

I PRIEDAS
PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Xagrid 0,5 mg kietosios kapsulės.

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kiekvienoje kietoje kapsulėje yra 0,5 mg anagrelido (anagrelido hidroklorido).

Pagalbinė (-s) medžiaga (-os), kurios (-ių) poveikis žinomas
kiekvienoje kietojoje kapsulėje yra laktozės monohidrato (53,7 mg) ir bevandenės laktozės (65,8 mg).

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Kietoji kapsulė.

Matinė balta kieta kapsulė su užrašu S 063.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Xagrid skirtas sumažinti padidintą trombocitų kiekį esencialine trombocitemija (ET) sergantiems pacientams, priklausantiems rizikos grupei, kai jie netoleruoja skiriamo gydymo arba jei, nežiūrint taikomo gydymo, padidėjęs trombocitų kiekis nesumažėja iki priimtino lygio.

Rizikos grupei priklausantis pacientas

Rizikos grupei priskiriami tie esencialine trombocitemija sergantys pacientai, kurie atitinka vieną ar daugiau iš toliau išvardytų kriterijų:

- amžius yra 60 metų ar
- trombocitų skaičius $> 1\,000 \times 10^9/l$, arba
- trombozinių-hemoraginių reiškinių būta praityje.

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Gydymą Xagrid turi skirti gydytojas, turintis esencialinės trombocitemijos gydymo patirties.

Dozavimas

Rekomenduojama pradinė anagrelido dozė yra 1 mg per dieną. Ši dozė, padalyta į dvi dalis (po 0,5 mg), turi būti skiriama per os.

Tokią pradinę dozę reikia skirti mažiausiai savaitę. Po savaitės dozė kiekvienam pacientui gali būti nustatoma individualiai, stengiantis pasiekti mažiausią efektyvią dozę, kurios poveikyje trombocitų skaičius sumažėtų ar išliktų mažesnis nei $600 \times 10^9/l$, o idealiu atveju būtų tarp $150 \times 10^9/l$ ir $400 \times 10^9/l$. Dozės neturi būti didinama daugiau nei 0,5 mg per dieną bet kurios vienos savaitės bėgyje, o rekomenduojama maksimali vienkartinė dozė neturi viršyti 2,5 mg (žr. 4.9 skyrių). Vaisto klinikinių tyrimų metu buvo skiriamos 10 mg per dieną dozės.

Gydymo anagrelidu poveikis turi būti reguliariai stebimas (žr. 4.4 skyrių). Jei pradinė dozė yra > 1 mg per dieną, trombocitų skaičius pirmą savaitę turi būti nustatomas kas antrą dieną, o vėliau ne rečiau kaip kartą per savaitę, kol pasiekiami pastovi palaikomoji dozė. Dažniausiai trombocitų skaičius sumažėja per 14–21 dieną nuo gydymo pradžios ir daugumai pacientų pastebimas adekvatus atsakas palaikant dozę nuo 1 iki 3 mg per dieną (daugiau informacijos apie klinikinį poveikį žr. 5.1 skyriuje).

Senyvi žmonės

Nustatyti farmakokinetikos skirtumai tarp senyvų ir jaunų ET sergančių pacientų (žr. 5.2 skyrių) nereikalauja taikyti kitokio pradinio režimo ar kitokio dozės titravimo, kad būtų užtikrintas individualiam pacientui optimaliai pritaikytas anagrelido vartojimo režimas.

Vaisto klinikinių tyrimų metu maždaug 50% anagrelidu gydytų pacientų buvo vyresni kaip 60 metų ir šiems pacientams specialiai dozės keisti nereikėjo. Tačiau, kaip ir tikėtasi, šios amžiaus grupės pacientams du kartus dažniau pasireiškė sunkūs nepageidaujami reiškiniai (daugiausia širdies sutrikimai).

Inkstų funkcijos sutrikimas

Farmakokinetinių šiai pacientų populiacijai taikytinų duomenų nepakanka. Prieš pradėdant gydymą anagrelidu pacientus su sutrikusia inkstų funkcija, turi būti įvertintas galimos naudos ir rizikos santykis (žr. 4.3 skyrių).

Kepenų funkcijos sutrikimas

Farmakokinetinių šiai pacientų populiacijai taikytinų duomenų nepakanka. Tačiau kadangi metabolizmas kepenyse yra pagrindinis anagrelido šalinimo būdas, todėl galima tikėtis, kad kepenų funkcija gali turėti įtakos šiam procesui. Dėl to patartina, kad pacientai su vidutiniu ar sunkiu kepenų funkcijos sutrikimu nebūtų gydomi anagrelidu. Prieš paskiriant gydymą anagrelidu pacientams, sergantiems lengvu kepenų funkcijos sutrikimu, turi būti įvertintas potencialios rizikos ir galimos naudos santykis (žr. 4.3 ir 4.4 skyrius).

Vaikų populiacija

Anagrelido saugumas ir veiksmingumas vaikams neištirti. Vartojimo vaikams ir paaugliams patirties yra labai nedaug; šioje pacientų grupėje anagrelido reikia vartoti atsargiai. Nesant konkrečių rekomendacijų vaikams ir paaugliams, laikoma, kad PSO diagnostikos kriterijai, taikomi suaugusiųjų ET diagnozuoti, tinka ir vaikų populiacijai. Esencialinės trombocitemijos diagnostikos rekomendacijų turi būti atidžiai laikomasi; kilus abejonių reikia pakartotinai įvertinti diagnozę, stengiantis atskirti nuo paveldimosios ar antrinės trombocitozės; tam galima atlikti genetinę analizę ir kaulų čiulpų biopsiją.

Paprastai didelės rizikos pacientams svarstoma galimybė taikyti citoredukcinį gydymą.

Gydymą anagrelidu reikia pradėti tik, jei pacientui yra ligos progresavimo požymių arba trombozė. Jei pradėdamas gydymą, reikia reguliariai stebėti gydymo anagrelidu naudą ir riziką bei periodiškai įvertinti taikomo gydymo būtinybę.

Gydantis gydytojas siekiamą trombocitų kiekį nustato kiekvienam pacientui atskirai.

Reikia svarstyti galimybę nutraukti gydymą pacientams vaikams, kuriems po maždaug 3 mėnesių nėra pakankamo atsako į gydymą (žr. 4.4 skyrių).

Turimi duomenys pateikiami 4.4, 4.8, 5.1 ir 5.2 skyriuose, tačiau dozavimo rekomendacijų pateikti negalima.

Vartojimo metodas

Skirta vartoti per burną. Kapsulę reikia nuryti visą. Negalima jos traiškyti arba skiesti turinio skysčiu.

4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas anagrelidui arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

Pacientai su vidutiniu ar sunkiu kepenų funkcijos sutrikimu.

Pacientai, turintys sunkų inkstų funkcijos sutrikimą (kreatinino klirensas < 50 ml/min.).

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Kepenų funkcijos sutrikimas

Prieš paskiriant gydymą anagrelidu pacientams, turintiems lengvą kepenų funkcijos sutrikimą, turi būti įvertinta potenciali rizika ir galima nauda (žr. 4.2 ir 4.3 skyrius). Šio vaisto nerekomenduojama skirti pacientams, pas kuriuos randama padidėjęs (> 5 kartus virš normos) transaminazių aktyvumas (žr. 4.2 ir 4.3 skyrius).

