

VIÐAUKI I
SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

Xagrid 0,5 mg hylki hart.

2. INNIHALDSLÝSING

Hvert hart hylki inniheldur 0,5 mg af anagrelíði (sem anagrelíðhýdróklóríð).

Hjálparefni með þekkta verkun

Hvert hart hylki inniheldur laktósamónóhýdrat (53,7 mg) og vatnsfrían laktósa (65,8 mg).

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Hörð hylki.

Ógegnisæ, hvít, hörð hylki með áletruninni S 063.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Xagrid er notað til að fækka blóðflögum hjá áhættusjúklingum með eðlislæga blóðflagnafjölgun (essential thrombocythaemia) sem þola ekki núverandi meðferð eða þar sem hækkuð blóðflagnatalning lækkar ekki nægjanlega við núverandi meðferð.

Áhættusjúklingur

Sjúklingur með eðlislægra blóðflagnafjölgun og einn eða fleiri af eftirfarandi þáttum:

- >60 ára aldur eða
- blóðflagnafjöldi $>1000 \times 10^9/l$ eða
- blóðsegamyndun/blæðingar (thrombo-haemorrhagic event) í sjúkrasögu.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Hefja skal meðferð með Xagrid undir stjórn læknis með reynslu af meðferð á eðlislægri blóðflagnafjölgun.

Skammtar

Venjulegur byrjunarskammtur af anagrelíði er 1 mg/dag, tekið inn í tveimur aðskildum skömmtum (0,5 mg/skammt).

Viðhalda skal byrjunarskammti í minnst eina viku. Eftir eina viku má breyta skammtinum einstaklingsbundið til að ná lágsta árangursríka skammti sem dregur úr eða viðheldur fjölda blóðflagna fyrir neðan $600 \times 10^9/l$ og ákjósanlega á milli $150 \times 10^9/l$ og $400 \times 10^9/l$. Skammtaaukning má ekki fara yfir 0,5 mg/dag í sömu vikunni og ráðlagður stakur hámarksskammtur má ekki fara yfir 2,5 mg (sjá kafla 4.9). Skammtastærðin 10 mg/dag hefur verið gefin á klínísku þróunarstigi.

Fylgjast verður með áhrifum af meðferð með anagrelíði reglulega (sjá kafla 4.4). Ef byrjunarskammturinn er >1 mg/dag skal mæla fjölda blóðflagna á tveggja daga fresti fyrstu meðferðarvikuna og síðan minnst vikulega þar til stöðugum viðhaldsskammti er náð. Venjulega mælist fall á blóðflagnagildum innan 14 til 21 dags frá byrjun meðferðar og viðunandi svörun kemur fram hjá flestum sjúklingum við skammtastærðina 1 til 3 mg/dag (sjá kafla 5.1 varðandi frekari upplýsingar um klínísk áhrif).

Aldraðir

Sá mismunur í lyfjahlöfðum sem komið hefur fram milli aldraðra og yngri sjúklinga með eðlislæga blóðflagnafjölgun (sjá kafla 5.2) er ekki slíkur að nota þurfi aðra skammtaáætlun í byrjun eða önnur skref í skammtastillingu til að ná fram skammtaáætlun sem hentar hverjum sjúklingi best.

Um 50% sjúklinga sem fengu anagrelíð meðferð fyrir markaðssetningu voru 60 ára og eldri og reyndist ekki þörf á neinum sérstökum aldursháðum skammtabreytingum hjá þeim sjúklingum. Eins og við er að búast er tíðni alvarlegra aukaverkana hjá sjúklingum í þessum aldurshópi hins vegar tvöfalt hærri (flestar hjartatengdar).

Skert nýrnastarfsemi

Takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um lyfjahlöfð hjá þessum hópi sjúklinga. Meta skal hugsanlega áhættu og ávinning anagrelíð meðferðar hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi áður en meðferð fer fram (sjá kafla 4.3).

Skert lifrarstarfsemi

Takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um lyfjahlöfð hjá þessum hópi sjúklinga. Samt sem áður eru umbrot í lifur helsta úthreinsunarleið líkamans fyrir anagrelíð og viðbúið er að lifrarstarfsemi hafi áhrif á það ferli. Því er mælt með því að sjúklingar með miðlungs eða alvarlega skerta lifrarstarfsemi fái ekki meðferð með anagrelíði. Meta skal hugsanlega áhættu og ávinning anagrelíð meðferðar hjá sjúklingum með vægt skerta lifrarstarfsemi áður en meðferð hefst (sjá kafla 4.3 og 4.4).

Börn

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun anagrelíðs hjá börnum. Reynsla af notkun lyfsins hjá börnum og unglingum er mjög takmörkuð; gæta skal varúðar við notkun anagrelíðs hjá þessum hópi sjúklinga. Þar sem sérstakar leiðbeiningar varðandi börn/unglinga liggja ekki fyrir er litið svo á að skilyrði WHO fyrir greiningu eðlislægrar blóðflagnafjölgunar hjá fullorðnum eigi við fyrir börn. Fylgja skal leiðbeiningum um greiningu eðlislægrar blóðflagnafjölgunar vandlega og endurmeta skal greiningu reglulega ef hún er ekki talin örugg. Leitast skal við að greina á milli arfgengrar og áunninnar blóðflagnafjölgunar en það getur falið í sér erfðagreiningu og beinmergssýni.

Að jafnaði er íhugað að veita frumufækkandi meðferð hjá börnum/unglingum sem eru í mikilli áhættu.

Meðferð með anagrelíði skal eingöngu hefja þegar fram koma einkenni hjá sjúklingum um versnun sjúkdómsins eða um segamyndun er að ræða. Ef meðferð er hafin skal hafa reglulegt eftirlit með ávinningi og áhættu meðferðar með anagrelíði og meta þörf fyrir áframhaldandi meðferð með reglulegu millibili.

Meðferðarlæknir ákveður markfjölda blóðflagna fyrir hvern sjúkling fyrir sig.

Íhuga skal að hætta meðferð hjá börnum sem sýna ekki fullnægjandi svörun við meðferðinni eftir um það bil 3 mánuði (sjá kafla 4.4).

Fyrirliggjandi upplýsingar eru tilgreindar í köflum 4.4, 4.8, 5.1 og 5.2, en ekki er hægt að ráðleggja ákveðna skammta á grundvelli þeirra.

Lyfjagjöf

Til inntöku. Gleypa skal hylkin í heilu lagi. Ekki má kremja hylkin eða þynna innihald þeirra með vökva.

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir anagrelíði eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.

Sjúklingar með miðlungs eða alvarlega skerta lifrarstarfsemi.

Sjúklingar með miðlungs eða alvarlega skerta nýrnastarfsemi (kreatínín úthreinsun <50 ml/mín).

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Skert lifrarstarfsemi

Meta skal hugsanlega áhættu og ávinning anagrelið meðferðar hjá sjúklingum með vægt skerta lifrarstarfsemi áður en meðferð hefst. Ekki er mælt með meðferð hjá sjúklingum með hækkuð gildi á transamínösum (>5 sinnum yfir eðlilegum efri mörkum) (sjá kafla 4.2 og 4.3).

