

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Xagrid 0,5 mg cietās kapsulas.

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katra cietā kapsula satur 0,5 mg anagrelīda (anagrelide) (anagrelīda hidrohlorīda veidā).

Palīgviela(-s) ar zināmu iedarbību

Katra cietā kapsula satur laktozes monohidrātu (53,7 mg) un bezūdens laktozi (65,8 mg).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Cietā kapsula.

Necaurspīdīgas, baltas cietās kapsulas ar iespiestu uzrakstu S 063.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Xagrid ir paredzēts palielināta trombocītu skaita samazināšanai pacientiem ar potenciālu esenciālas trombocitēmijas (*essential thrombocythaemia* - ET) risku, kuri nepanes citu ārstēšanu vai kuriem lietotā terapija nepalīdz samazināt palielināto trombocītu skaitu līdz pieņemamam līmenim.

Potenciālā riska pacients

Esenciālas trombocitēmijas potenciālā riska pacientu raksturo viena vai vairākas iezīmes:

- >60 gadu vecums vai
- trombocītu skaits $>1000 \times 10^9/l$ vai
- bijušas trombohemorāģijas.

4.2. Devas un lietošanas veids

Ārstēšana ar Xagrid jāuzsāk praktizējošam ārstam, kam ir pieredze esenciālas trombocitēmijas ārstēšanā.

Devas

Ieteicamā sākotnējā anagrelīda deva ir 1 mg dienā, lietojot iekšķīgi divās sadalītās devās (0,5 mg/deva).

Sākotnējā deva jālieto vismaz vienu nedēļu. Pēc vienas nedēļas devu var titrēt individuāli, lai sasniegtu nepieciešamo zemāko efektīvo devu, kas samazina un/vai uztur trombocītu skaitu zemāk par $600 \times 10^9/l$ un ideālajā gadījumā robežās no $150 \times 10^9/l$ līdz $400 \times 10^9/l$. Devas palielinājums nedrīkst pārsniegt vairāk nekā 0,5 mg dienā nedēļas laikā, un ieteicamā viena maksimālā deva nedrīkst pārsniegt 2,5 mg (skatīt 4.9. apakšpunktu). Klīnisko pētījumu laikā lietotās devas bija 10 mg dienā.

Regulāri jākontrolē, kāda ir anagrelīda terapijas iedarbība (skatīt 4.4. apakšpunktu). Ja sākotnējā deva ir >1 mg dienā, trombocītu skaita analīzes jāveic katru otro dienu ārstēšanas pirmajā nedēļā un vismaz reizi nedēļā pēc tam, līdz tiek sasniegta stabila uzturošā deva. Parasti trombocītu skaita samazināšanos novēro 14 līdz 21 dienas laikā no ārstēšanas sākuma, un vairumam pacientu tiek novērota un uzturēta adekvāta terapeitiskā atbildes reakcija, ja deva ir 1 līdz 3 mg dienā (vairāk informācijas par klīnisko iedarbību skatīt 5.1. apakšpunktu).

Gados vecāki pacienti

Lai gan zāļu farmakokinētika vecāku ET pacientu organismā atšķiras no farmakokinētikas jaunāku pacientu organismā (skatīt 5.2. apakšpunktu), tomēr šo atšķirību dēļ nav jāizmanto citas sākumdevas vai citi devu titrēšanas paņēmieni, lai sasniegtu katram pacientam piemērotāko anagrelīda režīmu.

Klīnisko pētījumu gaitā apmēram 50% pacientu, kuru ārstēšanā izmantoja anagrelīdu, bija vecāki par 60 gadiem, un šiem pacientiem nebija vajadzīgas īpašas devas izmaiņas. Taču, kā jau bija gaidāms, šīs vecuma grupas pacientiem bija divreiz vairāk nopietnu blakusparādību (lielākoties kardioloģisku).

Nieru funkciju traucējumi

Farmakokinētikas dati par šo pacientu grupu ir ierobežoti. Pirms ārstēšanas sākšanas pacientiem ar nieru funkciju traucējumiem jānovērtē iespējamie anagrelīda terapijas riski un ieguvumi (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Aknu funkciju traucējumi

Farmakokinētikas dati par šo pacientu grupu ir ierobežoti. Tomēr metabolisms aknās ir galvenais anagrelīda izvadīšanas ceļš, un tāpēc sagaidāms, ka aknu funkcija varētu ietekmēt šo procesu. Tāpēc pacientus ar vidēji smagiem vai smagiem aknu funkciju traucējumiem nav ieteicams ārstēt ar anagrelīdu. Pacientiem ar vieglas pakāpes aknu funkciju traucējumiem pirms ārstēšanas uzsākšanas jānovērtē anagrelīda terapijas iespējamie riski un ieguvumi (skatīt 4.3. un 4.4. apakšpunktu).

Pediatriskā populācija

Anagrelīda drošums un efektivitāte, lietojot bērniem, nav pierādīta. Pieredze lietošanai bērniem un pusaudžiem ir ļoti ierobežota; ārstējot šīs grupas pacientus, anagrelīds ir jāizmanto piesardzīgi. Tā kā nav īpašu vadlīniju lietošanai pediatrikajā populācijā, Pasaules Veselības organizācijas ET diagnostiskie kritēriji pieaugušiem pacientiem ir attiecināmi arī uz pediatriko populāciju. Rūpīgi jāievēro norādījumi esenciālas trombocitēmijas diagnostikas vadlīnijās un šaubu gadījumā periodiski jāpārvērtē diagnoze, īpašus centienus veltot iedzītas trombocitozes atšķiršanai no sekundāras trombocitozes un, ja nepieciešams, šajā nolūkā veicot ģenētisko analīzi un kaulu smadzeņu biopsiju.

Citoreduktīvo terapiju parasti apsver augstas riska pakāpes pediatrikajiem pacientiem.

Ārstēšana ar anagrelīdu jāsāk tikai, ja pacientam parādās pazīmes, kas liecina par slimības progresu, vai pacients cieš no trombozes. Ja ārstēšana sāka, regulāri jākontrolē anagrelīda lietošanas ieguvumi un riski un periodiski jāpārvērtē vajadzība turpināt terapiju.

Trombocītu skaita mērķa rādītāju nosaka ārstējošais ārsts katram pacientam individuāli.

Terapijas pārtraukšana apsverama pediatrikajiem pacientiem, kam pēc apmēram 3 mēnešiem neparādās apmierinoša atbildreakcija (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Pašlaik pieejamie dati aprakstīti 4.4., 4.8., 5.1. un 5.2. apakšpunktā, taču ieteikumus par devām nevar sniegt.

Lietošanas veids

Perorālai lietošanai. Kapsulas jānorij veselas. Saturu nedrīkst ne smalcināt, ne šķīdināt šķidrumā.