Inkstų funkcijos sutrikimas

Prieš paskiriant gydymą anagrelidu pacientams, kurių inkstų funkcija yra sutrikusi, turi būti įvertinta potenciali rizika ir galima nauda (žr. 4.2 ir 4.3 skyrius).

Trombozės rizika

Dėl staigaus trombocitų skaičiaus padidėjimo rizikos, dėl ko gali atsirasti galimai mirtinų trombozinių komplikacijų, tokių kaip smegenų infarktas, reikia vengti staiga nutraukti gydymą.

Pacientus reikia informuoti, kaip atpažinti ankstyvus požymius ir simptomus, rodančius trombozines komplikacijas, tokias kaip smegenų infarktas, ir, atsiradus simptomams, kreiptis į gydytoją.

Gydymo nutraukimas

Sustabdžius dozės vartojimą arba nutraukus gydymą, trombocitų skaičiaus padidėjimas vyksta įvairiai, tačiau nutraukus gydymą anagrelidu, trombocitų skaičius pradės didėti per 4 dienas ir per 10–14 dienų grįš į pradinį lygį, buvusį prieš gydymą, ir gali viršyti pradinės vertes. Todėl trombocitų skaičių reikia dažnai tikrinti (žr. 4.2 skyrių).

Stebėjimas

Gydant reikia atidžiai kliniškai sekti pacientus: turi būti atliekamas bendras kraujo tyrimas (hemoglobinas, leukocitai, trombocitų skaičius), įvertinami kepenų funkcijos rodikliai (ALT ir AST), inkstų funkcija (kreatinino ir šlapalo koncentracija serume) bei elektrolitai (kalis, magnis ir kalcis).

Širdies ir kraujagyslių sistema

Nustatyti sunkūs nepageidaujami širdies ir kraujagyslių sistemos reiškiniai, įskaitant *torsade de pointes*, skilvelinės tachikardijos, kardiomiopatijos, kardiomegalijos ir stazinio širdies nepakankamumo atvejus (žr. 4.8 skyrių).

Skiriant anagrelidą pacientams, kuriems nustatyti pailgėjusio QT intervalo rizikos veiksniai, pvz., įgimtas pailgėjusio QT intervalo sindromas, anksčiau pasireiškęs įgytas pailgėjęs QTc intervalas, vartojami vaistiniai preparatai, galintys pailginti QTc intervalą, ir hipokalemija, reikia imtis atsargumo priemonių.

Atsargumo priemonių taip pat reikia imtis skiriant populiacijoms, kurioms gali būti didesnė maksimali anagrelido arba jo veikliojo metabolito 3-hidroksi-anagrelido koncentracija plazmoje (C_{max}), pvz., esant kepenų sutrikimui arba vartojant kartu su CYP1A2 inhibitoriais (žr. 4.5 skyrių).

Patartina atidžiai stebėti poveikį QTc intervalui.

Prieš pradėdant gydymą anagrelidu rekomenduojama visiems pacientams iki gydymo atlikti širdies bei kraujagyslių tyrimus, įskaitant pradinę elektrokardiogramą ir echokardiografiją. Gydymo metu visi pacientai turi būti reguliariai stebimi (pvz., atliekant EKG ar echokardiografiją) dėl galimo poveikio širdies ir kraujagyslių sistemai, nes gali prireikti detalesnio širdies ir kraujagyslių sistemos įvertinimo ir ištyrimo. Prieš skiriant anagrelidą, hipokalemiją ir hipomagnezemiją reikia pašalinti, o gydymo metu – periodiškai stebėti.

Anagrelidas yra ciklinio AMP fosfodiesterazės III inhibitorius, todėl dėl jo teigiamo inotropinio ir chronotropinio poveikio bet kokio amžiaus pacientams, kuriems yra žinoma ar įtariama širdies liga, anagrelidas turi būti skiriamas atsargiai. Sunkūs nepageidaujami širdies ir kraujagyslių sistemos reiškiniai taip pat pasireiškė pacientams, kuriems nėra įtariama širdies liga ir kurių iki gydymo atliktų širdies bei kraujagyslių tyrimų rezultatai buvo normalūs.

Anagrelidą reikia vartoti tik tuo atveju, kai galima gydymo nauda yra didesnė už galimą riziką.

Plautinė hipertenzija

Anagrelidu gydomiems pacientams nustatyti plautinės hipertenzijos atvejai. Prieš pradėdant gydymą anagrelidu ir gydymo metu reikia įvertinti, ar pacientams nėra pirminės plautinės širdies ligos požymių bei simptomų.

Vaikų populiacija

Apie anagrelido skyrimą vaikams duomenų labai mažai, todėl ši pacientų grupė anagrelidą turėtų vartoti atsargiai (žr. 4.2, 4.8, 5.1 ir 5.2 skyrius).

Kaip ir suaugusiųjų populiacijai, prieš gydymą ir reguliariai gydymo metu reikia atlikti bendrą kraujo tyrimą ir įvertinti širdies, kepenų bei inkstų veiklą. Ši liga gali progresuoti į mielofibrozę arba ūminę mieloidinę leukemiją (ŪML). Nors tokio progresavimo atvejų dažnis nežinomas, vaikams ligos eiga yra ilgesnė, todėl jiems gali būti didesnė nei suaugusiesiems piktybinės transformacijos rizika. Taip pat reikia reguliariai stebėti, ar vaikams liga neprogresuoja, vadovaujantis standartine klinicine praktika, pvz., atliekant medicininę apžiūrą, įvertinant atitinkamus ligos žymenis ir atliekant kaulų čiulpų biopsiją.

Reikia greitai įvertinti bet kokius pakitimus ir imtis atitinkamų priemonių, tarp kurių gali būti dozės mažinimas, vaistinio preparato vartojimo sustabdymas ar nutraukimas.

Kliniškai reikšmingos sąveikos

Anagrelidas yra ciklinio AMP fosfodiesterazės III (PDE III) inhibitorius. Anagrelido nerekomenduojama vartoti kartu su kitais PDE III inhibitoriais, kaip antai: milrinonu, amrinonu, enoksimonu, olprinonu ir cilostazoliu.

Anagrelido ir acetilsalicilo rūgšties derinio vartojimas buvo susijęs su sunkiais kraujavimo reiškiniais (žr. 4.5 skyrių).

Pagalbinės medžiagos

Xagrid sudėtyje yra laktozės. Šio vaistinio preparato negalima vartoti pacientams, kuriems nustatytas retas paveldimas sutrikimas – Lapp laktazės stygius arba gliukozės ir galaktozės malabsorbcija.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Farmakokinetinių ir (arba) farmakodinaminių tyrimų dėl galimos anagrelido sąveikos su kitais medikamentais buvo atlikta nedaug.

Kitų veikliųjų medžiagų poveikis anagrelidui

- Sąveikos tyrimai *in vivo* su žmonėmis parodė, kad digoksinas ir varfarinas neturi įtakos anagrelido farmakokinetinėms savybėms.

