalálható) mérsékelt vagy közepesen erős fájdalmak, például fejfájás kezelésére;
- Egyéb, a vérben lévő vértlemezekkel kapcsolatos betegségek kezelésére való gyógyszereket, például klopidoogrelt;
- Omeprazolt, amely a gyomorban termelődő sav mennyiségének csökkentésére szolgál;
- Szájon át szedett fogamzásgátlókat: amennyiben súlyos hasmenés lép fel Önnél a gyógyszer szedése alatt, csökkenhet a szájon át szedett fogamzásgátló hatása, ezért kiegészítő fogamzásgátló módszer alkalmazása ajánlott (például gumióvszer). Olvassa el az Ön által szedett fogamzásgátló tablettá betegtájékoztatójában szereplő utasításokat.

A Xagrid és a fenti gyógyszerek együttes szedése a gyógyszerek nem megfelelő hatását eredményezheti.

Ha kétségei vannak, forduljon tanácsért kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez.

Terhesség és szoptatás

Tájékoztassa kezelőorvosát, ha terhes, vagy gyermeket szeretne. A Xagrid-ot terhes nők nem szedhetik. Azok a nők, akik teherbe eshetnek, mindenképpen alkalmazzanak hatékony

fogamzásgátlást a Xagrid szedése során. Kérdezze meg kezelőorvosát, ha tanácsra van szüksége a fogamzásgátlással kapcsolatban.

Tájékoztassa kezelőorvosát, ha szoptat vagy várhatóan szoptatni fogja kisgyermekét. A Xagrid nem szedhető szoptatás alatt. Ha Xagrid-ot szed, a szoptatást abba kell hagynia.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Egyes Xagrid-ot szedő betegek szédülésről számoltak be. Ne vezessen gépjárművet, és ne kezeljen gépet, ha Önnél is jelentkezik szédülés.

A Xagrid laktózt tartalmaz

A laktóz a gyógyszer egyik összetevője. Amennyiben kezelőorvosa korábban már figyelmeztette Önt, hogy bizonyos cukrokra érzékeny, keresse fel orvosát, mielőtt elkezdi szedni ezt a gyógyszert.

3. Hogyan kell szedni a Xagrid-ot?

A Xagrid-ot mindig a kezelőorvosa által elmondottaknak megfelelően szedje. Amennyiben nem biztos az adagolást illetően, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

Az alkalmazott Xagrid mennyisége betegenként eltérő lehet az állapotuktól függően. Kezelőorvosa az Önnek leginkább megfelelő adagot fogja előírni.

A Xagrid kezdeti adagja általában napi 1 mg. Ezt az adagot egy naponta kétszer alkalmazott 0,5 mg-os kapszula formájában, legalább egy héten keresztül kell szedni. Ezen idő elteltével kezelőorvosa emelheti vagy csökkentheti a kapszulák számát annak érdekében, hogy megállapítsa, melyik adag felel meg Önnek leginkább, és melyik adag a leghatékonyabb az Ön betegségére.

A kapszulákat egészben kell lenyelni, egy pohár vízzel. A kapszulát nem szabad összetörni vagy tartalmát folyadékban hígítani. A kapszulákat egyaránt beveheti étkezés közben, étkezés után, vagy éhgyomorral. Ajánlatos a kapszulá(ka)t minden nap azonos időpontokban bevenni.

Ne vegyen be több vagy kevesebb gyógyszert, mint amennyit a kezelőorvosa javasolt. **Ne** hagyja abba a gyógyszer szedését anélkül, hogy megbeszélne kezelőorvosával. Nem szabad hirtelen, magától abbahagynia a gyógyszer szedését.

Kezelőorvosa rendszeres időközönként vérvizsgálatot fog előírni annak ellenőrzésére, hogy gyógyszere kellőképpen hatásos-e, illetve mája és veséje megfelelően működik-e.

Ha az előírtnál több Xagrid-ot vett be

Ha az előírtnál több Xagrid-ot vett be, vagy ha valaki más vette be az Ön gyógyszerét, haladéktalanul tájékoztassa erről kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Mutassa meg neki a Xagrid dobozát.

Ha elfelejtette bevenni a Xagrid-ot

Amint eszébe jut, vegye be a kapszulát. A következő adagot a szokásos időpontban vegye be. Ne vegyen be kétszeres adagot a kihagyott adag pótlására.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így a Xagrid is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek. Ha az itt felsorolt mellékhatásokon kívül egyéb szokatlan tünetet észlel, értesítse kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

Súlyos mellékhatások:

Nem gyakori: szívelégtelenség (tünetei lehetnek a légszomj, mellkasi fájdalom, a lábak megdagadása folyadékgyülem miatt), súlyos szívritmuszavar (kamrai tahikardia, szupraventrikuláris tahikardia vagy pitvarfibrilláció), hasnyálmirigy-gyulladás, ami erős hasi fájdalmat és hátfájást okoz (pankreatitisz), véres hányás, illetve véres vagy fekete széklet ürítése, a vörösvérsejtek számának súlyos csökkenése, ami gyengeséget, véraláfutásokat, vérzést vagy fertőzéseket okozhat (páncitopénia), kisvérkőri (pulmonális) magas vérnyomás (tünetei lehetnek a légszomj, a lábak vagy bokák duzzanata, valamint az ajkak és a bőr kékes elszíneződése).

Ritka: veseelégtelenség (kevés vizelet ürül vagy egyáltalán nincs vizelet), szívroham.

Ha ezek közül a mellékhatások közül bármelyiket észleli, haladéktalanul forduljon kezelőorvosához.