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret anagrelīdu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

Pacienti ar vidēji smagiem vai smagiem aknu funkciju traucējumiem.

Pacienti ar vidēji smagiem vai smagiem nieru funkciju traucējumiem (kreatinīna klīrens <50 ml/min).

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Aknu darbības traucējumi

Pirms ārstēšanas sākuma pacientiem ar viegliem aknu darbības traucējumiem jānovērtē anagrelīda terapijas iespējamie riski un ieguvumi. Nav ieteicams izmantot pacientiem ar paaugstinātu transamināžu līmeni (>5 reizes pārsniedz normas augšējo robežu) (skatīt 4.2. un 4.3. apakšpunktu).

Nieru darbības traucējumi

Pirms ārstēšanas sākuma pacientiem ar nieru darbības traucējumiem jānovērtē anagrelīda terapijas iespējamie riski un ieguvumi (skatīt 4.2. un 4.3. apakšpunktu).

Trombozes risks

Jāizvairās no pēkšņas ārstēšanas pārtraukšanas, jo pastāv pēkšņa trombocītu skaita pieauguma risks, kas var izraisīt potenciāli letālas trombotiskas komplikācijas, piemēram, cerebrālu infarktu. Pacienti jāinformē, kā atpazīt agrīnās pazīmes un simptomus, kas liecina par trombotiskām komplikācijām, piemēram, cerebrālu infarktu, un ka simptomu rašanās gadījumā jāmeklē medicīniskā palīdzība.

Ārstēšanas pārtraukšana

Uz laiku vai pilnīgi pārtraucot šo zāļu lietošanu, trombocītu skaita palielināšanās ir mainīga, taču trombocītu skaits sāk palielināties 4 dienu laikā pēc tam, kad ir pārtraukta ārstēšana ar anagrelīdu, un 10 līdz 14 dienu laikā atgriežas tādā līmenī, kāds ir bijis pirms ārstēšanas, iespējams, atgriežoties virs sākotnējām vērtībām. Tāpēc bieži jākontrolē trombocītu skaits (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Veselības stāvokļa kontrole

Ārstēšanas laikā ir nepieciešama pacienta rūpīga klīniskā uzraudzība, kas ietver pilnas asinsainas (hemoglobīna, leikocītu un trombocītu skaita), aknu funkciju (ALT un AST), nieru funkciju (seruma kreatinīna un urīnvielas) un elektrolītu (kālija, magnija un kalcija) novērtēšanu.

Sirds un asinsvadu slimības

Ir ziņots par smagiem nevēlamiem kardiovaskulāriem notikumiem, tostarp par *torsade de pointes*, kambaru tahikardiju, kardiomiopātiju, kardiomegāliju un sastrēguma sirds mazspēju (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Jāuzmanās gadījumos, kad anagrelīdu lieto pacienti, kam ir tādi zināmi QT intervāla pagarināšanās riska faktori kā iedzimts pagarināta QT intervāla sindroms, anamnēzē fiksēta iegūta QTc pagarināšanās, zāles, kas var pagarināt QTc intervālu, un hipokaliēmija.

Tāpat jāuzmanās pacientu grupām, kam var būt pastiprināta anagrelīda vai tā aktīvā metabolīta 3-hidroksianagrelīda maksimālā koncentrācija plazmā (C_{max}), t. i., aknu funkciju traucējumi, kā arī CYP1A2 inhibitoru lietotājiem (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Vēlams stingri kontrolēt iedarbību uz QTc intervālu.

Visiem pacientiem pirms ārstēšanas kursa ar anagrelīdu ieteicama sirds un asinsvadu sistēmas izmeklēšana, tostarp pamata elektrokardiogrāfijas (EKG) un ehokardiogrāfijas izmeklējums. Ārstēšanas laikā visi pacienti regulāri jānovēro (piem., ar EKG vai ehokardiogrāfijas izmeklējumu), vai neparādās pazīmes, kas liecina par ietekmi uz sirds un asinsvadu sistēmu, un tādā gadījumā var būt nepieciešama sirds un asinsvadu sistēmas papildu pārbaude un izmeklēšana. Kā hipokaliēmija, tā hipomagnēmija jānoregulē pirms anagrelīda lietošanas un periodiski jākontrolē ārstēšanas laikā.

Anagrelīds ir cikliskās AMF fosfodiesterāzes III inhibitors, un sakarā ar tā pozitīvo inotropisko un hronotropisko iedarbību anagrelīds piesardzīgi jālieto visu vecuma grupu pacientiem, kam ir kāda sirds slimība vai ir aizdomas par to. Turklāt nopietnas nevēlamas kardiovaskulāras blakusparādības pieredzējuši arī pacienti, kam nav aizdomu par sirds slimībām un kam sirds-asinsvadu sistēmas izmeklējumi pirms ārstēšanas atbilduši normai.

Anagrelīds jālieto vienīgi tad, ja potenciālie ārstēšanas ieguvumi ir lielāki par potenciālajiem riskiem.

Plaušu hipertensija

Saņemti ziņojumi par plaušu hipertensijas gadījumiem pacientiem, kas ārstēti ar anagrelīdu. Pirms terapijas sākšanas ar anagrelīdu un tās laikā pacienti jānovērtē, vai viņiem nav kardiopulmonālas pamatslimības pazīmes vai simptomi.

Pediātriskā populācija

Dati par anagrelīda lietošanu, ārstējot pediātrijas pacientus, ir ļoti nepilnīgi, un, ārstējot šīs grupas pacientus, anagrelīds jāizmanto piesardzīgi (skatīt 4.2., 4.8., 5.1. un 5.2. apakšpunktu).

Tāpat kā pieaugušo populācijas pacientiem pirms ārstēšanas un regulāri terapijas gaitā jāanalizē pilna asinsaina un jāizvērtē sirds, aknu un nieru funkciju darbība. Slimība var progresēt līdz mieloģībozei vai akūtai mieloģīdai leikozei. Lai gan šādas attīstības biežums nav zināms, bērniem slimības gaita ir ilgāka, tāpēc viņiem var būt palielināts pieaugušajiem raksturīgu ļaundabīgu pārveidojumu risks. Slimības attīstība bērniem regulāri jākontrolē ar tādiem standarta prakses paņēmieniem kā fiziska izmeklēšana, svarīgāko slimības marķieru izvērtējums un kaulu smadzeņu biopsija.

Visi patoloģiskie rādītāji jānovērtē nekavējoties un jāizvēlas piemēroti pasākumi, piemēram, devas samazināšana, zāļu lietošanas pārtraukšana vai neturpināšana.