Skert nýrnastarfsemi

Meta skal hugsanlega áhættu og ávinning anagrelið meðferðar hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi áður en meðferð hefst (sjá kafla 4.2 og 4.3).

Hætta á segamyndun

Forðast skal að hætta meðferðinni skyndilega vegna hættu á skyndilegri fjölgun blóðflagna sem getur leitt til hugsanlega banvænna blóðsegafylgikvilla s.s. fleygdreps í heila (cerebral infarction). Ráðleggja skal sjúklingum um hvernig þekkja megi byrjunareinkenni blóðsegafylgikvilla s.s. fleygdreps í heila og að leita læknaðstoðar ef einkenni koma fram.

Meðferð hætt

Ef gert er hlé á skömmtum eða meðferð hætt er afturkast (rebound) í fjölda blóðflagna mismikið en aukning í fjölda blóðflagna hefst innan 4 daga eftir að meðferð með anagreliði er stöðvuð og fer í sama horf og fyrir meðferð innan 10 til 14 daga, með hugsanlegu afturkasti umfram upphafsgildi. Því skal framkvæma tíðar mælingar á blóðflögum (sjá kafla 4.2).

Eftirlit

Meðferð krefst náins klíníks eftirlits með sjúklingnum, þ.m.t. athugunar á blóðhag (á hemóglóbíni og hvítum blóðkornum ásamt blóðflagnatalningu), mats á lifrarstarfsemi (ALAT og ASAT), mælinga á nýrnastarfsemi (kreatíníni og þvagefni í sermi) og blóðsöltum (kalíum, magnesíum og kalsíum).

Hjarta- og æðakerfið

Greint hefur verið frá alvarlegum aukaverkunum á hjarta- og æðakerfi þ.m.t. margbreytilegum sleglahraðtakti (torsade de pointes), sleglahraðslætti, hjartavöðvakvilla, hjartastækkun og hjartabilun (sjá kafla 4.8).

Gæta skal varúðar þegar anagrelið er notað hjá sjúklingum með þekkta áhættuþætti lengingar á QT bili, svo sem meðfætt heilkenni lengds QT bils, þekkta sögu um áunna lengingu á QTc bili, notkun lyfja sem geta lengt QTc bil og lækkan kalíums í blóði.

Einnig skal gæta varúðar hjá hópum sem gætu haft hærri hámarksþéttni (C_{max}) anagreliðs eða virka umbrotsefnis þess, 3-hýdroxý-anagreliðs, t.d. vegna skertrar lifrarstarfsemi eða samhliða notkunar CYP1A2 hemla (sjá kafla 4.5).

Náið eftirlit með áhrifum á QTc bilið er ráðlegt.

Mælt er með rannsókn á hjarta- og æðakerfi fyrir meðferð, þ.m.t. hjartarafriti og hjartaómskoðun fyrir alla sjúklinga áður en meðferð með anagreliði hefst. Fylgjast skal reglulega með öllum sjúklingum meðan á meðferð stendur (t.d. hjartarafrit eða hjartaómskoðun) vegna hugsanlegra aukaverkana á hjarta- og æðakerfi sem gætu þarfnast frekari rannsókna. Of lág gildi kalíums eða magnesíums í blóði verður að leiðrétta áður en anagrelið er gefið og hafa skal reglulegt eftirlit með þessum gildum meðan á meðferð stendur.

Anagrelið er hemill á hringtengdan AMP fosfótvíesterasa III (PDE III) og vegna jákvæðra ínótróp og krónótróp áhrifa skal gæta varúðar við notkun anagreliðs hjá sjúklingum á öllum aldri með þekktan hjartasjúkdóm, eða grun um hjartasjúkdóm. Ennfremur hafa alvarlegar aukaverkanir á hjarta- og æðakerfi einnig komið fyrir hjá sjúklingum þegar enginn grunur var um hjarta- og æðasjúkdóm og niðurstöður skoðunar á hjarta- og æðakerfi fyrir meðferð voru eðlilegar.

Anagrelið á einungis að nota ef væntanlegur ávinningur vegur þyngra en hugsanleg áhætta.

Lungnaháprýstingur

Greint hefur verið frá tilvikum lungnaháprýstings hjá sjúklingum sem fengu anagrelíð. Meta skal sjúklinga með tilliti til merkja og einkenna um undirliggjandi hjarta- og lungnasjúkdóm áður en meðferð með anagrelíði er hafin og meðan á henni stendur.

Börn

Mjög takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um notkun anagrelíðs hjá börnum og því skal nota anagrelíð með varúð hjá þessum aldurshópi sjúklinga (sjá kafla 4.2, 4.8, 5.1 og 5.2).

Eins og við á um fullorðna sjúklinga skal skoða blóðhag og meta hjarta-, lifrar- og nýrnastarfsemi áður en meðferð hefst og reglulega meðan á meðferð stendur. Sjúkdómurinn getur þróast yfir í beinmergstrefjun (e. myelofibrosis) eða bráðahvítblæði í mergfrumum. Þó að hraði slíkrar þróunar sé ekki þekktur er sjúkdómsgangurinn lengri hjá börnum og því gætu þau verið í aukinni hættu á illkynja umbreytingu, í samanburði við fullorðna. Hafa skal reglulegt eftirlit með börnum með tilliti til versunar sjúkdómsins samkvæmt hefðbundnum klínískum verklagsreglum, svo sem með læknisskoðun, mati á mikilvægum sjúkdómsvísnum og með töku beinmergssýnis.

Allt sem ekki er eðlilegt skal meta án tafar og gera skal viðeigandi ráðstafanir sem gætu einnig verið að minnka skammta, gera hlé á meðferð eða hætta meðferð.

Klínískt mikilvægar milliverkanir

Anagrelíð er hemill á hringtengdan AMP fosfótvíesterasa III (PDE III). Ekki er mælt með samhliða notkun anagrelíðs og annarra PDE III hemla eins og mílrínóns, amrínóns, enoxímóns, olprínóns og sílóstasóls.

Meiriháttar blæðingar hafa átt sér stað í tengslum við samhliða notkun anagrelíðs og asetýlsalisýlsýru (sjá kafla 4.5).

Hjálparefni

Xagrid inniheldur laktósa. Sjúklingar með galaktósaóþol, laktasaskort eða vanfrásog glúkósa-galaktósa, sem eru mjög sjaldgæfir arfgengir kvillar, skulu ekki nota lyfið.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Gerðar hafa verið takmarkaðar lyfjahvarfarannsóknir og/eða lyfhrifarannsóknir á hugsanlegum milliverkunum milli anagrelíðs og annarra lyfja.

Áhrif annarra virkra efna á anagrelíð

- *In vivo* rannsóknir á milliverkunum í mönnum hafa sýnt að dígoxín og warfarín hafa ekki áhrif á lyfjahvörf anagrelíðs.