Nagyon gyakori mellékhatások: 10 beteg közül több mint 1 beteget érinthet

Fejfájás.

Gyakori mellékhatások: 10 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet

Szédülés, fáradtság, szapora szívverés vagy szabálytalan, erős szívverés (palpitáció), émelygés (hányinger), hasmenés, gyomorfájás, szelek, hányás, a vörösvértestek számának csökkenése (anémia), folyadék-visszatartás, valamint kiütés.

Nem gyakori mellékhatások: 100 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet

Gyengeség érzése vagy rossz közérzet, magas vérnyomás, szabálytalan szívverés, ájulás, hidegrázás vagy láz, emésztési zavar, étvágytalanság, székrekedés, véraláfutás, vérzés, duzzanat (ödéma), testtömeg-csökkenés, izomfájdalom, fájdalmas ízületek, hátfájás, az érzékelés csökkenése vagy érzéketlenség, illetve zsibbadás főként a bőrben, furcsa érzés, például zsibbadás vagy bizsergés, álmatlanság, depresszió, zavartság, idegesség, szájszárazság, emlékezetvesztés, légszomj, orrvérzés, súlyos tüdőfertőzés lázzal, légszomjjal, köhögéssel és köpetürítéssel, hajhullás, bőr viszketése vagy a bőrszín megváltozása, impotencia, mellkasi fájdalom, a vérben található vérlemezkék számában bekövetkező csökkenés, ami fokozza a vérzés és véraláfutás kockázatát (trombocitopénia), folyadékgyülem a tüdők körül, illetve a májenzimek szintjének megemelkedése. Kezelőorvosa végezhet vérvizsgálatot, mely kimutatja a májenzimek szintjének megnövekedését.

Ritka mellékhatások: 1000 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet

A fogíny vérzése, testtömeg-gyarapodás, erős mellkasi fájdalom (angina pectorisz), szívizombetegség (tünetei lehetnek a fáradékonyosság, mellkasi fájdalom és szívdobogás-érzés), a szív megnagyobbodása, folyadékgyülem kialakulása a szív körül, a szív ereinek fájdalmas görcse (pihenés közben, általában éjszaka vagy kora reggel) (Prinzmetal angina), a koordinációs képesség elvesztése, beszéleti nehézség, bőrszárazság, migrén, látászavar vagy kettős látás, fülcsengés, felálláskor (különösen ülő vagy fekvő helyzetből történő felálláskor) jelentkező szédülés, éjszakánként fokozott vizeletürítési inger, fájdalom és influenzaszerű tünetek, álmatlanság, a vérerek kitágulása, vastagbélgyulladás (tünetei lehetnek: általában vért és nyákot tartalmazó hasmenés, hasfájás, láz), a gyomor gyulladása (tünetei lehetnek: fájdalom, hányinger, hányás), kóros röntgenárnyék kialakulása a tüdőben, emelkedett kreatininszint a vérvizsgálatok során, ami veseproblémák jele lehet.

Az alábbi mellékhatásokról számoltak be, nem ismert azonban, hogy ezek milyen gyakorisággal fordulnak elő:

- Szívritmuszavar, amely esetleg életveszélyes lehet (*Torsade de pointes*);
- Májgyulladás, melynek tünetei lehetnek a hányinger, hányás, viszketés, a bőr és a szemfehérje sárgás elszíneződése, a széklet és a vizelet elszíneződése (hepatitisz);
- Tüdőgyulladás (melynek tünetei lehetnek a láz, köhögés, nehézlégzés, sípoló légzés; és a tüdő hegesedését okozza) (allergiás alveolitisz, az intersticiális tüdőbetegséget, pneumonitist is beleértve);
- Vesegyulladás (tubulointersticiális nefritisz);
- Sztrók (lásd 2 pont).

Mellékhatások bejelentése

Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben található elérhetőségeken keresztül](#). A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell a Xagrid-ot tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A dobozon és a tartályon feltüntetett lejárati idő (Felhasználható:) után ne alkalmazza ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

Ha kezelőorvosa leállítja gyógyszerének alkalmazását, ne őrizze meg a megmaradt kapszulákat, hacsak a kezelőorvosa ezt nem kéri. Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a Xagrid?

A készítmény hatóanyaga az anagrelid. Egy kapszula 0,5 mg anagrelidet tartalmaz (anagrelid-hidroklorid formájában).

Egyéb összetevők:

A kapszula tartalma: povidon (E1201); kroszpovidon; laktóz, vízmentes; laktóz-monohidrát; cellulóz, mikrokristályos (E460) és magnézium-sztearát.

A kapszulahéj: zselatin és titán-dioxid (E171).

Jelölőfesték: sellak; tömény ammónium oldat; kálium-hidroxid (E525); fekete vas-oxid (E172).

Milyen a Xagrid külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

A Xagrid átlátszatlan fehér, kemény kapszula formájában kerül forgalomba. A kapszulákon S 063 felirat látható. A kapszulák 100 darab kemény kapszulát tartalmazó tartályban kerülnek forgalomba. A tartály tartalmaz egy kis méretű, lezárt tartályt. Ebben található a kapszulák szárazon tartására szolgáló szárítóanyag. A lezárt tartályt tartsa a tartályban. A szárítóanyagot ne távolítsa el, és ne egye meg.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja és a gyártó

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

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

België/Belgique/Belgien

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

България

Такеда България ЕООД
Тел.: +359 2 958 27 36
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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma.

A gyógyszerről részletes információ illetve ritka betegségekről és azok kezeléséről szóló honlapok címei az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu/>) található.