CYP1A2 inhibitoriai

- Anagrelidas pirmiausiai metabolizuojamas CYP1A2. Yra žinoma, kad CYP1A2 slopina keletas vaistų, tarp jų fluvoksaminas ir enoksacinas, todėl jie teoriškai gali nepalankiai veikti anagrelido klirensą.

CYP1A2 induktoriai

- CYP1A2 induktoriai (pvz., omeprazolas) gali mažinti anagrelido ekspoziciją (žr. 5.2 skyrių). Pasekmės anagrelido saugumo ir veiksmingumo savybėms nenustatytos. Todėl pacientams, kartu vartojantiems CYP1A2 induktorių, rekomenduojamas klinikinis ir biologinis stebėjimas. Jei reikia, anagrelido dozė galima koreguoti.

Anagrelido poveikis kitoms veikliosioms medžiagoms

- Anagrelidas turi nežymiai slopina CYP1A2, o tai teoriškai gali paveikti kitus kartu vartojamus vaistus, kurių šalinimo mechanizmas yra panašus, pvz., teofiliną.

- Anagrelidas yra PDE III inhibitorius. Anagrelidas gali sustiprinti panašaus veikimo medikamentų, kaip antai inotropų milrinono, enoksimono, amrinono, olprinono ir cilostazolo, poveikį.
- Sąveikos tyrimai *in vivo* su žmonėmis parodė, kad anagrelidas neturi įtakos digoksino ar varfarino farmakokinetinėms savybėms.
- Esencialinės trombocitemijos gydymui rekomenduojamomis dozėmis naudojamas anagrelidas gali sustiprinti kitų medikamentų, kurie slopina ar keičia trombocitų funkciją, pvz., acetilsalicilo rūgšties, poveikį.
- Klinikinis sąveikos tyrimas, kuriame dalyvavo sveiki tiriamieji, parodė, kad kartu vartojant pakartotines 1 mg anagrelido kartą per parą ir 75 mg acetilsalicilo rūgšties kartą per parą dozes gali padidėti kiekvienos veikliosios medžiagos antiagregacinis poveikis, palyginti su vien acetilsalicilo rūgšties vartojimu. Kai kuriems esencialine trombocitemija sergantiems pacientams, gydytiems acetilsalicilo rūgšties ir anagrelido deriniu, pasireiškė sunkus kraujavimas. Todėl prieš pradėdant gydymą reikia įvertinti galimą anagrelido vartojimo kartu su acetilsalicilo rūgštimi riziką, ypač pacientams, kuriems yra didelė kraujavimo rizika.
- Kai kuriems pacientams anagrelidas gali sukelti virškinimo sutrikimus ir sutrikdyti geriamųjų hormoninių kontraceptikų rezorbciją.

Sąveika su maisto produktais

- Maistas sulėtina anagrelido rezorbciją, tačiau sisteminės ekspozicijos žymiai nepakeičia.
- Maisto poveikis anagrelido biologiniam prieinamumui kliniškai nereikšmingas.

Vaikų populiacija

Sąveikos tyrimai atlikti tik suaugusiesiems.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Vaisingo amžiaus moterys

Vaisingo amžiaus moterys turi naudoti veiksmingą kontracepcijos metodą gydymo anagrelidu metu.

Nėštumas

Reikiamų duomenų apie anagrelido vartojimą nėštumo metu nėra. Su gyvūnais atlikti tyrimai parodė toksinį poveikį reprodukcijai (žr. 5.3 skyrių). Galimas pavojus žmogui nežinomas. Todėl Xagrid nerekomenduojama vartoti nėštumo metu.

Jei anagrelidas vartojamas nėštumo metu ar jei pacientė pastoja vartodama šį vaistinį preparatą, ją būtina perspėti apie galimą pavojų vaisiui.

Žindymas

Nežinoma, ar anagrelidas/metabolitai išsiskiria į motinos pieną. Esami tyrimų su gyvūnais duomenys rodo, kad anagrelidas/metabolitai išsiskiria į gyvūnų pieną. Pavojaus žindomiems naujagimiams/kūdikiams negalima atmesti. Gydymo anagrelidu metu žindymą reikia nutraukti.

Vaisingumas

Duomenų apie anagrelido poveikį žmogaus vaisingumui nėra. Anagrelido poveikio žiurkių patinų vaisingumui ar reprodukcijai nenustatyta. Žiurkių patelėms skiriant gydymą dozę viršijančias anagrelido dozes, sutriko implantacija (žr. 5.3 skyrių).

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Klinikinių tyrimų metu dažnai nustatytas galvos svaigimas. Pacientus reikia perspėti, kad nevairuotų ir nevaldytų mechanizmų, jei vartojant anagrelidą atsirado svaigulys.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo savybių santrauka

Anagrelido saugumas buvo tirtas 4 atvirų klinikinių tyrimų metu. Trijuose iš šių tyrimų, kurių metu 942 pacientai vidutiniškai gaudavo 2 mg per dieną anagrelido, buvo vertinamas saugumas. Per šiuos tyrimus 22 pacientai anagrelidą vartojo ilgiau nei 4 metus.

Vėlesniuose tyrimuose buvo vertinamas saugumas 3 660 pacientų, vidutiniškai gaudavusių 2 mg per dieną anagrelido. Šių tyrimų metu 34 pacientai anagrelidą vartojo ilgiau nei 5 metus.

Dažniausios su anagrelido vartojimu susijusios nepageidaujamos reakcijos buvo galvos skausmas, atsiradęs apie 14% pacientų, širdies plakimas, atsiradęs apie 9% pacientų, bei skysčių susikaupimas ir pykinimas apie 6% pacientų; viduriavimas 5% pacientų. Tokio nepageidaujamo vaisto poveikio buvo tikimasi remiantis anagrelido farmakologija (PDE III inhibicija). Šį poveikį galima sumažinti laipsniškai nustatant dozę (žr. 4.2 skyrių).

Nepageidaujamų reakcijų sąrašas lentelėje

Toliau lentelėje pateiktos nepageidaujamos reakcijos, nustatytos remiantis klinikiniais tyrimais, saugumo tyrimais pateikus vaistą į rinką ir savanoriškais pranešimais. Jos išvardytos pagal organų sistemų klases, suskirsčius į tokias grupes: labai dažni ($\geq 1/10$); dažni (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$); nedažni (nuo $\geq 1/1000$ iki $< 1/100$); reti (nuo $\geq 1/10\ 000$ iki $< 1/1000$); labai reti ($< 1/10\ 000$), dažnis nežinomas (negali būti įvertintas pagal turimus duomenis). Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamos reakcijos pateikiamos mažėjančio sunkumo tvarka.