CYP1A2 hemlar

- Anagrelíð er að mestu umbrotið af CYP1A2. Vitað er að ýmis lyf hamla CYP1A2 þar á meðal flúvoxamín og enoxasín og slík lyf gætu fræðilega minnkað úthreinsun anagrelíðs.

CYP1A2 örvar

- CYP1A2 örvar (eins og ómeprazól) kunna að draga úr útsetningu fyrir anagrelíði (sjá kafla 5.2). Ekki hefur verið sýnt fram á afleiðingar á öryggi og verkun anagrelíðs. Því er mælt með að fylgst sé með líðan sjúklings og blóðprufum hjá þeim sem samhliða nota CYP1A2 örva. Ef þörf krefur má breyta skammti anagrelíðs.

Áhrif anagrelíðs á önnur virk efni

- Anagrelíð sýnir nokkra takmarkaða hömlunareiginleika gagnvart CYP1A2 og því er fræðilegur möguleiki á milliverkun við önnur lyf gefin samtímis sem hafa sama úthreinsunarferil, t.d. teófyllín.
- Anagrelíð er hemill á PDE III. Áhrif lyfja með svipaða eiginleika, eins og mílrínóns, enoxímóns, amrínóns, olprínóns og sílóstasóls, sem hafa áhrif á samdráttarhæfni hjartans, geta aukist af völdum anagrelíðs.

- *In vivo* rannsóknir á milliverkunum í mönnum hafa sýnt að anagrelíð hefur ekki áhrif á lyfjahlæðing dígoxíns eða warfaríns.
- Við ráðlagða skammta í meðferð eðlislægrar blóðflagnafjölgunar getur anagrelíð aukið áhrif annarra lyfja sem hindra eða breyta starfsemi blóðflagna, t.d. asetýlsalisýlsýru.
- Klínísk rannsókn á milliverkunum hjá heilbrigðum einstaklingum sýndi að samhliða gjöf á endurteknum skammti af anagrelíði 1 mg einu sinni á dag og asetýlsalisýlsýru, 75 mg einu sinni á dag kann að auka áhrif beggja virku efnanna gegn klumpun blóðflagna samanborið við gjöf á asetýlsalisýlsýru eingöngu. Hjá sumum sjúklingum með eðlislæga blóðflagnafjölgun sem fengu samhliða meðferð með asetýlsalisýlsýru og anagrelíði áttu meiriháttar blæðingar sér stað. Því skal meta hugsanlega áhættu af samhliða notkun anagrelíðs og asetýlsalisýlsýru, sér í lagi hjá sjúklingum í sérstakri áhættu varðandi blæðingar áður en meðferð er hafin.
- Anagrelíð getur valdið truflunum í meltingarvegi hjá sumum sjúklingum og dregið úr frásogi á hormónagetnaðarvarnartöflum.

Milliverkanir við fæðu

- Fæða tefur fyrir frásogi anagrelíðs en veldur ekki stórfelldum breytingum á magni út í blóðrás.
- Áhrif fæðu á aðgengi eru ekki talin hafa klíniska þýðingu við notkun anagrelíðs.

Börn

Rannsóknir á milliverkunum hafa eingöngu verið gerðar hjá fullorðnum.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf

Konur á barneignaraldri

Konur á barneignaraldri eiga að nota örugga getnaðarvörn meðan á meðferð með anagrelíði stendur.

Meðganga

Ekki liggja fyrir neinar fullnægjandi rannsóknaniðurstöður um notkun anagrelíðs á meðgöngu. Dýrarrannsóknir hafa sýnt eiturvekanir á æxlun (sjá kafla 5.3). Hugsanleg áhætta fyrir menn er ekki þekkt. Því er Xagrid ekki ætlað til notkunar á meðgöngu.

Ef anagrelíð er notað á meðgöngu, eða ef sjúklingurinn verður barnshafandi meðan lyfið er tekið, skal fræða hann um hugsanlega hættu fyrir föstrið.

Brjóstgjöf

Ekki er þekkt hvort anagrelíð/umbrotsefni skiljast út í brjóstamjólk. Fyrirliggjandi upplýsingar hjá dýrum sýna að anagrelíð/umbrotsefni skiljast út í móðurmjólk. Ekki er hægt að útiloka hættu fyrir nýbura/börn sem eru á brjósti. Hætta á brjóstgjöf meðan á meðferð með anagrelíði stendur.

Frjósemi

Engar upplýsingar liggja fyrir um áhrif anagrelíðs á frjósemi hjá mönnum. Hjá karlkyns rottum hafði anagrelíð hvorki áhrif á frjósemi né æxlunargetu. Hjá kvenkyns rottum hafði anagrelíð, í skömmtum sem voru stærri en meðferðarskammtar, truflandi áhrif á hreiðrun (sjá kafla 5.3).

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Á klínísku þróunarstigi voru tilkynningar um sundl algengar. Sjúklingum er ráðið frá að aka eða nota vélar á meðan þeir taka anagrelíð ef þá sundlar.

4.8 Aukaverkanir

Samantekt á upplýsingum um öryggi

Öryggi anagrelíðs var athugað í 4 opnum klínískum rannsóknum. Í 3 rannsóknanna var öryggi metið hjá 942 sjúklingum sem fengu anagrelíð og meðalskammtur var um 2 mg/dag. Í þessum rannsóknum fengu 22 sjúklingar anagrelíð í allt að 4 ár.

Í síðustu rannsókninni var öryggi metið hjá 3660 sjúklingum sem fengu anagrelíð og meðalskammtur var um 2 mg/dag. Í þessari rannsókn fengu 34 sjúklingar anagrelíð í allt að 5 ár.

Algengustu aukaverkanir tengdar anagrelíði voru höfuðverkur hjá um 14%, hjartsláttarónot hjá um 9%, vökvasöfnun hjá um 6%, ógleði hjá um 6% og niðurgangur hjá um 5% sjúklinga. Viðbúið er að þessar aukaverkanir vegna lyfsins komi fram miðað við lyfjafræðilega eiginleika anagrelíðs (hömlun PDE III). Ef skammtinum er breytt smám saman getur það hjálpað til við að draga úr þessum aukaverkunum (sjá kafla 4.2).

Tafla yfir aukaverkanir

Aukaverkanir sem komu fram í klínískum rannsóknum, rannsóknum eftir markaðssetningu og í aukaverkanatilkynningum eru settar fram í eftirfarandi töflu. Innan líffæraflokka eru þær taldar upp samkvæmt eftirfarandi tíðniflokkun: Mjög algengar ($\geq 1/10$); Algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); Sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$); Mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$); Koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$), tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum). Innan tíðniflokka eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst.