Klīniskā mijiedarbība

Anagrelīds ir cikliskās AMF fosfodiesterāzes III (PDE III) inhibitors. Nav ieteicams anagrelīdu lietot vienlaicīgi ar citiem PDE III inhibitoriem, piemēram, ar milrinonu, amrinonu, enoksimonu, olprinonu un cilostazolu.

Anagrelīda un acetilsalicilskābes vienlaikus lietošana tikusi saistīta ar masīvas asiņošanas gadījumiem (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Palīgvielas

Xagrid satur laktozi. Šīs zāles nevajadzētu lietot pacientiem ar retu iedzimtu galaktozes nepanesību, Lapp laktāzes deficītu vai glikozes - galaktozes malabsorbciju.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Ir veikts neliels skaits farmakokinētisko un/vai farmakodinamisko pētījumu, lai noskaidrotu anagrelīda un citu zāļu iespējamo mijiedarbību.

Citu aktīvo vielu iedarbība uz anagrelīdu

- *In vivo* mijiedarbības pētījumos cilvēkiem tika konstatēts, ka digoksīns un varfarīns neietekmē anagrelīda farmakokinētiskās īpašības.

CYP1A2 inhibitori

- Anagrelīdu galvenokārt metabolizē CYP1A2. Ir zināms, ka CYP1A2 inhibē vairākas zāles, tai skaitā fluvoksamīns un enoksacīns, un šīs zāles teorētiski varētu negatīvi ietekmēt anagrelīda klīrensu.

CYP1A2 induktori

- CYP1A2 induktori (piemēram, omeprazols) varētu samazināt anagrelīda iedarbību (skatīt 5.2. apakšpunktu). Ietekme uz anagrelīda drošuma un efektivitātes profilu nav pierādīta. Tāpēc pacientiem, kas vienlaicīgi lieto CYP1A2 induktorus, ieteicama klīniskā un bioloģiskā kontrole. Ja nepieciešams, var pielāgot anagrelīda devu.

Anagrelīda iedarbība uz citām aktīvajām vielām

- Anagrelīds demonstrē vāju CYP1A2 inhibīciju, kas var būt teorētisks potenciāls mijiedarbībai ar citām vienlaicīgi lietojamām zālēm, kuras arī metabolizē CYP1A2, piem., teofilīns.
- Anagrelīds ir PDE III inhibitors. Anagrelīds var pastiprināt tādu zāļu iedarbību, kurām ir līdzīgas īpašības, piemēram, inotropā milrinona, enoksimona, amrinona, olprinona un cilostazola iedarbību.

- *In vivo* mijiedarbības pētījumos ar cilvēkiem ir konstatēts, ka anagrelīds neietekmē digoksīna vai varfarīna farmakokinētiskās īpašības.
- Esenciālās trombocitēmijas ārstēšanai ieteikto devu lietošanas gadījumā anagrelīds var pastiprināt citu zāļu iedarbību, kas kavē vai pārveido trombocītu funkcijas, piem., acetilsalicilskābes.
- Ir veikts klīniskais mijiedarbības pētījums, kurā, pārbaudot veselus indivīdus, tika konstatēts, ka, vienreiz dienā atkārtoti lietojot 1 mg anagrelīda un 75 mg acetilsalicilskābes, var pastiprināties abu aktīvo vielu spēja mazināt trombocītu agregāciju, salīdzinot ar acetilsalicilskābes vienas pašas lietošanu. Dažiem pacientiem ar ET, kuri vienlaicīgi lietoja acetilsalicilskābi un anagrelīdu, novēroja lielu asiņošanu. Līdz ar to pirms ārstēšanas sākuma jānovērtē anagrelīda vienlaicīgas lietošanas ar acetilsalicilskābi potenciālie riski, īpaši pacientiem ar lielu asiņošanas risku.
- Dažiem pacientiem anagrelīds var radīt gremošanas traucējumus un traucēt perorāli lietojamo hormonālo pretapaugļošanās līdzekļu absorbciju.

Mijiedarbība ar pārtiku

- Pārtika palēnina anagrelīda absorbciju, tomēr būtiski nemaina sistēmisko ietekmi.
- Pārtikas ietekmi uz bioloģisko pieejamību neuzskata par klīniski nozīmīgu anagrelīda lietošanā.

Pediātriskā populācija

Mijiedarbības pētījumi veikti tikai pieaugušajiem.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Sievietes reproduktīvā vecumā

Sievietēm reproduktīvā vecumā ārstēšanās laikā ar anagrelīdu jālieto efektīva kontracepcijas metode.

Grūtniecība

Nav datu par anagrelīda lietošanu grūtniecēm. Pētījumi ar dzīvniekiem pierāda reproduktīvo toksicitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu). Potenciālais risks cilvēkiem nav zināms. Tādēļ Xagrid grūtniecības laikā lietot nav ieteicams.

Ja anagrelīdu lieto grūtniecības laikā vai ja pacientei iestājas grūtniecība zāļu lietošanas laikā, paciente jāinformē par iespējamo risku auglim.

Barošana ar krūti

Nav zināms, vai anagrelīds/metabolīti izdalās cilvēka pienā. Pieejamie dati dzīvniekiem liecina par anagrelīda/metabolītu izdalīšanos pienā. Nevar izslēgt risku jaundzimušajiem/zīdaiņiem. Terapijas laikā ar anagrelīdu barošana ar krūti būtu jāpārtrauc.

Fertilitāte

Nav pieejami dati par anagrelīda ietekmi uz cilvēka fertilitāti. Žurku tēviņiem anagrelīds neietekmēja fertilitāti un reproduktīvo funkciju. Žurku mātītēm, kas saņēma par terapeitisko diapazonu lielākas devas, anagrelīds pārtrauca implantāciju (skatīt 5.3. apakšpunktu).

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Klīniskās izstrādes laikā bieži tika ziņots par reiboni. Pacientiem ieteicams nevadīt transportlīdzekļus un neapkalpot mehānismus, ja ir novērots reibonis anagrelīda lietošanas laikā.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Anagrelīda drošums ir pārbaudīts 4 atklātos klīniskajos pētījumos. Trijos pētījumos 942 pacientiem, kas saņēma anagrelīdu vidēji apmēram 2 mg dienā, tika noteikts zāļu drošums. Šajos pētījumos 22 pacienti lietoja anagrelīdu 4 gadus.

Pēdējā pētījumā 3660 pacientiem, kas saņēma anagrelīdu vidēji apmēram 2 mg dienā, tika noteikts zāļu drošums. Šajā pētījumā 34 pacienti lietoja anagrelīdu 5 gadus.