MedDRA organų sistemų klasė	Nepageidaujamų reakcijų dažnis				
	<i>Labai dažni</i>	<i>Dažni</i>	<i>Nedažni</i>	<i>Reti</i>	<i>Dažnis nežinomas</i>
<i>Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai</i>		Anemija	Pancitopenija, trombocitopenija, kraujavimai, ekchimozės (dėminės kraujosruvos)		
<i>Metabolizmo ir mitybos sutrikimai</i>		Skysčių susilaikymas	Edema, svorio kritimas	Svorio augimas	
<i>Nervų sistemos sutrikimai</i>	Galvos skausmas	Svaigulys	Depresija, amnezija, sumišimas, nemiga, parestezija, hipestezija, nervingumas, burnos džiūvimas	Migrena, dizartrijs, mieguistumas, koordinacijos sutrikimai	Smegenų infarktas*
<i>Akių sutrikimai</i>				Dvejinimasis akyse, sutrikęs regėjimas	
<i>Ausų ir labirintų sutrikimai</i>				Ūžesys (<i>tinnitus</i>)	

MedDRA organų sistemų klasė	Nepageidaujamų reakcijų dažnis				
	<i>Labai dažni</i>	<i>Dažni</i>	<i>Nedažni</i>	<i>Reti</i>	<i>Dažnis nežinomas</i>
<i>Širdies sutrikimai</i>		Tachikardija, stiprus ir greitas širdies plakimas	Skilvelinė tachikardija, stazinis širdies nepakankamumas, prieširdžių virpėjimas, supraventrikulinė tachikardija, aritmija, hipertenzija, apalpimas (sinkopė)	Miokardo infarktas, kardiomiopatija, kardiomegalija, skystis perikarde, krūtinės angina, ortostatinė hipotenzija, vazodilatacija, Prinzmetalo (<i>Prinzmetal</i>) krūtinės angina	<i>Torsade de pointes</i>
<i>Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai</i>			Plaučių hipertenzija, plaučių uždegimas, skystis pleuroje, dusulys, kraujavimas iš nosies	Infiltratai plaučiuose	Intersticinė plaučių liga, įskaitant pneumonitą ir alerginį alveolitą
<i>Virškinimo trakto sutrikimai</i>		Viduriavimas, vėmimas, pilvo skausmas, pykinimas, dujų susikaupimas	Kraujavimas į virškinimo traktą, pankreatitas, anoreksija, dispepsija, vidurių užkietėjimas, skrandžio ir žarnyno sutrikimai	Kolitas, gastritas, kraujavimas iš dantenų	
<i>Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai</i>			Kepenų fermentų aktyvumo padidėjimas		Hepatitis
<i>Odos ir poodinio audinio sutrikimai</i>		Bėrimas	Nuplikimas, niežėjimas, odos pigmentacijos sutrikimai	Odos sausumas	
<i>Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai</i>			Sąnarių skausmas, raumenų skausmas, nugaros skausmas		
<i>Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai</i>			Impotencija	Inkstų nepakankamumas, šlapinimasis naktį	Tubulointersticinis nefritas

MedDRA organų sistemų klasė	Nepageidaujamų reakcijų dažnis				
	<i>Labai dažni</i>	<i>Dažni</i>	<i>Nedažni</i>	<i>Reti</i>	<i>Dažnis nežinomas</i>
<i>Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai</i>		Nuovargis	Krūtinės skausmas, karščiavimas, šaltkrėtis, negalavimas, silpnumas	Į gripą panašus sindromas, skausmas, astenija	
<i>Tyrimai</i>				Kreatinino kiekio kraujyje padidėjimas	

* Smegenų infarktas (žr. 4.4 skyriuje „Trombozės rizika“).

Vaikų populiacija

48 pacientai nuo 6 iki 17 metų (19 vaikų ir 29 paaugliai) vartojo anagrelidą ne ilgiau kaip 6,5 metų klinikinių tyrimų metu arba būdami įtraukti į ligos registrą (žr. 5.1 skyrių).

Daugiausiai nustatyti nepageidaujami reiškiniai, išvardyti PCS. Tačiau duomenų apie saugumą nepakanka, todėl reikšmingo suaugusiųjų ir pacientų vaikų palyginimo atlikti negalima (žr. 4.4 skyrių).

Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamą reakciją po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamą nepageidaujamą reakcijas naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

4.9 Perdozavimas

Pateikus vaistą į rinką, buvo gauti poregistraciniai pranešimai apie tyčinį anagrelido perdozavimą. Pastebėti šie simptomai: sinusinė tachikardija ir vėmimas. Šie simptomai pašalinti gydant konservatyviai.

Vartojamas didesnėmis nei rekomenduojama dozėmis anagrelidas sumažina kraujospūdį, todėl retkarčiais sukeliama hipotenzija. Vienkartinė 5 mg anagrelido dozė gali sukelti kraujospūdžio sumažėjimą, paprastai lydimą svaigulio.

Specifinis anagrelido priešnuodis nėra nustatytas. Perdozavimo atveju būtina intensyvu pacientą stebėjimas: dėl galimos trombocitopenijos reikia tikrinti trombocitų skaičių. Atitinkamai turi būti sumažintas ar nutrauktas vaisto vartojimas, kol trombocitų skaičius negrįš į normą (žr. 4.4 skyrių).

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – kiti antineoplastiniai preparatai, ATC kodas – L01XX35.

Veikimo mechanizmas

Tikslus mechanizmas, kaip anagrelidas mažina trombocitų kiekį kraujyje, nežinomas. Lastelių kultūrų tyrimų metu anagrelidas slopino megakariocitopoezei reikalingų transkripcijos faktorių, tarp jų GATA-1 ir FOG-1, raišką, tai galiausiai mažino trombocitų gamybą.

Žmogaus megakariocitopozės tyrimais *in vitro* nustatyta, kad anagrelidas veikia žmogaus trombocitų susidarymą trikdydamas megakariocitų brendimą, dėl ko sumažėja jų dydis ir ploidiskumas. Tokio poveikio požymiai *in vivo* buvo stebėti tiriant gydomų pacientų kaulų čiulpus.

Anagrelidas yra ciklinės AMP fosfodiesterazės III (PDE III) inhibitorius.

Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

Anagrelido, kaip trombocitų skaičių mažinančio preparato, saugumas ir efektyvumas buvo vertinamas atliekant keturis atvirus, nekontroliuojamus klininius tyrimus (tyrimų numeriai 700-012, 700-014, 700-999 ir 13970-301), į kuriuos buvo įtraukta daugiau kaip 4 000 pacientų, turinčių mieloproliferacinių navikų (MPN). Pacientams, sergantiems esencialine trombocitemija, pilnas atsakas į gydymą buvo laikomas tada, jei trombocitų skaičius sumažėjo iki $\leq 600 \times 10^9/l$, arba $\geq 50\%$, nuo gydymo pradžios ir jei šis sumažėjimas išliko ne trumpiau kaip 4 savaites. Tyrimuose Nr. 700-012, 700-014, 700-999 ir tyrime 13970-301 laikas, kurio reikėjo, kad būtų pasiektas atsakas, svyravo nuo 4 iki 12 savaičių. Kliniškai trombohemoragijų sumažėjimas įtikinamai įrodytas nebuvo.

Poveikis širdies plakimo dažniui ir QTc intervalui

Dviejų skirtingo stiprumo anagrelido dozių (0,5 mg ir 2,5 mg vienkartinių dozių) poveikis širdies ritmui ir QTc intervalui buvo vertinamas atliekant dvigubai aklą, atsitiktinių imčių, kryžminį tyrimą, kontroliuojamą naudojant placebą ir veiklųjį preparatą, kuriame dalyvavo sveikti suaugę vyrai ir moterys.