MedDRA flokkun eftir líffærum	Tíðni aukaverkana				
	<i>Mjög algengar</i>	<i>Algengar</i>	<i>Sjaldgæfar</i>	<i>Mjög sjaldgæfar</i>	<i>Tíðni ekki þekkt</i>
<i>Blóð og eitlar</i>		Blóðleysi	Blóðfrumnaþæð, blóðflagnaþæð, blæðingar, flekkblæðing		
<i>Efnaskipti og næring</i>		Vökvasöfnun	Þjúgur, þyngdartap	Þyngdaraukning	
<i>Taugakerfi</i>	Höfuðverkur	Sundl	Þunglyndi, minnisleysi, ringlun, svefnleysi, náladofi, snertiskynsminnkun, taugaveiklun, munnþurrkur	Mígreni, tormæli, svefnþrunging, óeðlileg samhæfing	Fleygdrep í heila*
<i>Augu</i>				Tvísýni, óeðlileg sjón	
<i>Eyru og vöfundarhús</i>				Suð fyrir eyrum	
<i>Hjarta</i>		Hraðtaktur hjartsláttarónot	Sleglahraðsláttur hjartabilun, gáttatif, ofanslegla-hraðtaktur, hjartsláttaróregla háþrýstingur, aðsvif	Hjartadrep, hjartavöðvakvilli, hjartastækkun, vökvasöfnun í gollurshúsi, hjartaöng, réttstöðuþrýstingsfall, æðavíkkun, hjartaöng vegna kransæðaherpings (Prinzmetal hjartaöng)	Torsade de pointes
<i>Öndunarferi, brjósthol og miðmæti</i>			Lungnaháþrýstingur, lungnabólga, vökvi í fleiðruholi, mæði, blóðnasir	Íferð í lungum	Millilífslungna-sjúkdómur þ.m.t. millilífslungnabólga og ofnæmislungnabólga (allergic alveolitis),

MedDRA flokkun eftir líffærum	Tíðni aukaverkana				
	<i>Mjög algengar</i>	<i>Algengar</i>	<i>Sjaldgæfar</i>	<i>Mjög sjaldgæfar</i>	<i>Tíðni ekki þekkt</i>
<i>Meltingarfæri</i>		Niðurgangur, uppköst, kviðverkur, ógleði, vindgangur	Blæðingar í meltingarvegi, brisbólga, lysterleysi, meltingartruflanir, harðlífi, meltingarfærakvillar	Ristilbólga, magabólga, tannholds-blæðingar	
<i>Lifur og gall</i>			Aukning lifrarendsima		Lifrabólga
<i>Húð og undirhúð</i>		Útbrot	Hárlos, kláði, mislitun á húð	Húðþurrkur	
<i>Stoðkerfi og bandvefur</i>			Liðverkir, vöðvaþrautir, bakverkur		
<i>Nýru og þvagsfæri</i>			Getuleysi	Nýrnabilun, næturmiga	Píplu- og millivefs-nýrnabólga
<i>Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað</i>		Þreyta	Brjóstverkur, sótthiti, kuldahrollur, lasleiki, slappleiki	Flensulík einkenni, verkur, þróttleysi	
<i>Rannsóknaniðurstöður</i>				Aukning kreatíníns í blóði	

*Fleygdrep í heila (sjá kafla 4.4 [Hætta á segamyndun](#))

Börn

Sjúklingar á aldrinum 6–17 ára, 48 talsins (19 börn og 29 unglingar) hafa fengið anagrelíð í allt að 6,5 ár, annaðhvort í klínískum rannsóknum eða samkvæmt sjúkdómaskrá (sjá kafla 5.1). Meirihluti aukaverkana sem sáust voru meðal þeirra sem taldar eru upp í samantekt á eiginleikum lyfs. Engu að síður eru upplýsingar um öryggi takmarkaðar og ekki er hægt að gera samanburð sem hefur merkingu milli fullorðinna sjúklinga og barna/unglinga á grundvelli þeirra (sjá kafla 4.4).

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmun

Tilkynnt hefur verið um meðvitaða ofskömmun anagrelíðs eftir markaðssetningu. Þau einkenni sem tilkynnt var um voru m.a. gúlshraðsláttur og uppköst. Einkenni hurfu með hefðbundinni umönnun.

Við stærri skammta en mælt er með hefur anagrelíð lækkað blóðþrýsting og einstaka sinnum valdið lágþrýstingi. Stakur 5 mg skammtur af anagrelíði getur valdið blóðþrýstingsfalli og venjulega fylgir því sundl.

Ekki hefur fundist neitt mótlyf við anagrelíði. Ef ofskömmun á sér stað skal sjúklingur hafður undir nánú klínísku eftirliti, þar á meðal skal fylgjast með fjölda blóðflagna í blóði vegna hugsanlegrar blóðflagnafæðar. Minnka skal lyfjaskammtinn, eða hætta alfarið lyfjagjöfni eins og við á, þar til fjöldi blóðflagna er kominn í eðlilegt horf (sjá kafla 4.4).

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Önnur æxlishefjandi lyf, ATC-flokkur: L01XX35.

Verkunarháttur

Nákvæmur verkunarháttur anagrelíðs í að draga úr fjölda blóðflagna er óþekktur. Í rannsóknum með frumuræktun bældi anagrelíð tjáningu umritunarþátta, þar á meðal GATA-1 og FOG-1, sem nauðsynlegir eru fyrir blóðflagnafrumumyndun (megakaryocytopoiesis), sem leiddi að lokum til minnkaðrar framleiðslu blóðflagna.

In vitro rannsóknir á blóðflagnafrumumyndun í mönnum staðfestu að hamlandi eiginleikar anagrelíðs á blóðflagnamyndun hjá mönnum færi fram með því að draga úr þroska blóðflagnafrumna, stærð þeirra og litnun. Merki um svipuð *in vivo* efnahvörf komu fram í beinmergsvefsýnum sjúklinga í meðferð.

Anagrelíð er hemill á hringtengdan AMP fosfótvíesterasa III (PDE III).

Verkun og öryggi

Öryggi og verkun anagrelíðs við að fækka blóðflögum voru metin í fjórum opnum (open-label) klínískum rannsóknum án samanburðarhópa (rannsóknarnúmer 700-012, 700-014, 700-999 og 13970-301) hjá yfir 4000 sjúklingum með æxlisvöxt í beinmerg (myeloproliferative neoplasms, MPN). Hjá sjúklingum með eðlislæga blóðflagnafjölgun var fullkomin svörun við meðferð skilgreind sem lækkun á fjölda blóðflagna niður í $\leq 600 \times 10^9/l$ eða $\geq 50\%$ lækkun frá grunnlínu og að lækkunin héldist í minnst 4 vikur. Í rannsóknum 700-012, 700-014, 700-999 og 13970-301 náðist fullkomin svörun eftir 4 til 12 vikur. Ekki hefur verið sýnt fram á jákvæð áhrif á blóðsegamyndun/blæðingar (thrombo-haemorrhagic event) með óyggjandi hætti.

Verkun á hjartsláttartíðni og QTc bil

Verkun tveggja skammtastærða af anagrelíði (0,5 mg og 2,5 mg stakra skammta) á hjartsláttartíðni og QTc bil var metin í tvíblindri, slembaðri, víxlaðri samanburðarrannsókn með lyfleysu og virku lyfi hjá heilbrigðum fullorðnum körlum og konum.