Visbiežāk minētās ar anagrelīda lietošanu saistītās blakusparādības bija galvassāpes, ko novēroja aptuveni 14%, pārsitienus novēroja apmēram 9%, šķidruma aizturi un sliktu dūšu novēroja aptuveni 6% un caureju – 5%. Šīs zāļu lietošanas blakusparādības ir sagaidāmas sakarā ar anagrelīda farmakoloģiju (PDE III nomākšana). Pakāpeniska devas titrēšana var palīdzēt mazināt šo ietekmi (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

Blakusparādības, kas radās klīniskajos pētījumos, pēcreģistrācijas drošuma pētījumos un spontānos ziņojumos, attēlotas turpmākajā tabulā. Atbilstoši orgānu sistēmu klasifikācijai tās sakārtotas šādās grupās: ļoti bieži ($\geq 1/10$); bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$); retāk ($\geq 1/1\ 000$ līdz $< 1/100$); reti ($\geq 1/10\ 000$ līdz $< 1/1\ 000$); ļoti reti ($< 1/10\ 000$), nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem). Katrā sastopamības biežuma grupā nevēlamās blakusparādības sakārtotas to nopietnības samazinājuma secībā.

MedDRA orgānu sistēmu klasifikācija	Blakusparādību biežums				
	<i>Ļoti bieži</i>	<i>Bieži</i>	<i>Retāk</i>	<i>Reti</i>	<i>Nav zināmi</i>
<i>Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi</i>		Anēmija	Pancitopēnija Trombocitopēnija Asiņošana Ekhimoze		
<i>Vielmaiņas un uztures traucējumi</i>		Šķidruma aizture	Tūska Ķermeņa masas samazināšanās	Ķermeņa masas pieaugums	
<i>Nervu sistēmas traucējumi</i>	Galvassāpes	Reibonis	Depresija Amnēzija Apjukums Bezmiegs Parestēzija Hipertēzija Nervozitāte Mutes sausums	Migrēna Runas traucējumi Miegainība Koordinācijas traucējumi	Cerebrāls infarkts*
<i>Acu bojājumi</i>				Redzes dubultošanās Redzes traucējumi	
<i>Ausu un labirinta bojājumi</i>				Troksnis ausīs	
<i>Sirds funkcijas traucējumi</i>		Tahikardija Pārsitieni	Ventrikulārā tahikardija Sastrēguma sirds mazspēja Priekškambaru fibrilācija Supraventrikulāra tahikardija Aritmija Hipertensija Sinkope	Miokarda infarkts Kardiomiopātija Kardiomegālija Izsvīdums perikardā Stenokardija Posturāla hipotensija Vazodilatācija Princmetāla stenokardija	<i>Torsade de pointes</i>

MedDRA orgānu sistēmu klasifikācija	Blakusparādību biežums				
	<i>Ļoti bieži</i>	<i>Bieži</i>	<i>Retāk</i>	<i>Reti</i>	<i>Nav zināmi</i>
<i>Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības</i>			Plaušu hipertensija Pneimonija Pleirāls izsvīdums Aizdusa Deguna asiņošana	Plaušu infiltrāti	Intersticiāla plaušu slimība, ieskaitot pneimonītu un alerģisku alveolītu
<i>Kuņģa-zarnu trakta traucējumi</i>		Caureja Vemšana Sāpes vēderā Slikta dūša Meteorisms	Kuņģa un zarnu trakta asiņošana Pankreatīts Anoreksija Dispepsija Aizcietējums Kuņģa un zarnu trakta darbības traucējumi	Kolīts Gastrīts Smaganu asiņošana	
<i>Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi</i>			Paaugstināts aknu enzīmu līmenis		Hepatīts
<i>Ādas un zemādas audu bojājumi</i>		Izsitumi	Alopēcija Nieve Ādas krāsas izmaiņas	Ādas sausums	
<i>Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi</i>			Artralģija Mialģija Muguras sāpes		
<i>Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi</i>			Impotence	Nieru mazspēja Niktūrija	Tubulointerstiāls nefrīts
<i>Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā</i>		Nogurums	Sāpes krūtīs Drebuļi Drudzis Savārgums Vājums	Gripai līdzīgs sindroms Sāpes Astēnija	
<i>Izmeklējumi</i>				Paaugstināts kreatinīna līmenis asinīs	

* Smadzeņu infarkts (skatīt 4.4. apakšpunktā sadaļu Trombozes riska)

Pediātriskā populācija

Anagrelīdu vai nu klīniskajos pētījumos, vai arī slimības reģistram paredzētu datu ieguvei ne ilgāk kā 6,5 gadus ir lietojuši 48 pacienti (19 bērni un 29 pusaudži) vecumā no 6 līdz 17 gadiem (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Lielākā daļa novēroto nevēlamo blakusparādību atbilda zāļu aprakstā uzskaitītajām. Tomēr dati par drošumu ir ierobežoti un nedod pamatu pieaugušo un pediātrisko pacientu jēgpilnam salīdzinājumam (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Zinošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par

jebkādām iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot **V pielikumā** minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Pēcreģistrācijas periodā ir saņemti ziņojumi par tīšas anagrelīda pārdozēšanas gadījumiem. Ziņots par tādiem simptomiem kā sinusa tahikardija un vemšana. Simptomi izzuda pēc konservatīvas ārstēšanas.

Anagrelīda lietošana lielākās devās, nekā ieteikts, izraisa asinsspiediena pazemināšanos ar atsevišķiem hipotensijas gadījumiem. Vienreizēja 5 mg anagrelīda deva var izraisīt asinsspiediena pazemināšanos, kas parasti ir saistīta ar reiboni.

Nav noteikts specifisks anagrelīda antidots. Pārdozēšanas gadījumā ir nepieciešama pacienta rūpīga klīniska uzraudzība; tas ietver trombocītu skaita kontroli, lai konstatētu trombocitopēniju. Deva jāsamazina vai zāļu lietošana jāpārtrauc, līdz trombocītu skaits atgriežas normās normas robežās (skatīt 4.4. apakšpunktu).

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: citi pretaudzēju līdzekļi, ATĶ kods: L01XX35.

Darbības mehānisms

Precīzs mehānisms, kā anagrelīds samazina trombocītu skaitu asinīs, nav zināms. Šūnu kultūru pētījumos anagrelīds nomāca megakariocitopoēzei nepieciešamo transkripcijas faktoru, tostarp GATA-1 un FOG-1, ekspresiju, visbeidzot izraisot trombocītu veidošanās samazināšanos.

Cilvēka megakariocitopoēzes *in vitro* pētījumos ir konstatēts, ka anagrelīda inhibējošā iedarbība uz trombocītu veidošanos cilvēkiem tiek sekmēta, kavējot megakariocītu nobriešanu un samazinot to izmēru un ploīditāti. Līdzīgas *in vivo* iedarbības pierādījums tika novērots ārstēto pacientu kaulu smadzeņu biopsijas paraugos.

Anagrelīds ir cikliskās AMF fosfodiesterāzes III inhibitors.