Per pirmąsias 12 valandų nustatytas su doze susijęs širdies plakimo padažnėjimas, kuris labiausiai padidėjo maždaug tuo metu, kai buvo pasiekta maksimali koncentracija. Didžiausias vidutinio širdies plakimo dažnio pokytis nustatytas praėjus 2 valandoms po vartojimo ir buvo +7,8 tvinksnų per minutę (tv./min.) vartojant 0,5 mg bei +29,1 tv./min. vartojant 2,5 mg.

Laikinas vidutinio QTc padidėjimas vartojant abi dozes nustatytas širdies plakimo padažnėjimo ir maksimalaus vidutinio QTcF pokyčio laikotarpiais (korekcija pagal *Fridericia* formulę) buvo +5,0 ms, nustatytas praėjus 2 valandoms po 0,5 mg vartojimo ir +10,0 ms, nustatytas praėjus 1 valandai po 2,5 mg vartojimo.

Vaikų populiacija

Atliekant atvirą klinikinį tyrimą, kuriame dalyvavo 8 vaikai ir 10 paauglių (įskaitant pacientus, kurie prieš tai nebuvo gydomi anagrelidu arba kurie buvo gydomi anagrelidu iki 5 metų prieš gydymą), po 12 gydymo savaičių trombocitų skaičiaus mediana sumažėjo iki kontroliuojamo lygio. Vidutinė paros dozė paprastai buvo didesnė paaugliams.

Vaikų registro tyrimo metu trombocitų skaičiaus mediana sumažėjo, palyginti su diagnozuotu skaičiumi, ir buvo palaikoma iki 18 mėnesių 14 ET sergančių vaikų populiacijos pacientų (4 vaikams, 10 paauglių), gydytų anagrelidu. Ankstesnių atvirų tyrimų metu trombocitų skaičiaus medianos sumažėjimas buvo nustatytas 7 vaikams ir 9 paaugliams, kurie buvo gydomi nuo 3 mėnesių iki 6,5 metų.

Visų ET sergančių pacientų vaikų tyrimų metu vidutinė bendroji anagrelido paros dozė labai skyrėsi, tačiau bendri duomenys rodo, kad paaugliai galėtų laikytis panašių pradinė ir palaikomųjų dozių suaugusiesiems ir kad vaikams virš 6 metų labiau tiktų mažesnė 0,5 mg per parą pradinė dozė (žr. 4.2, 4.4, 4.8, 5.2 skyrius). Visiems pacientams vaikams reikia atidžiai didinti dozę iki konkrečios pacientui skirtos paros dozės.

5.2 Farmakokinetinės savybės

Absorbcija

Išgėrus anagrelido iš virškinimo trakto absorbuojama ne mažiau 70% vaisto. Nevalgusiems pavartojus 0,5 mg dozę maksimali koncentracija plazmoje susidaro maždaug per 1 valandą po vartojimo. Farmakokinetiniai duomenys, gauti tiriant sveikus asmenis, parodė, jog maistas sumažina anagrelido

C_{max} dydžiu, lygiu 14%, tačiau padidina AUC – 20%. Maistas taip pat sumažino aktyviojo metabolito 3-hidroksi-anagrelido C_{max} 29%, tačiau nedarė jokio poveikio AUC.

Biotransformacija

Anagrelidas pirmiausiai metabolizuojamas CYP1A2 į 3-hidroksianagrelidą, kuris toliau metabolizuojamas veikiant CYP1A2 į neaktyvųjį metabolitą 2-amino-5, 6-dichloro-3, 4-dihidrokvinazoliną.

CYP1A2 induktoriaus omeprazolo poveikis anagrelido farmakokinetikai buvo tiriamas 20 sveikų suaugusių asmenų skiriant kartotines, kartą per parą vartojamas 40 mg dozės. Rezultatai parodė, kad vartojant omeprazolo anagrelido $AUC_{(0-\infty)}$, $AUC_{(0-t)}$ ir C_{max} sumažėjo atitinkamai 27%, 26% ir 36%, o atitinkamos anagrelido metabolito 3-hidroksi anagrelido vertės sumažėjo atitinkamai 13%, 14% ir 18%.

Eliminacija

Pusinės anagrelido eliminacijos iš plazmos trukmė yra trumpa, apie 1,3 valandos, ir, atsižvelgiant į pusinės eliminacijos iš plazmos trukmę, įrodymų, kad anagrelidas kauptųsi plazmoje, nėra. Šlapime aptinkama mažiau kaip 1% nemetabolizuoto anagrelido. Vidutiniškai 18–35% paskirtos dozės šlapime aptinkama 2-amino-5, 6-dichloro-3, 4-dihidrokvinazolino pavidalu.

Be to, šie rezultatai neparodė jokios anagrelido klirenso autoindukcijos.

Tiesinis pobūdis

Didinant dozę koncentracija didėja proporcingai vartojant dozes nuo 0,5 mg iki 2 mg.

Vaikų populiacija

Preparato vartojusių nevalgusių vaikų ir paauglių (nuo 7 iki 16 metų amžiaus), sergančių esencialine trombocitemija, farmakokinetiniai duomenys parodo tendenciją, kad sunormalizuotos anagrelido dozės ekspozicija, C_{max} ir AUC, vaikams ar paaugliams, palyginus su suaugusiais, buvo didesnė. Taip pat pastebėta tendencija, kad sunormalizuotos dozės aktyvaus metabolito ekspozicija didesnė.

Senyvi žmonės

ET sergančių nevalgusių senyvų (nuo 65 iki 75 metų amžiaus) pacientų farmakokinetikos duomenys, palyginti su nevalgusiais suaugusiais (nuo 22 iki 50 metų amžiaus) pacientais, rodo, kad senyvų pacientų anagrelido C_{max} ir AUC duomenys buvo atitinkamai 36% ir 61% didesni, o senyvų pacientų aktyvaus metabolito, 3-hidroksianagrelido C_{max} and AUC duomenys buvo atitinkamai 42% ir 37% mažesni. Šiuos skirtumus galėjo sąlygoti mažesnis senyvų pacientų presisteminiis anagrelido metabolizavimas į 3-hidroksianagrelidą.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Kartotinių dozių toksiškumas

Po pakartotino anagrelido skyrimo per burną šunims, skiriant 1 mg/kg per parą ar didesnėmis dozėmis, šunų patinams ir patelėms (dažniau šunų patinams) išsivystė subendokardinė kraujosruva ir židininė miokardo nekrozė. Šunų patinams (0,3 mg/kg per parą) neigiamo poveikio nesukelianti dozė (angl. *No Observed Effect Level*, NOEL) atitinkamai 0,1, 0,1 ir 1,6 karto viršija po 2 mg per parą žmogaus vartojamo anagrelido ir metabolitų BCH24426 bei RL603 AUC.

Toksinis poveikis dauginimosi funkcijai

Vaisingumas

Nustatyta, kad žiurkių patinams per burną skiriamos iki 240 mg/kg per parą anagrelido dozės (> 1 000 kartų viršijančios 2 mg per parą dozę pagal kūno paviršiaus plotą) poveikio vaisingumui ir reprodukcijai neturėjo. Žiurkių patelėms duodant 30 mg/kg per parą, nustatytas padažnėjęs vaisiaus praradimas prieš implantaciją ir po implantacijos ir sumažėjęs vidutinis gyvų embrionų skaičius. Šiuo požiūriu NOEL (10 mg/kg per parą) atitinkamai 143, 12 ir 11 kartų viršijo AUC žmogui vartojant 2 mg per parą anagrelido dozę ir metabolitų BCH24426 bei RL603 AUC.