Hjartsláttartíðni jókst á skammtaháðan hátt á fyrstu 12 klukkustundunum og hámarksaukningin varð á um það bil sama tíma og blóðþéttin var í hámarki. Hámarksbreytingin á meðalhjartsláttartíðni átti sér stað 2 klukkustundum eftir gjöf lyfsins og var +7,8 slög á mínútu fyrir 0,5 mg og +29,1 slög á mínútu fyrir 2,5 mg.

Tímabundin aukning á meðallengd QTc kom fram fyrir báða skammtana á þeim tímabilum sem hjartsláttartíðni var aukin og hámarksbreyting á meðallengd QTcF (Fridericia QT leiðrétt) var +0,5 msek. eftir 2 klukkustundir fyrir 0,5 mg og +10,0 msek. eftir 1 klukkustund fyrir 2,5 mg.

Börn

Í opinni klínískri rannsókn hjá 8 börnum og 10 unglungum (þ.m.t. sjúklingum sem ekki höfðu fengið meðferð með anagrelíði áður og sjúklingum sem höfðu fengið anagrelíð í allt að 5 ár áður en rannsóknin hófst), lækkaði miðgildi blóðflagnafjölda niður í takmarkaðan fjölda (e. controlled levels) eftir 12 vikna meðferð. Meðalskammtur á sólarhring var yfirleitt stærri hjá unglungum.

Í skráningarrannsókn hjá börnum/unglingum, lækkaði miðgildi blóðflagnafjölda frá greiningu sjúkdómsins og lækkuninni var viðhaldið í allt að 18 mánuði hjá 14 sjúklingum með eðlislæga blóðflagnafjölgun (4 börnum og 10 unglungum) með anagrelíð meðferð. Í fyrri opnum rannsóknum sáu lækkuð miðgildi blóðflagnafjölda hjá 7 börnum og 9 unglungum sem fengu meðferð í allt frá 3 mánuðum til 6,5 ára.

Heildarskammtur á sólarhring af anagrelíði, að meðaltali, í öllum rannsóknum á börnum með eðlislæga blóðflagnafjölgun, var mjög breytilegur en á heildina litið benda niðurstöður til þess að

unglingar ættu að fá svipaða upphafsskammta og viðhaldsskammta og fullorðnir og að minni upphafsskammtur, 0,5 mg/sólarhring, myndi henta börnum eldri en 6 ára (sjá kafla 4.2, 4.4, 4.8 og 5.2). Hjá öllum börnum/unglingum þarf að stilla sólarhringsskammtinn smám saman og með varúð eftir því sem hentar sérstaklega fyrir hvern og einn sjúkling.

5.2 Lyfjahvörf

Frásög

Eftir inntöku á anagrelíði frásogast minnst 70% af lyfinu í meltingarvegi. Þeir sem tóku lyfið á fastandi maga náðu hámarksstyrk í plasma um 1 klukkustund eftir gjöf lyfsins. Lyfjahvarfafræðileg gögn frá heilbrigðum einstaklingum sýna að matur lækkar hámarksþéttni, C_{max} , anagrelíðs um 14%, en eykur AUC um 20%. Matur lækkaði einnig hámarksþéttni, C_{max} , virka umbrotsefnisins 3-hýdroxý-anagrelíðs um 29%, þó að það hafi engin áhrif á AUC.

Umbrot

Anagrelíð er nær eingöngu umbrotið af CYP1A2 yfir í 3-hýdroxý-anagrelíð sem umbrotnar enn frekar fyrir tilstilli CYP1A2 yfir í óvirka umbrotsefnið 2-aminó-5, 6-tvíklóró-3, 4-tvíhýdrókínasólín.

Áhrif ómeprazóls, sem er CYP1A2-örvi, á lyfjahvörf anagrelíðs voru rannsökuð hjá 20 heilbrigðum fullorðnum einstaklingum, eftir marga 40 mg skammta einu sinni á dag. Niðurstöður sýndu að þegar ómeprazol var til staðar voru $AUC_{(0-\infty)}$, $AUC_{(0-t)}$ og C_{max} fyrir anagrelíð lækkuð um 27%, 26% og 36%, talið upp í sömu röð; og samsvarandi gildi fyrir 3-hýdroxý anagrelíð, hvarfefni anagrelíðs, voru lækkuð um 13%, 14% og 18%, talið upp í sömu röð.

Brotthvarf

Helmingunartími anagrelíðs í plasma er stuttur, um það bil 1,3 klukkustundir og eins og búast má við m.t.t. þessa helmingunartíma er ekkert sem bendir til uppsöfnunar anagrelíðs í plasma. Innan við 1% af skammtinum kemur fram í þvagi sem anagrelíð. Að meðaltali koma um það bil 18-35% af gefnum skammti fram sem 2-aminó-5, 6-tvíklóró-3, 4-tvíhýdrókínasólín í þvagi.

Auk þess sýna þessar niðurstöður ekkert sem bendir til sjálfinnleiðingar (auto-induction) úthreinsunar anagrelíðs.

Línulegt/ólínulegt samband

Brotthvarf er í réttu hlutfalli við skammta á bilinu 0,5 mg til 2 mg.

Börn

Lyfjahvarfafræðileg gögn um fastandi börn og unglina (á aldrinum 7–16 ára) með eðlislæga blóðflagnafæð sem fengu anagrelíð benda til þess að útsetning fyrir anagrelíði, hámarksstyrkur (C_{max}) og flatarmál undir blóðþéttiferli (AUC), miðað við skammt, hefði tilhneigingu til að vera meiri hjá börnum/unglingum en hjá fullorðnum. Einnig var tilhneiging til aukinnar útsetningar fyrir virka umbrotsefninu, miðað við skammt.

Aldraðir

Gögn um lyfjahvörf hjá fastandi öldruðum sjúklingum með eðlislæga blóðflagnafjölgun (á aldrinum 65–75 ára) borin saman við fastandi fullorðna sjúklinga (á aldrinum 22–50 ára) sýna að C_{max} var 36% hærra og AUC 61% hærra fyrir anagrelíð hjá öldruðu sjúklingunum, en C_{max} var 42% lægra og AUC var 37% lægra fyrir virka umbrotsefnið 3-hýdroxýanagrelíð hjá öldruðu sjúklingunum. Líklegt er að þessi mismunur stafi af hægara umbroti anagrelíðs utan líffærakerfa (presystemic) miðað við 3-hýdroxýanagrelíð hjá öldruðu sjúklingunum.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Eiturverkanir eftir endurtekna skammta

Eftir endurtekna skammta af anagrelíði til inntöku hjá hundum sáust hjartablsblæðingar (subendocardial haemorrhage) og staðbundið hjartadrep (focal myocardial necrosis) af skömmtum sem voru 1 mg/kg/dag eða stærri hjá karldýrum og kvendýrum en karldýrin voru næmari. NOEL (No Observed Effect Level) fyrir karlkyns hunda (0,3 mg/kg/dag) samsvarar 0,1-földu, 0,1-földu og

1,6-földu AUC hjá mönnum fyrir 2 mg/dag af anagrelíði, umbrotsefnin BCH24426 og RL603, talið upp í sömu röð.