Klīniskā efektivitāte un drošums

Anagrelīda kā trombocītu skaita samazināšanas līdzekļa drošums un efektivitāte tika novērtēta četros atklātos, nekontrolētos klīniskos pētījumos (pētījuma numuri 700-012, 700-014, 700-999 un 13970-301), kuros piedalījās vairāk nekā 4000 mieloproliferatīvo neoplazmu (MPN) pacientu. Idiopātiskās trombocitēmijas pacientiem pilnīga atbildes reakcija tika definēta kā trombocītu skaita samazināšanās līdz $\leq 600 \times 10^9/l$ jeb $\geq 50\%$ samazināšanās no sākotnējā līmeņa un pazemināto rādītāju saglabāšanās vismaz 4 nedēļas. Pētījumos 700-012, 700-014, 700-999 un pētījumā 13970-301 laiks līdz pilnīgai atbildes reakcijai svārstījās no 4 līdz 12 nedēļām. Klīniskais ieguvums trombohemorāģijas gadījumu aspektā netika pārliecinoši demonstrēts.

Iedarbība uz sirds darbības ātrumu un QTc intervālu

Divu anagrelīda devu līmeņu (0,5 mg un 2,5 mg atsevišķas devas) iedarbība uz sirds darbības ātrumu un QTc intervālu tika novērtēta dubultmaskētā randomizētā, ar placebo un aktīvi kontrolētā, krustotā pētījumā veselīgiem vīriešiem un sievietēm.

Pirmajās 12 stundās tika novērots no devas atkarīgs sirds darbības paātrinājums, maksimālais pieaugums apmēram sakrita ar maksimālās koncentrācijas laiku. Maksimālās izmaiņas vidējā sirds darbības ritmā notika 2 stundas pēc zāļu lietošanas un bija +7,8 sitiens minūtē 0,5 mg devas saņēmējiem un +29,1 sitiens minūtē 2,5 mg devas saņēmējiem.

Pārejošs pieaugums vidējā QTc tika novērots abu devu saņēmējiem sirdsdarbības paātrināšanās un vidējā QTcF (*Fridericia* korekcija) maksimālo izmaiņu periodos un bija +5,0 milisekundes pēc 2 stundām 0,5 mg devas saņēmējiem un +10,0 milisekundes pēc 1 stundas 2,5 mg devas saņēmējiem.

Pediātriskā populācija

Atklātā klīniskā pētījumā par 8 bērniem un 10 pusaudžiem (šajā skaitā ir pacienti, kas anagrelīdu nebija lietojuši, un pacienti, kas to saņēmuši ne ilgāk kā 5 gadus pirms pētījuma) pēc 12 nedēļu ārstēšanas mediānais trombocītu skaits tika samazināts līdz kontrolētam līmenim. Vidējā dienas deva pusaudžiem parasti bija lielāka.

Pediātriskā reģistra pētījumā vidējais trombocītu skaits anagrelīda lietošanas laikā tika samazināts kopš diagnozes noteikšanas un 18 mēnešus uzturēts 14 pediātriskiem pacientiem ar ET (4 bērniem, 10 pusaudžiem). Agrākos atklātos pētījumos vidējā trombocītu skaita samazinājums tika novērots 7 bērniem un 9 pusaudžiem, kuru ārstēšana ilga no 3 mēnešiem līdz 6,5 gadiem.

Visos pētījumos vidējā kopējā anagrelīda dienas deva pediātriskajiem pacientiem ar ET bija ļoti atšķirīga, tomēr kopumā dati liecina, ka pusaudžu sākuma devas un uzturošās devas varētu līdzināties pieaugušo devām un ka mazākā sākuma deva 0,5 mg/dienā varētu būt piemērotāka bērniem pēc 6 gadu vecuma (skatīt 4.2., 4.4., 4.8., 5.2. apakšpunktu). Visiem pediātriskajiem pacientiem dienas deva rūpīgi jāitīrē atbilstīgi konkrētam pacientam.

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Uzsūkšanās

Pēc anagrelīda iekšķīgas lietošanas cilvēkam vismaz 70% tiek absorbēti kuņģa un zarnu traktā. Lietojot tukšā dūšā, augstākā koncentrācija plazmā tiek sasniegta apmēram 1 stundu pēc lietošanas. Farmakokinētikas dati veselīgiem cilvēkiem liecināja, ka uzturs samazina anagrelīda C_{max} par 14%, bet palielina AUC par 20%. Uzturs arī samazināja aktīvā metabolīta 3-hidroksianagrelīda C_{max} par 29%, bet AUC neietekmēja.

Biotransformācija

Anagrelīdu galvenokārt metabolizē CYP1A2, veidojot 3-hidroksianagrelīdu, kas tālāk caur CYP1A2 tiek metabolizēts par neaktīvo metabolītu 2-amino-5,6-dihlor-3,4-dihidrohinalolu.

Tika pētīta CYP1A2 inducētāja omeprazola iedarbība uz anagrelīda farmakokinētiku 20 veselīgiem pieaugušajiem pēc vairākkārtēju 40 mg devu saņemšanas reizi dienā. Rezultāti liecināja, ka, omeprazolam klātesot, anagrelīda $AUC_{(0-\infty)}$, $AUC_{(0-t)}$ un C_{max} samazinājās attiecīgi par 27%, 26% un 36% un atbilstošās 3-hidroksi anagrelīda (anagrelīda metabolīta) vērtības samazinājās attiecīgi par 13%, 14% un 18%.

Eliminācija

Anagrelīda izvadīšanas no plazmas pusperiods ir īss, aptuveni 1,3 stundas, un, kā sagaidāms no anagrelīda eliminācijas pusperioda, nav pierādījumu par tā uzkrāšanos plazmā. Mazāk nekā 1% reģenerējas urīnā anagrelīda veidā. Vidējā 2-amino-5,6-dihlor-3,4-dihidrohinalolīna reģenerācija urīnā ir apmēram 18–35% no lietotās devas.

Turklāt šie rezultāti neliecina par anagrelīda klīrensa autoindukciju.

Linearitāte

Devas proporcionalitāte konstatēta devas diapazonā no 0,5 mg līdz 2 mg.

Pediātriskā populācija

Zāles saņēmušo bērnu un pusaudžu (vecumā no 7 līdz 16 gadiem) ar esenciālu trombocitēmiju farmakokinētiskie dati tukšā dūšā norāda, ka bērniem un pusaudžiem anagrelīda devas standartizētā iedarbība, C_{max} un AUC parasti bija augstāka nekā pieaugušajiem. Bija novērota arī lielākas aktīvā metabolīta devas ietekmes standartizēšanās tendence.