Poveikio embriono ir vaisiaus vystymuisi tyrimai

Toksiškos anagrelido dozės žiurkių ir triušių patelėms buvo susijusios su padidėjusia embriono rezorbcija ir vaisiaus mirtingumu.

Atliekant prenatalinio ir postnatalinio vystymosi tyrimą su žiurkių patelėmis, ≥ 10 mg/kg dozėmis per burną vartojamas anagrelidas sukėlė vaikingumo trukmės pailgėjimą be nepageidaujamo poveikio. Skiriant NOEL dozę (3 mg/kg per parą), anagrelido ir metabolitų BCH24426 ir RL603 AUC 14, 2 ir 2 kartus viršijo AUC žmogui per burną vartojant 2 mg per parą anagrelido dozę.

Skiriant ≥ 60 mg/kg anagrelido dozę, pailgėjo veislinių patelių jauniklių atsivedimo trukmė ir vaisiaus mirtingumas. Skiriant NOEL dozę (30 mg/kg per parą), anagrelido ir metabolitų BCH24426 ir RL603 AUC atitinkamai 425, 31 ir 13 kartų viršijo AUC žmogui per burną vartojant 2 mg per parą anagrelido dozę.

Galimas mutageniškumas ir kancerogeniškumas

Jokio mutageninio ar klastogeninio poveikio genotoksinių anagrelido galimybių tyrimai neparodė.

Dvejus metus trukusiame žiurkių karcinogeniškumo tyrime stebėti ne neoplaziniai ir neoplaziniai radiniai, siejami su ar aiškinami nenormaliai sustiprėjusiu farmakologiniu poveikiu. Tarp jų stebėtas padidėjęs, palyginus su kontroline grupe, antinksčių feochromocitomos atvejų dažnis patinėliams, esant bet kokiai skirčiai dozei (≥ 3 mg/kg per parą), ir patelėms, skiriant 10 mg/kg/dieną ir didesnes dozes. Mažiausia dozė patinėliams (3 mg/kg per parą) atitinka 37 kartus didesnę ekspozicijos plotą po kreive (AUC), lyginant su tuo, kai žmogui skiriama 1 mg preparato du kartus per parą. Epigenetinės kilmės gimdos adenokarcinomos gali būti susijusios su CYP1 šeimos fermentų indukcija. Tai buvo stebėta patelėms, kurioms skirta 30 mg/kg per parą dozė, kas atitinka 572 kartus didesnę ekspozicijos plotą po kreive (AUC), lyginant su tuo, kai žmogui paskiriama 1 mg preparato du kartus per parą.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Kapsulės turinys

Povidonas (E1201)

Bevandenė laktozė

Laktozė monohidratas

Mikrokristalinė celiuliozė (E460)

Krospovidonas

Magnio stearatas

Kapsulės apvalkalas

Želatina

Titano dioksidas (E171)

Užrašo rašalas

Šelakas

Stiprus amonio tirpalas

Kalio hidroksidas (E525)

Juodasis geležies oksidas (E172)

6.2 Nesuderinamumas

Duomenys nebūtini.

6.3 Tinkamumo laikas

4 metai

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Šiam vaistiniam preparatui specialių laikymo sąlygų nereikia.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

Didelio tankio polietileno (DTPE) buteliukai su vaikų sunkiai atidaromais uždoriais ir sausikliu. Šiuose buteliukuose yra 100 kapsulių.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti

Specialių reikalavimų nėra.

7. REGISTRUOTOJAS

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

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS

EU/1/04/295/001

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data 2004 m. lapkričio 16 d.
Paskutinio perregistravimo data 2014 m. liepos 18 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <http://www.ema.europa.eu/>.

II PRIEDAS

- A. GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

A. GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

Gamintojo (-ų), atsakingo (-ų) už serijų išleidimą, pavadinimas (-ai) ir adresas (-ai)

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

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

Riboto išrašymo receptinis vaistinis preparatas (žr. I priedo [preparato charakteristikų santraukos] 4.2 skyrių).

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

Registruotojas privalo informuoti Europos Komisiją apie vaistinio preparato, kuris registruotas šiuo sprendimu, rinkodaros planus.

- **Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai**

Šio vaistinio preparato periodiškai atnaujinamo saugumo protokolo pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatytame Sąjungos referencinių datų sąrašė (EURD sąrašė), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje.

D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

- **Rizikos valdymo planas (RVP)**

Nereikia.

III PRIEDAS
ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

A. ŽENKLINIMAS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS**IŠORINĖ DĖŽUTĖ****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Xagrid 0,5 mg kietosios kapsulės
anagrelidas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Vienoje kietojoje kapsulėje yra 0,5 mg anagrelido (anagrelido hidrochlorido).

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje taip pat yra laktozės. Daugiau informacijos pateikiama pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

100 kietųjų kapsulių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Vartoti per burną.
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI
VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**8. TINKAMUMO LAIKAS**

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Šiam vaistui specialių laikymo sąlygų nereikia.

**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO
PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/04/295/001

13. SERIJOS NUMERIS

Seriija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

Receptinis vaistas.

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA**16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Xagrid

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliumi identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

INFORMACIJA ANT VIDINĖS PAKUOTĖS**BUTELIUKO ETIKETĖ****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Xagrid 0,5 mg kietosios kapsulės
anagrelidas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Vienoje kietojoje kapsulėje yra 0,5 mg anagrelido (anagrelido hidrochlorido).

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje taip pat yra laktozės. Daugiau informacijos pateikiama pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

100 kietųjų kapsulių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Vartoti per burną.
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI
VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**8. TINKAMUMO LAIKAS**

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO
PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

Takeda Pharmaceuticals International AG Ireland Branch
Dublin 2
Airija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/04/295/001

13. SERIJOS NUMERIS

Seriija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU****17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS****18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS**

B. PAKUOTĖS LAPELIS

Pakuotės lapelis: informacija pacientui

Xagrid 0,5 mg kietosios kapsulės anagrelidas

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją arba vaistininką. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Xagrid ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Xagrid
3. Kaip vartoti Xagrid
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Xagrid
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra Xagrid ir kam jis vartojamas

Xagrid sudėtyje yra veikliosios medžiagos anagrelido. Xagrid yra vaistas, kuris veikia trombocitų susidarymą. Jis sumažina kaulų čiulpuose susidarančių trombocitų skaičių, todėl trombocitų kiekis kraujyje sumažėja ar grįžta į normalesnį lygį. Todėl jis skiriamas pacientams, sergantiems esencialine trombocitemija, gydyti.

Esencialinė trombocitemija – tai būklė, kai kaulų čiulpai gamina per daug kraujo ląstelių, vadinamų trombocitais. Didelis trombocitų kiekis kraujyje gali sukelti rimtus kraujo cirkuliacijos ir krešėjimo sutrikimus.