Eiturverkanir á æxlun

Frjósemi

Hjá karlkyns rottum hafði anagrelíð, í skömmtum til inntöku sem voru allt að 240 mg/kg/dag (>1000-faldur 2 mg/dag skammtur, miðað við líkamsyfirborð), hvorki áhrif á frjósemi né æxlunargetu. Hjá kvenkyns rottum sást aukning á fangláti fyrir og eftir hreiðrun og fækkun meðalfjölda lifandi fósturvísa við 30 mg/kg/dag. NOEL (10 mg/kg/dag) fyrir þessi áhrif var 143-falt, 12-falt og 11-falt hærra en AUC-gildið hjá mönnum fyrir anagrelíðskammt sem var 2 mg/dag og umbrotsefnin BCH24426 og RL603, talið upp í sömu röð.

Rannsóknir á þroska fósturvísa/fóstra

Skammtar anagrelíðs er ollu eituráhrifum á meðgöngu í rottum og kaninum tengdust aukinni upptöku fósturvísa og fósturdauða.

Í rannsókn á þroska fyrir og eftir fæðingu hjá kvenkyns rottum olli anagrelíð til inntöku, í skömmtum sem voru ≥ 10 mg/kg, aukinni meðgöngulengd án aukaverkana (non-adverse increase). Við NOEL-skammt (3 mg/kg/dag) var AUC fyrir anagrelíð 14-falt hærra og fyrir umbrotsefnin BCH24426 og RL603 2-falt hærra en AUC hjá mönnum sem fengu 2 mg/dag af anagrelíði til inntöku.

Anagrelíð, ≥ 60 mg/kg, jók tímalengd gota og fjölgaði fósturlátum. Við NOEL-skammtinn (30 mg/kg/dag) var AUC fyrir anagrelíð og umbrotsefnin BCH24426 og RL603 425-falt, 31-falt og 13-falt hærra en AUC hjá mönnum sem fengu 2 mg/dag af anagrelíði til inntöku.

Eiturverkanir á erfðaeefni og krabbameinsvaldandi áhrif

Rannsóknir á eiturverkunum á erfðaeefni við notkun anagrelíðs benda ekki til neinna stökkbreytandi eða litningasundrandi áhrifa.

Í tveggja ára rannsókn á krabbameinsmyndun í rottum komu fram niðurstöður með og án æxlismyndunar, sem tengdar voru ýktum lyfhrifum. Meðal annars jókst tíðni krómfiklaæxla í nýrnahettum karldýra við allar skammtastærðir (≥ 3 mg/kg/dag) miðað við samanburðarhóp og í kvendýrum sem fengu 10 mg/kg/dag eða meira. Minnsti skammtur í karldýrum (3 mg/kg/dag) samsvarar 37 sinnum AUC í mönnum eftir 1 mg skammt tvisvar á dag. Kirtilkrabbi í legi, með uppruna í formaukningu (epigenetic), gæti verið tengdur örvun á CYP1 ensínum. Hann kom fram í kvendýrum sem fengu 30 mg/kg/dag sem samsvarar 572 sinnum AUC manna eftir 1 mg skammt tvisvar á dag.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Innihald hylkja

Póvídón (E1201)

Vatnsfrír laktósi

Laktósaeinhýdrat

Örkristallaður sellulósi (E460)

Krospóvídón

Magnesíumsterat

Efnainnihald hylkisins sjálfs

Gelatín

Títantvíoxíð (E171)

Prentblek
Shellac
Sterk ammóníumlausn
Kalíumhýdroxíð (E525)
Svart járnnoxíð (E172)

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymsluþol

4 ár

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

6.5 Gerð fláts og innihald

Glös úr þéttu pólýetýleni (HDPE) með barnaöryggisloki og rakadrægu efni sem innihalda 100 hylki.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun

Engin sérstök fyrirmæli.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

Takeda Pharmaceuticals International AG Ireland Branch
Block 3 Miesian Plaza
50 – 58 Baggot Street Lower
Dublin 2
Írland

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/04/295/001

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 16. nóvember 2004
Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 18. júlí 2014

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>

Upplýsingar á íslensku eru á <http://www.serlyfjaskra.is>.

VIÐAUKI II

- A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT**
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN**
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

Takeda Pharmaceuticals International AG Ireland Branch
Block 3 Miesian Plaza
50 – 58 Baggot Street Lower
Dublin 2
Írland

B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

Ávísun lyfsins er háð sérstökum takmörkunum (sjá viðauka I: Samantekt á eiginleikum lyfs, kafla 4.2).

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

Markaðsleyfishafi skal upplýsa Framkvæmdastjórn Evrópusambandsins um markaðssetningaráætlun fyrir þetta lyf.

- **Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)**

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

- **Áætlun um áhættustjórnun**

Á ekki við.

VIÐAUKI III
ÁLETRANIR OG FYLGISEDILL

A. ÁLETRANIR

**UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM OG INNRI UMBÚÐUM
YTRI UMBÚÐIR OG MIÐI Á FLÖSKU**

1. HEITI LYFS

Xagrid 0,5 mg hörð hylki
anagrelíð

2. VIRK(T) EFNI

Hvert hart hylki inniheldur 0,5 mg af anagrelíði (sem anagrelíðhýdróklóríð).

3. HJÁLPAEFNI

Inniheldur einnig laktósa. Sjá nánari upplýsingar í fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

100 hörð hylki

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til inntöku.
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN
HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

Fyrnist

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA
ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

Takeda Pharmaceuticals International AG Ireland Branch
Dublin 2
Írland

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/04/295/001

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

Lyfseðilsskytt lyf.

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Xagrid (á ytri umbúðum eingöngu)

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á þakningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC:
SN:
NN:

B. FYLGISEDILL

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir sjúkling

Xagrid 0,5 mg hörð hylki anagrelíð

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um Xagrid og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Xagrid
3. Hvernig nota á Xagrid
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Xagrid
6. Þakkingar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um Xagrid og við hverju það er notað

Xagrid inniheldur virka efnið anagrelíð. Xagrid er lyf sem hefur áhrif á myndun blóðflagna. Það dregur úr blóðflagnaframleiðslu í beinmerg og lækkar þannig fjölda blóðflagna í átt að því sem eðlilegt getur talist. Því er það notað til meðferðar á sjúklingum með eðlislæga blóðflagnafjölgun.

Eðlislæg blóðflagnafjölgun er sjúkdómur sem einkennist af að í beinmerg verður of mikil framleiðsla af blóðfrumum sem kallast blóðflögur. Mikið magn blóðflagna í blóðinu getur valdið alvarlegum vandamálum varðandi blóðrás og blóðstorknun.