Gados vecāki pacienti

Farmakokinētiskie dati, kas iegūti, apsekojot vecākus esenciālas trombocitēmijas pacientus (vecumā no 65 līdz 75 gadiem) tukšā dūšā, un salīdzināti ar pieaugušu pacientu (vecumā no 22 līdz 50 gadiem) tukšā dūšā fiksētajiem datiem, parāda, ka anagrelīda C_{max} un AUC vecākiem pacientiem bija attiecīgi par 36% un 61% lielāks, bet aktīvā metabolīta 3-hidroksianagrelīda C_{max} un AUC vecākiem pacientiem bija attiecīgi par 42% un 37% mazāks. Šīs atšķirības vecākiem cilvēkiem, visticamāk, izraisīja raksturīgais mazākais presistēmiskais anagrelīda metabolisms par 3-hidroksianagrelīdu.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Atkārtotu devu toksicitāte

Pēc anagrelīda atkārtotas iekšķīgas lietošanas suņu tēviņiem un mātītēm, kas saņēma 1 mg/kg/dienā vai lielākas devas, novēroja subendokardiālu asiņošanu un fokālu miokarda nekrozi, tēviņi bija jutīgāki. Deva, kas neradīja novērojamu iedarbību (*no observed effect level* – *NOEL*), suņu tēviņiem (0,3 mg/kg/dienā) atbilst attiecīgi 0,1, 0,1 un 1,6 reizes lielākai par AUC cilvēkiem, ja anagrelīdu lieto 2 mg/dienā, un metabolītiem BCH24426 un RL603.

Toksiska ietekme uz reproduktivitāti

Fertilitāte

Žurku tēviņiem, kas iekšķīgi saņēma anagrelīdu devās līdz 240 mg/kg/dienā (>1000 reizes lielāku par devu 2 mg/dienā atbilstīgi ķermeņa virsmas laukumam), nekonstatēja ietekmi uz fertilitāti un reproduktīvo funkciju. Žurku mātītēm, kas saņēma 30 mg/kg/dienā, novēroja biežāku augļu bojāeju pirms un pēc implantācijas un mazāku dzīvu embriju vidējo skaitu. *NOEL* (10 mg/kg/dienā) šajā gadījumā bija attiecīgi 143, 12 un 11 reizes lielāka par AUC cilvēkiem, kas anagrelīdu lietoja 2 mg/dienā, un metabolītiem BCH24426 un RL603.

Embrija/augļa attīstības pētījumi

Mātītēm toksiskas anagrelīda devas žurkām un trušiem bija saistītas ar lielāku embrija resorbciju un augļa bojāeju.

Prenatālās un postnatālās attīstības pētījumā žurku mātītēm, kas iekšķīgi saņēma anagrelīda devas ≥ 10 mg/kg, paildzinājās grūsnība, kam nebija nelabvēlīga ietekme. Saņemot *NOEL* devu (3 mg/kg/dienā), anagrelīda un metabolītu BCH24426 un RL603 AUC bija 14,2 un 2 reizes lielāks nekā AUC cilvēkiem, kas anagrelīdu lietoja iekšķīgi 2 mg/dienā.

Anagrelīda devas ≥ 60 mg/kg pagarināja atnešanās laiku mātītei un paaugstināja augļu mirstības rādītāju. Saņemot *NOEL* devu (30 mg/kg/dienā), anagrelīda un metabolītu BCH24426 un RL603 AUC bija attiecīgi 425, 31 un 13 reizes lielāks nekā AUC cilvēkiem, kas anagrelīdu lietoja iekšķīgi 2 mg/dienā.

Iespējamā mutagēnēze un kancerogenitāte

Pētījumos par iespējamo anagrelīda genotoksicitāti nekonstatēja nekādu mutagēnisku un klastogēnisku iedarbību.

Divu gadu kancerogenitātes pētījumā ar žurkām, tika novēroti audzēji un ar audzējiem nesaistīta atrade, kas bija saistīta ar vai attiecināma uz pastiprinātu farmakoloģisku iedarbību. To skaitā virsnieru feohromocitomu sastopamība, salīdzinot ar kontroles grupu, palielinājās tēviņiem visās devu grupās (≥ 3 mg/kg/dienā) un mātītēm, kuras saņēma 10 mg/kg/dienā un lielākas devas. Mazāka deva tēviņiem (3 mg/kg/dienā) 37 reizes pārsniedz AUC ietekmi cilvēkam pēc 1 mg devas divreiz dienā. Epiģenētiskas izcelsmes adenokarcinomu gadījumi var būt saistīti ar CYP1 saimes enzīmu indukciju. Tos novēroja mātītēm, kuras saņēma 30 mg/kg/dienā, kas 572 reizes pārsniedz AUC ietekmi cilvēkam pēc 1 mg devas divreiz dienā.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Kapsulas saturs

Povidons (E1201)

Laktoze, bezūdens

Laktozes monohidrāts

Celuloze, mikrokristāliskā (E460)

Krospovidons

Magnija stearāts

Kapsulas apvalks

Želatīns

Titāna dioksīds (E171)

Iespiedkrāsa

Šellaka

Koncentrēts amonija šķīdums

Kālija hidroksīds (E525)

Melnais dzelzs oksīds (E172)

6.2. Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3. Uzglabāšanas laiks

4 gadi.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Šīm zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Augsta blīvuma polietilēna (ABPE) pudelītēs, kurām ir desikants un bērniem neatverama aizdare, ir 100 kapsulas.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

Nav īpašu prasību.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

Takeda Pharmaceuticals International AG Ireland Branch

Block 2 Miesian Plaza

50 – 58 Baggot Street Lower

Dublin 2

D02 HW68

Īrija

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS

EU/1/04/295/001

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2004. gada 1. novembris.

Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2014. gada 18. jūlijs.

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu>.

II PIELIKUMS

- A. RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

A. RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Ražotāja(-u), kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

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

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Zāles ar parakstīšanas ierobežojumiem (skatīt I pielikumu: zāļu apraksts, 4.2. apakšpunkts).

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

Šīs reģistrācijas apliecības īpašniekam ir jāinformē Eiropas Komisija par marketinga plāniem saistībā ar zālēm, kas reģistrētas ar šo lēmumu.

- **Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums**

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsauces datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (*EURD* sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

- **Riska pārvaldības plāns (RPP)**

Nav piemērojams.

III PIELIKUMS

MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARĶĒJUMA TEKSTS

**INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA
(ĀRĒJĀ KĀRBA)**

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Xagrid 0,5 mg cietās kapsulas
anagrelīde

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Viena cietā kapsula satur 0,5 mg anagrelīda (anagrelīda hidrohlorīda veidā).

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur arī laktozi. Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

100 cietās kapsulas

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Iekšķīgai lietošanai.
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Šīm zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/04/295/001

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles.