2. Kas žinotina prieš vartojant Xagrid

Xagrid vartoti negalima

- Jeigu yra alergija anagrelidui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje). Alerginės reakcijos gali pasireikšti bėrimu, niežėjimu, veido ar lūpų patinimu ar kvėpavimo pasunkėjimu;
- Jeigu Jūs turite vidutinio sunkumo ar sunkių kepenų funkcijos sutrikimų;
- Jeigu Jūs turite vidutinio sunkumo ar sunkių inkstų funkcijos sutrikimų.

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju, prieš pradėdami vartoti Xagrid:

- jeigu Jūs turite ar manote, kad galite turėti širdies veiklos sutrikimų;
- jeigu Jūs gimėte su pailgėjusiu QT intervalu arba Jūsų giminėms yra buvę pailgėjusio QT intervalo atvejų (ši sutrikimą rodo elektrokardiograma (EKG), fiksuojanti širdies elektrinį aktyvumą), arba vartojate kitus vaistus, kurie sukelia nenormalius EKG pakitimus, arba Jūsų organizme yra mažas elektrolitų, pvz., kalio, magnio ar kalcio kiekis (žr. skyrių „Kiti vaistai ir Xagrid“);

- Jeigu Jūs turite kepenų ar inkstų veiklos sutrikimų.

Vartojant kartu su acetilsalicilo rūgštimi (medžiaga, kurios yra daugelio vaistų, vartojamų skausmui malšinti ir karščiavimui bei kraujo krešumui mažinti, sudėtyje, dar vadinama aspirinu), padidėja sunkios hemoragijos (kraujavimo) rizika (žr. skyrių „Kiti vaistai ir Xagrid“).

Vartodami Xagrid, privalote vartoti tiksliai gydytojo paskirtą dozę. Nenutraukite vaisto vartojimo prieš tai nepasitarę su gydytoju. Neturėtumėte patys staiga nutraukti šio vaisto vartojimo, prieš tai nepasitarę su gydytoju. Staigus vaisto vartojimo nutraukimas gali padidinti insulto riziką.

Insulto požymiai ir simptomai gali būti staigus veido, rankos ar kojos tirpimas arba silpnumas, ypač vienoje kūno pusėje, staigus sumišimas, kalbos sutrikimas arba kalbos supratimo sunkumas, staigus regėjimo sutrikimas viena ar abiem akimis, staigus ėjimo sutrikimas, svaigulys, pusiausvyros praradimas arba koordinacijos stoka ir staigus stiprus galvos skausmas be jokios žinomos priežasties. Nedelsdami kreipkitės medicininės pagalbos.

Vaikams ir paaugliams

Xagrid vaikams reikia skirti atsargiai, nes duomenų apie šio vaisto vartojimą vaikams ir paaugliams nepakanka.

Kiti vaistai ir Xagrid

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

Pasakykite savo gydytojui, jei vartojate šių vaistų:

- Vaistų, kurie gali pakeisti širdies ritmą, pvz., sotalolį, amjodaroną;
- Fluvoksaminą depresijai gydyti;
- Tam tikrų antibiotikų, pvz., enoksaciną, infekcijoms gydyti;
- Teofiliną sunkiai astmai ir kvėpavimo ligoms gydyti;
- Vaistų širdies ligoms gydyti, pavyzdžiui milrinoną, enoksimoną, amrinoną, olprinoną ir cilostazolį;
- Acetilsalicilo rūgštį (medžiagą, kurios yra daugelio vaistų, vartojamų skausmui malšinti ir karščiavimui bei kraujo krešumui mažinti, sudėtyje, dar vadinama aspirinu);
- Kitų vaistų, skirtų gydyti ligoms, veikiančioms trombocitus, pvz., klopidogrelį;
- Omeprazolą skrandyje gaminamos rūgšties kiekiui mažinti;
- Geriamųjų kontraceptikų: jeigu pasireiškė sunkus viduriavimas vartojant šį vaistą, dėl jo gali pablogėti geriamojo kontraceptiko veikimas ir rekomenduojama vartoti papildomą kontracepcijos metodą (pvz., prezervatyvą). Žr. Jūsų vartojamos kontraceptinės piliulės pakuotės lapelyje pateikiamus nurodymus.

Vartojant kartu Xagrid ar šie vaistai gali būti neefektyvūs.

Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją ar vaistininką.

Nėštumas ir žindymo laikotarpis

Jeigu esate nėščia arba planuojate pastoti, apie tai pasakykite gydytojui. Xagrid nėščioms moterims vartoti negalima. Galinčios pastoti moterys turi būti tikros, kad Xagrid vartojimo metu naudoja veiksmingą kontracepcijos metodą. Jei Jums reikia patarimo dėl kontraceptikų vartojimo, pasitarkite su savo gydytoju.

Jeigu žindote kūdikį arba planuojate žindyti kūdikį, apie tai pasakykite gydytojui.. Žindančios moterys neturėtų vartoti Xagrid. Jeigu vartojate Xagrid, žindymą turite nutraukti.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Kai kuriems Xagrid vartojusiems pacientams svaigo galva. Jei Jums nuo Xagrid svaigsta galva, nevairuokite ir nevaldykite mechanizmų.

Xagrid sudėtyje yra laktozės

Šio vaisto sudėtyje yra laktozės. Jeigu gydytojas Jums yra sakęs, kad netoleruojate kokių nors angliavandenių, kreipkitės į jį prieš pradėdami vartoti šį vaistą.

3. Kaip vartoti Xagrid

Xagrid visada vartokite tiksliai kaip nurodė gydytojas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

Pacientams skiriamas Xagrid kiekis gali skirtis, ir tai priklauso nuo Jūsų būklės. Jūsų gydytojas paskirs geriausią Jums tinkamą dozę.

Įprastinė pradinė Xagrid dozė yra 1 mg. Šią dozę vartokite, išgerdami po vieną 0,5 mg kapsulę du kartus per parą mažiausiai vieną savaitę. Po to Jūsų daktaras, kad nustatytų Jums tinkamiausią ir Jūsų gydymo sąlygomis efektyviausią dozę, gali nurodyti padidinti ar sumažinti vartojamų kapsulių skaičių.

Kapsulę reikia nuryti užsigeriant stiklu vandens. Negalima traiškyti kapsulių arba skiesti jų turinio skysčiu. Kapsules galite vartoti su maistu, po valgio ar nevalgius. Geriausia kapsulę (es) gerti kasdien tuo pačiu metu.

Nevartokite daugiau arba mažiau kapsulių, nei Jums rekomendavo gydytojas. **Nenutraukite** vaisto vartojimo prieš tai nepasitarę su gydytoju. Neturėtumėte staiga patys nutraukti šio vaisto vartojimo.

Jūsų gydytojas, norėdamas patikrinti, ar Jūsų vartojamas medikamentas veikia efektyviai ir ar Jūsų kepenys ir inkstai veikia gerai, gali paskirti atlikti reguliarius kraujo tyrimus.

Ką daryti pavartojus per didelę Xagrid dozę?

Jei suvartojote per didelę Xagrid dozę ar kas nors kitas pavartojo Jūsų vaistą, nedelsdami praneškite apie tai gydytojui ar vaistininkui. Parodykite jiems Xagrid pakuotę.

Pamiršus pavartoti Xagrid

Išgerkite kapsulę, kai tik prisiminsite. Kitą dozę gerkite įprastu metu. Negalima vartoti dvigubos dozės norint kompensuoti praleistą dozę.