2. Áður en byrjað er að nota Xagrid

Ekki má nota Xagrid

- Ef um er að ræða ofnæmi fyrir anagrelíði eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6). Ofnæmisviðbrögð geta lýst sér í útbrotum, kláða, þrota í andliti eða vörum eða mæði;
- Ef þú ert með miðlungs eða alvarlegan lifrarkvilla;
- Ef þú ert með miðlungs eða alvarlegan nýrnakvilla.

Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá læknum áður en Xagrid er notað:

- Ef þú ert með hjartasjúkdóm eða hefur grun um að þú hafir hjartasjúkdóm;
- Ef þú fæddist með eða hefur fjölskyldusögu um lengingu á QT bili (sem sést á hjartalínuriti, sem er rafræn skráning á starfsemi hjartans), ef þú tekur önnur lyf sem valda óeðlilegum breytingum á hjartalínuriti eða ef þú hefur lág gildi blóðsalta t.d. kalíums, magnesíums eða kalsíums (sjá kaflann „Notkun annarra lyfja samhliða Xagrid“);
- Ef þú ert með lifrar- eða nýrnakvilla.

Ef lyfið er tekið samhliða asetýlsalisýlsýru (sem er efni sem er í mörgum verkjastillandi og hitalækkandi lyfjum, sem og blóðþynningarlyfjum, og er einnig nefnt aspirín) er aukin hættu á meiriháttar blæðingum (sjá kaflann „Notkun annarra lyfja samhliða Xagrid“).

Á meðan þú notar Xagrid skaltu taka nákvæmlega skammtinn sem læknirinn hefur ávísað. Ekki hættu að taka lyfið án þess að ræða það fyrst við lækninn. Ef skyndilega er hætt að taka lyfið getur það aukið hættuna á heilaslagi.

Einkenni heilaslags geta m.a. verið skyndilegur dofi eða máttleysi í andliti, hand- eða fótlegg, sérstaklega í annarri hlið líkamans, skyndilegt rugl, erfiðleikar við að tala eða að skilja tal, skyndilega skert sjón í öðru eða báðum augum, skyndilegir erfiðleikar við að ganga, sundl, jafnvægistrúflun eða trúflun á samhæfingu og skyndilegur slæmur höfuðverkur án þekktrar ástæðu. Leita skal lækniástoðar tafarlaust.

Börn og unglingar

Takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um notkun Xagrid hjá börnum og unglिंगum og því skal nota lyfið með varúð.

Notkun annarra lyfja samhliða Xagrid

Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að vera notuð.

Hafðu samband við lækninn ef þú tekur eitthvað af eftirfarandi lyfjum:

- Lyf sem geta breytt hjartsláttartaktinum, t.d. sótalól og amíóðarón;
- Flúvoxamín notað til meðferðar við þunglyndi;
- Ákveðnar tegundir af sýklalyfjum, svo sem enoxasín, notað til meðferðar við sýkingum;
- Teófillín notað til meðferðar á alvarlegum astma og öndunarfærakvillum;
- Lyf notuð til meðferðar á hjartakvillum, til dæmis mílínón, enoxímón, amrínón, olprínón og cílóstasól;
- Asetýlsalisýlsýra (sem er efni sem er í mörgum verkjastillandi og hitalækkandi lyfjum, sem og blóðþynningarlyfjum, og er einnig nefnt aspirín) notuð við vægum til meðalsterkum verkjum, til dæmis höfuðverk;
- Önnur lyf notuð við kvillum sem hafa áhrif á blóðflögur í blóði, t.d. klópídógrél;
- Ómeprazól, notað til að draga úr sýrumagni sem framleitt er í maganum;
- Getnaðarvarnartöflur til inntöku: Ef þú færð slæman niðurgang á meðan þú ert að nota lyfið getur það dregið úr virkni getnaðarvarnartaflna og mælt er með notkun annarrar getnaðarvarnar til viðbótar (t.d. smokks). Sjá leiðbeiningar í fylgiseðli getnaðarvarnartaflnanna sem þú notar.

Xagrid og þessi lyf verka hugsanlega ekki rétt ef þau eru tekin saman.

Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum um lyfið.

Meðganga og brjóstgjöf

Láttu lækninn vita ef þú ert barnshafandi eða ætlar þér að verða það. Barnshafandi konur skulu ekki taka Xagrid. Konur á barneignaldri ættu að ganga úr skugga um að þær séu að nota virka getnaðarvörn á meðan þær taka Xagrid. Ræddu við lækninn ef þú þarft ráðgjöf um getnaðarvarnir.

Láttu lækninn vita ef þú ert með barn á brjósti eða ætlar þér að hafa barn þitt á brjósti. Konur með barn á brjósti skulu ekki taka Xagrid. Þú verður að hætta brjóstgjöf ef þú tekur Xagrid.

Akstur og notkun véla

Sumir sjúklingar sem tóku Xagrid tilkynntu um sundl. Stjórnid hvorki tækjum né vélum ef þig sundlar.

Xagrid inniheldur laktósa

Lyfið inniheldur laktósa. Ef þú hefur óþol fyrir einhverjum tegundum sykurs skaltu leita til læknisins áður en lyfið er tekið.

3. Hvernig nota á Xagrid

Notið Xagrid alltaf eins og læknirinn hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá læknum eða lyfjafræðingi.

Venjulegur skammtur af Xagrid er breytilegur eftir sjúklingi og fer eftir sjúkdómsástandi hvers og eins. Læknirinn ákveður bestu skammtastærðina fyrir þig.

Venjulegur byrjunarskammtur af Xagrid er 1 mg. Þennan skammt tekur þú með því að taka eitt 0,5 mg hylki tvisvar á dag, í að minnsta kosti viku. Eftir þann tíma eykur læknirinn eða minnkar fjölda hylkja sem þú tekur til að finna skammtinn sem hentar þér best og sem hentar best til meðferðar á þínum sjúkdómi.

Gleypa skal hylkin í heilu lagi með glasi af vatni. Ekki kremja hylkin eða þynna innihald þeirra með vökva. Þú getur tekið hylkin með mat, eftir máltíð eða á fastandi maga. Best er að taka hylkið (hylkin) á sama tíma á hverjum degi.

Ekki taka fleiri eða færri hylki en læknirinn segir til um. **Ekki** hætta að taka lyfið án þess að ræða það fyrst við lækninn. Þú skalt ekki hætta skyndilega að taka lyfið.

Læknirinn mun biðja þig um að fara í blóðprufur reglulega til að fylgjast með því að lyfið verki á réttan hátt og að starfsemi lifrarinnar og nýrnanna sé í lagi.

Ef notaður er stærri skammtur af Xagrid en mælt er fyrir um

Greindu lækni eða lyfjafræðingi samstundis frá því ef þú tekur meira af Xagrid en mælt er fyrir um eða ef einhver annar tekur lyfið þitt. Sýndu þeim Xagrid pakkann.

Ef gleymist að taka Xagrid

Taktu hylkið eins fljótt og þú manst eftir. Taktu síðan næsta skammt á venjulegum tíma. Ekki á að tvöfalda skammt til að bæta upp skammt sem gleymst hefur að taka.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur Xagrid valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum. Ráðfærðu þig við lækninn ef þú hefur áhyggjur.