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Xagrid

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

**INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ TIEŠĀ IEPAKOJUMA
(PUDELĪTES ETIĶETE)**

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Xagrid 0,5 mg cietās kapsulas
anagrelide

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Viena cietā kapsula satur 0,5 mg anagrelīda (anagrelīda hidrohlorīda veidā).

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur arī laktozi. Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

100 cietās kapsulas

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Iekšķīgai lietošanai.
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

Takeda Pharmaceuticals International AG Ireland Branch
Dublin 2
Īrija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/04/295/001

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija pacientam

Xagrid 0,5 mg cietās kapsulas anagrelīde

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam vai farmaceitam.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Xagrid un kādam nolūkam tās lieto
1. Kas Jums jāzina pirms Xagrid lietošanas
2. Kā lietot Xagrid
3. Iespējamās blakusparādības
4. Kā uzglabāt Xagrid
5. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Xagrid un kādam nolūkam tās lieto

Xagrid satur aktīvo vielu anagrelīdu. Xagrid ir zāles, kas ietekmē trombocītu veidošanos. Tās samazina kaulu smadzeņu ražoto trombocītu skaitu un rezultātā samazina trombocītu skaitu asinīs, tuvinot normālam līmenim. Šai nolūkā zāles izmanto esenciālas trombocitēmijas pacientu ārstēšanā.

Esenciāla trombocitēmija ir stāvoklis, kas veidojas, kad kaulu smadzenes saražo pārāk daudz asins šūnu -trombocītu. Liels trombocītu skaits asinīs var radīt nopietnas asinsrites un asins recēšanas problēmas.

2. Kas Jums jāzina pirms Xagrid lietošanas

Nelietojiet Xagrid šādos gadījumos:

- ja Jums ir alerģija pret anagrelīdu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu. Alerģiska reakcija var izpausties kā izsitumi, nieze, sejas vai lūpu uztūkums vai aizdusas;
- ja Jums ir vidēji smagas vai smagas aknu slimības;
- ja Jums ir vidēji smagas vai smagas nieru slimības.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms Xagrid lietošanas konsultējieties ar ārstu:

- ja Jums ir vai jūsuprāt varētu būt problēmas ar sirdi;
- ja Jums ir iedzimts pagarināts QT intervāls (to konstatē EKG, sirds elektrisko impulsu pierakstā) vai kādam Jūsu ģimenē tāds bijis; ja lietojat citas zāles, kas izraisa patoloģiskas izmaiņas EKG; ja Jums ir zems elektrolītu (t. i., kālija, magnija un kalcija) līmenis (skatīt punktu „Citas zāles un Xagrid”);
- ja Jums ir kādas ar aknām vai nierēm saistītas problēmas.

Kombinācijā ar acetilsalicilskābi (vielu, kas ir daudzās zālēs, ko lieto sāpju mazināšanai un temperatūras pazemināšanai, kā arī, lai novērstu asins recekļu veidošanos, un kas ir zināma arī kā aspirīns) ir paaugstināts stipras hemorāģijas (asiņošanas) risks (skatīt punktu „Citas zāles un Xagrid”).

Xagrid lietošanas laikā Jums precīzi jāievēro ārsta nozīmētā deva. Nepārtrauciet zāļu lietošanu, iepriekš nekonsultējoties ar ārstu. Nepārtrauciet šo zāļu lietošanu pēkšņi, nekonsultējoties ar ārstu. Pēkšņa zāļu lietošanas pārtraukšana var radīt palielinātu insulta risku.

Insulta pazīmes un simptomi var būt pēkšņš nejutīgums vai vājums sejā, rokā vai kājā, īpaši vienā ķermeņa pusē, pēkšņš apjukums, runas traucējumi vai nesaprotama runa, pēkšņi redzes traucējumi vienā vai abās acīs, pēkšņas staigāšanas problēmas, reibonis, līdzsvara zudums vai koordinācijas trūkums un pēkšņas stipras galvassāpes bez zināma iemesla. Lūdzu, nekavējoties meklējiet medicīnisko palīdzību.

Bērni un pusaudži

Informācija par Xagrid lietošanu bērniem un pusaudžiem ir ierobežota, tāpēc šīs zāles ir jālieto piesardzīgi.

Citas zāles un Xagrid

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot.

Pastāstiet ārstam, ja Jūs lietojat kādas no šīm zālēm:

- zāles, kas var mainīt sirdsdarbības ritmu, piem., sotalolu, amiodaronu;
- fluvoksamīnu, ko lieto depresijas ārstēšanai;
- dažus antibiotiku veidus, piemēram, enoksacīnu, ko lieto infekciju ārstēšanai;
- teofilīnu, ko lieto smagas astmas un elpošanas problēmu ārstēšanai;
- zāles, ko lieto sirds slimību ārstēšanai, piemēram, milrinonu, enoksimonu, amrinonu, olprinonu un cilostazolu;
- acetilsalicilskābi (vielu, kas ir daudzās zālēs, ko lieto sāpju mazināšanai un temperatūras pazemināšanai, kā arī, lai novērstu asins recekļu veidošanos, un kas ir zināma arī kā aspirīns);
- citas zāles, ko lieto tādu slimību ārstēšanai, kas ietekmē trombocītus asinīs, piem., klopidogrelu;
- omeprazolu, ko lieto kuņģī radītās skābes daudzuma samazināšanai;
- perorāli kontracepcijas līdzekļi: ja šo zāļu lietošanas laikā jums attīstās spēcīga caureja, tā var pavājināt perorālās kontracepcijas iedarbību, tāpēc kontracepcijai ieteicams lietot papildu metodi (piem., prezervatīvu). Skatīt norādījumus Jūsu kontracepcijas tablešu lietošanas instrukcijā.

Xagrid vai šīs zāles var nedarboties pareizi, ja tiek lietotas kopā.

Ja Jūs neesat pārliccināts(a), konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Grūtniecība un barošana ar krūti

Pastāstiet ārstam, ja Jūs esat grūtniece vai plānojat grūtniecību. Grūtnieces nedrīkst lietot Xagrid. Sievietēm reproduktīvajā vecumā jāizmanto efektīvi pretapaugļošanās līdzekļi Xagrid lietošanas laikā. Konsultējieties ar ārstu, ja Jums ir nepieciešams padoms attiecībā uz kontracepciju.

Pastāstiet ārstam, ja barojat bērnu ar krūti vai plānojat barot ar krūti savu bērnu. Xagrid nedrīkst lietot barošanas ar krūti periodā. Jums jāpārtrauc barošana ar krūti, ja lietojat Xagrid.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Atsevišķi pacienti ir ziņojuši par miegainību Xagrid lietošanas laikā. Nevadiet transportlīdzekļus un neapkalpojiet mehānismus, ja jūtat reiboni.