4. Galimas šalutinis poveikis

Xagrid, kaip ir kiti vaistai, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms. Jei Jums kilo abejonų, pasitarkite su savo gydytoju.

Sunkus šalutinis poveikis

Nedažni: širdies nepakankamumas (tarp požymių yra dusulys, krūtinės skausmas, kojų patinimas dėl skysčių kaupimosi), sunkus širdies plakimo dažnio ar ritmo sutrikimas (skilvelinė tachikardija, supraventrikulinė tachikardija arba prieširdžių virpėjimas), kasos uždegimas, sukiantis sunkų pilvo ir nugaros skausmą (pankreatitas), vėmimas krauju arba tuštinimasis kruvinomis ar juodomis išmatomis, sunkus kraujo ląstelių kiekio sumažėjimas, galintis sukelti silpnumą, kraujosruvas, kraujavimą arba infekcijas (pancitopenija) plautinė hipertenzija (tarp požymių yra dusulys, kojų ar kulkšnių patinimas, lūpos ir oda gali pamėlti).

Reti: inkstų nepakankamumas (kai šlapinatės mažai arba nesišlapinate), širdies priepuolis.

Jei pajutote čia išvardytus simptomus, nedelsdami kreipkitės į savo gydytoją.

Labai dažnas šalutinis poveikis: gali pasireikšti dažniau nei 1 iš 10 žmonių
Galvos skausmas.

Dažnas šalutinis poveikis: gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 žmonių

Svaigulys, nuovargis, greitas širdies plakimas, nereguliarus arba stiprus širdies plakimas, pykinimas, viduriavimas, pilvo skausmas, vidurių pūtimas, vėmimas, eritrocitų skaičiaus sumažėjimas (anemija), skysčių susikaupimas ar bėrimas.

Nedažnas šalutinis poveikis: gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 100 žmonių

Silpnumas ir bloga savijauta, aukštas kraujospūdis, nereguliarus širdies plakimas, alpulis, šaltkrėtis ar karščiavimas, virškinimo sutrikimai, sumažėjęs apetitas, vidurių užkietėjimas, kraujosruvos, kraujavimas, patinimas (edema), svorio netekimas, raumenų skausmai, sąnarių skausmai, nugaros skausmai, sumažėjęs arba dingęs jautrumas ar toks jutimas kaip tirpulis, ypač odos, neįprastas jautrumas ar toks jutimas kaip dilgčiojimas ir dilgsėjimas, nemiga, depresija, sumišimas, nervingumas, burnos džiūvimas, atminties praradimas, dusulys, kraujavimas iš nosies, sunkus plaučių uždegimas, pasireiškiantis karščiavimu, kvėpavimo pasunkėjimu, kosuliu, skrepliavimu, nuplikimas, odos niežulys, pigmentacijos pakitimai, impotencija, krūtinės skausmas, sumažėjęs trombocitų kiekis kraujyje (trombocitopenija), dėl ko padidėja kraujavimo arba kraujosruvų atsiradimo rizika, skysčio kaupimasis aplink plaučius arba kepenų fermentų aktyvumo padidėjimas. Jūsų gydytojo atliktas kraujo tyrimas gali rodyti fermentų padidėjimą kepenyse. Jei pajutote kurį nors iš šių reiškinių, pasitarkite su gydytoju.

Retas šalutinis poveikis: gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 1 000 žmonių

Kraujavimas iš dantenų, svorio priaugimas, sunkus krūtinės skausmas (krūtinės angina (stenokardija)), širdies raumens liga (vieni iš požymių yra nuovargis, krūtinės skausmas ir širdies plakimas), širdies padidėjimas, skysčio kaupimasis aplink širdį, skausmingas širdies kraujagyslių spazmas (ilsintis, dažniausiai naktį ar anksti ryte) (Princmetalio [*Prinzmetal*] krūtinės angina), koordinacijos praradimas, kalbėjimo sutrikimas, odos sausumas, migrena, regėjimo sutrikimai ar dvejinimasis akyse, skambėjimas ausyse, svaigulys stojantis (ypač keliantis iš sėdimos ar gulimos padėties), padažnėjęs šlapinimasis naktį, skausmas, panašūs į gripą simptomai, mieguistumas, išsiplėtusios kraujagyslės, storosios žarnos uždegimas (vieni iš požymių yra viduriavimas, paprastai su krauju ir gleivėmis, pilvo skausmas, karščiavimas), skrandžio uždegimas (vieni iš požymių yra skausmas, pykinimas, vėmimas), nenormalaus tankio sritis plaučiuose, kraujo tyrimais nustatytas padidėjęs kreatinino kiekis (tai gali būti inkstų sutrikimų požymis).

Toliau nurodytas šalutinis poveikis buvo nustatytas, bet jo pasireiškimo dažnis nežinomas:

- galimai pavojingas gyvybei nereguliarus širdies plakimas (*Torsade de pointes*);
- kepenų uždegimas, vieni iš simptomų yra pykinimas, vėmimas, niežulys, pageltusi oda ir akys, pakitusi išmatų ir šlapimo spalva (hepatitas);
- plaučių uždegimas (vieni iš požymių yra karščiavimas, kosulys, pasunkėjęs kvėpavimas, švokštimas, sukeliantys plaučių randėjimą) (alerginis alveolitas, įskaitant intersticinę plaučių ligą, pneumonitas);
- inkstų uždegimas (tubulointerstinis nefritas);
- insultas (žr. 2 skyrių).

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui arba vaistininkui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema](#). Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti Xagrid

Šį vaistą laikykite vaikams nepasiekiamoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant dėžutės ir buteliuko etiketės po „Tinka iki“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Šiam vaistui specialių laikymo sąlygų nereikia.

Jei Jūsų gydytojas nutraukė gydymą, jokių kapsulių likučių nelaikykite, nebent lieps gydytojas. Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Xagrid sudėtis

Veiklioji medžiaga yra anagrelidas. Vienoje kapsulėje yra 0,5 mg anagrelido (anagrelido hidrochlorido).

Pagalbinės medžiagos yra:

Kapsulės turinys: povidonas (E1201); krosopovidonas; bevandenė laktozė, laktozė monohidratas; mikrokristalinė celiuliozė (E460) ir magnio stearatas.

Kapsulės apvalkalas: želatina ir titano dioksidas (E171).

Užrašo rašalas: šelakas; stiprus amonio tirpalas; kalio hidroksidas (E525); juodasis geležies oksidas (E172).

Xagrid išvaizda ir kiekis pakuotėje

Xagrid tiekiamos kaip matinės, baltos, kietos kapsulės. Jos pažymėtos „S 063“.

Kapsulės tiekiamos buteliukuose, kuriuose yra 100 kietų kapsulių. Buteliuke taip pat yra maža sandari talpyklė. Joje yra sausiklis, kad kapsulės išliktų sausos. Sandarią talpyklę laikyti buteliuke. Sausiklio negalima išimti ar valgyti.

Registruotojas ir gamintojas

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

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος**Magyarország**

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

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

Latvija

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas.

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <http://www.ema.europa.eu/>. Joje taip pat rasite nuorodas į kitus tinklalapius apie retas ligas ir jų gydymą.