Alvarlegar aukaverkanir:

Sjaldgæfar: Hjartabilun (einkenni eru m.a. mæði, brjóstverkur, þroti á fótleggjum vegna vökvæsöfnunar), verulegar truflanir á hjartsláttartakti eða hjartsláttartíðni (sleglahraðtaktur, ofansleglahraðtaktur eða gáttatif), bólga í brisi sem veldur miklum sársauka í kvið og baki, blóði kastað upp eða hægðir eru svartar eða blóðugar, veruleg fækkun blóðfrumna sem getur valdið máttleysi, marblettum, blæðingum eða sýkingum (blóðfrumnafæð), lungnaháþrýstingur (einkenni eru m.a. mæði, þroti á fótleggjum eða ökkjum og blámi getur komið fram á vörum og húð).

Mjög sjaldgæfar: Nýrnabilun (þegar þvagliát eru lítil eða engin), hjartaáfall.

Ef vart verður við einhverjar af þessum aukaverkunum skal láta lækninn vita samstundis.

Mjög algengar aukaverkanir: (geta komið fyrir hjá meira en 1 af hverjum 10 einstaklingum)
Höfuðverkur.

Algengar aukaverkanir: (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum)

Sundl, þreyta, hraður hjartsláttur, óreglulegur eða þungur hjartsláttur (hjartsláttarónot), ógleði, niðurgangur, magaverkur, vindgangur, uppköst, fækkun á fjölda rauðra blóðkorna (blóðleysi), vökvasöfnun eða útbrot.

Sjaldgæfar aukaverkanir: (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum)

Magnleysi eða slappleikatilfinning, hár blóðþrýstingur, óreglulegur hjartsláttur, yfirlið, kuldahrollur eða hiti, meltingartregða, lystarleysi, harðlífi, marblettir, blæðingar, þroti (bjúgur), þyngdartap, vöðvaverkir, eymsli í liðum, bakverkur, minnkuð tilfinning eða tilfinningaleysi eða skynjun eins og dofi, sérstaklega í húðinni, óeðlileg tilfinning eða skynjun svo sem stingir og náladofi, svefnleysi, þunglyndi, ringlun, taugaveiklun, munnþurrkur, minnistap, mæði, blóðnasir, alvarleg lungnasýking með hita, grunn öndun, hósti, öndunarfaraslim, hárlos, húðkláði eða blettir á húð, getuleysi, brjóstverkur, fækkun blóðflagna sem eykur hættu á blæðingum eða marblettum (blóðflagnafæð), uppsöfnun vökva umhverfis lungu eða aukning lifrarsíma. Hugsanlegt er að lækningin taki blóðsýni og að það sýni fram á aukningu lifrarsíma.

Mjög sjaldgæfar aukaverkanir: (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 1.000 einstaklingum)

Blæðandi gómar, þyngdaraukning, verulegur brjóstverkur (hjartaöng), sjúkdómur í hjartavöðva (einkenni eru m.a. þreyta, brjóstverkur og hjartsláttarónot), hjartastækkun, vökvasöfnun umhverfis hjarta, sársaukafullur krampi í blóðæðum hjartans (í hvíld, oftast að næturlagi eða snemma að morgni) (Prinzmetal-hjartaöng), tap á samhfæingu, talörðugleikar, húðþurrkur, migreni, sjóntruflanir eða tvísýni, suð fyrir eyrum, sundl þegar viðkomandi stendur uppréttur (sérstaklega þegar staðið er upp úr sitjandi eða liggjandi stöðu), aukin þörf á þvaglátum að nóttu til, sársauki, flensulík einkenni, syfja, æðavikkun, bólga í ristli (einkenni eru m.a. niðurgangur, venjulega með blóði og slími, magaverkur og hiti), magabólga (einkenni eru m.a. verkur, ógleði og uppköst), svæði í lunga með óeðlilegri þéttni, kreatínínhækkun sem kemur fram í blóðprufum en það getur verið einkenni um vandamál í nýrum.

Eftirfarandi aukaverkanir hafa verið tilkynntar en ekki er vitað nákvæmlega hve oft þær eiga sér stað:

- Mögulega lífshættulegur, óreglulegur hjartsláttur (torsade de pointes)
- Bólga í lifur, einkenni eru m.a. ógleði, uppköst, kláði, gulnun húðar og augna, litabreytingar á hægðum og þvagi
- Bólga í lungum (einkenni eru m.a. hiti, hósti, öndunarerfiðleikar, mäsandi öndun; sem veldur örvefsmýndun í lungum) (ofnæmisbólga í lungnablöðrum, þ.m.t. millivefslungnasjúkdómur og millivefslungnabólga)
- Bólga í nýrum (píplu- og millivefslungnabólga)
- Heillaslag (sjá kafla 2).

Tilkynning aukaverkana

Látið lækningin eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint **samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá Appendix V**. Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Xagrid

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á öskjunni og miðanum á glasinu á eftir Fyrnist. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluáðstæður lyfsins.

Ef lækurinn stöðvar lyfjameðferðina skal ekki geyma afgangshylkin nema lækurinn mæli svo fyrir. Ekki má skola lyfjum niður í frárennislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Xagrid inniheldur

Virka innihaldsefnið er anagrelíð. Hvert hylki inniheldur 0,5 mg af anagrelíði (sem anagrelíðhýdróklóríð).

Önnur innihaldsefni eru

Innihald hylkis: póvídón (E1201), krospóvídón, vatnsfrír laktósi, laktósaeinhýdrat, örkristallaður sellulósi (E460) og magnesíumsterat.

Hylki: gelatín og títantvíoxíð (E171).

Prentsvarta: shellac, sterk ammóníakslausn, kalíumhýdroxíð (E525), svart járnóxíð (E172).

Lýsing á útliti Xagrid og pakkingastærðir

Xagrid er selt sem ógegnisæ, hvít, hörð hylki. Þau eru með áletruninni „S 063“.

Hylkin eru fánleg í glösum sem innihalda 100 hörð hylki. Hvert glas inniheldur einnig lítið, innsiglað ílát. Það inniheldur þurrkefni til að halda hylkjunum þurrum. Geymið innsiglaða ílátið í glasinu.

Hvorki má fjarlægja né borða þurrkefnið.

Markaðsleyfishafi og framleiðandi

Takeda Pharmaceuticals International AG Ireland Branch
Block 3 Miesian Plaza
50 – 58 Baggot Street Lower
Dublin 2
Írland

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

Takeda Ελλάς 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
Τηλ: +357 22583333
a.potamitismedicare@cytanet.com.cy

Latvija

Takeda Latvia SIA
Tel: +371 67840082
medinfoEMEA@takeda.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
Tel: 020 795 079
medinfoEMEA@takeda.com

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>
Þar eru líka tenglar á aðra vefi um sjaldgæfa sjúkdóma og lyf við þeim.

Upplýsingar á íslensku eru á <http://www.serlyfjaskra.is>