Xagrid satur laktozi

Laktoze ir šo zāļu sastāvdaļa. Ja ārsts ir teicis, ka Jums ir kāda cukura nepanesība, pirms lietojat šīs zāles, konsultējieties ar ārstu.

3. Kā lietot Xagrid

Vienmēr lietojiet Xagrid tieši tā, kā ārsts Jums teicis. Neskaidrību gadījumā vaicājiet ārstam vai farmaceitam.

Xagrid daudzums, ko cilvēki lieto, var būt atšķirīgs un ir atkarīgs no pacienta stāvokļa. Ārsts Jums noteiks vislabāko devu.

Parasti Xagrid sākotnējā deva ir 1 mg. Šāda deva vismaz vienu nedēļu lietojama pa vienai 0,5 mg kapsulai divreiz dienā. Pēc tam ārsts var palielināt vai samazināt lietojamo kapsulu skaitu, lai atrastu Jums vislabāk piemēroto un visefektīvāko terapijas devu.

Kapsulas jānorij veselas, uzdzertot glāzi ūdens. Kapsulu saturu nedrīkst ne smalcināt, ne šķīdināt šķīdumā. Kapsulas varat lietot ēšanas laikā vai pēc tam, vai arī tukšā dūšā. Vislabāk lietot kapsulas vienā un tajā pašā laikā katru dienu.

Nelietojiet vairāk vai mazāk kapsulu, nekā ir ieteicis ārsts. **Nepārtrauciet** zāļu lietošanu, iepriekš nekonsultējoties ar ārstu. Nepārtrauciet šo zāļu lietošanu pēkšņi pēc saviem ieskatiem.

Ārsts lūgs Jūs regulāri veikt asins analīzes, lai pārbaudītu, vai zāles ir efektīvas un vai Jūsu aknas un nieres funkcionē labi.

Ja esat lietojis Xagrid vairāk nekā noteikts

Ja esat lietojis Xagrid vairāk nekā noteikts vai kāds cits ir lietojis Jūsu zāles, nekavējoties to pastāstiet ārstam vai farmaceitam. Parādiet viņiem Xagrid iepakojumu.

Ja esat aizmirsis lietot Xagrid

Lietojiet kapsulas, līdzko atceraties. Iedzeriet nākamo devu parastajā lietošanas laikā. Nelietojiet dubultu devu, lai aizvietotu aizmirsto devu.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, Xagrid var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas. Ja uztraucaties par to, konsultējieties ar ārstu.

Nopietnas blakusparādības

Retāk: sirds mazspēja (pazīmes ir aizdusa, sāpes krūtīs, kāju pietūkums šķidrums uzkrāšanās dēļ), nopietnas sirdsdarbības ātruma vai ritma problēmas (ventrikulāra tahikardija, supraventrikulāra tahikardija un priekškambaru fibrilācija), aizkuņģa dziedzera iekaisums, kas izraisa spēcīgas sāpes vēderā un mugurā (pankreatīts), vemšana ar asinīm vai fekālijas ar asinīm vai melnā krāsā, nopietna asins šūnu skaita mazināšanās, kas var izraisīt vājumu, zilumus, asiņošanu un infekcijas (pancitopēnija), plaušu hipertensija (pazīmes ir aizdusa, kāju vai potīšu tūska, lūpas un āda var iegūt zilganu nokrāsu).

Reti: nieru mazspēja (kad Jums izdalās maz urīna vai tas neizdalās vispār), sirdslēkme.

Ja pamanāt kādu no minētajām blakusparādībām, nekavējoties sazinieties ar ārstu.

Ļoti bieži sastopamas blakusparādības: var skart vairāk nekā 1 cilvēku no 10
galvassāpes.

Bieži sastopamas blakusparādības: var skart ne vairāk kā 1 cilvēku no 10
reibonis, nogurums, strauja sirdsdarbība, neregulāri vai spēcīgi sirdspuksti (pārsitieni), slikta dūša, caureja, sāpes vēderā un palielināts gāzu daudzums, nelabums (vemšana), eritrocītu skaita samazināšanās (anēmija), šķidruma aizture vai izsitumi.

Retāk sastopamas blakusparādības: var skart ne vairāk kā 1 cilvēku no 100
vājuma sajūta vai neveselības sajūta, augsts asinsspiediens, neregulāra sirdsdarbība, ģīboņi, drebuļi vai drudzis, gremošanas traucējumi, ēstgribas zudums, vēdera aizcietējums, zilumi, asiņošana, vietēja tūska (edēma), ķermeņa masas zudums, muskuļu sāpes, sāpes locītavās, muguras sāpes, pavājināta jušana vai nejutīgums, vai tādas sajūtas kā notirpums, īpaši ādas, un normai neatbilstošas sajūtas, kā tirpšana un durstīšana, bezmiegs, depresija, apjukums, nervozitāte, mutes sausums, atmiņas zudums, elpas trūkums, deguna asiņošana, smaga plaušu infekcija ar drudzi, aizdusu, klepu un krēpām; matu izkrišana, ādas nieze vai krāsas izmaiņas, impotence, sāpes krūtīs, trombocītu skaita mazināšanās, kas palielina asiņošanas vai zilumu risku (trombocitopēnija), šķidruma uzkrāšanās ap plaušām un aknu enzīmu līmeņa paaugstināšanās. Ārsts var veikt asins analīzi, kas var uzrādīt paaugstinātu aknu enzīmu līmeni. Ja kāda no minētajām blakusparādībām rada problēmas, konsultējieties ar ārstu.

Reti sastopamas blakusparādības: var skart ne vairāk kā 1 cilvēku no 1000
smaganu asiņošana, ķermeņa masas pieaugums, stipras sāpes krūtīs (*angina pectoris*), sirds muskuļa slimība (pazīmes ir vājums, sāpes krūtīs un pārsitieni), palielināta sirds, šķidruma uzkrāšanās ap sirdi, sāpīgas sirds asinsvadu spazmas (miera stāvoklī, parasti naktī vai agrā rītā) (Princmetāla stenokardija), koordinācijas traucējumi, apgrūtināta runāšana, ādas sausums, migrēna, redzes traucējumi vai redzes dubultošanās, dzīkstēšana ausīs, reibonis, pārvietojoties vertikālā virzienā (it īpaši pieceļoties no sēdus vai guļus stāvokļa), biežāka nepieciešamība urinēt nakts laikā, sāpes, gripai līdzīgi simptomi, miegainība, asinsvadu paplašināšanās, resnās zarnas iekaisums (pazīmes ir caureja, parasti ar asinīm un gļotām, sāpes vēderā, drudzis), kuņģa iekaisums (pazīmes ir sāpes, slikta dūša, vemšana), normai neatbilstoša blīvuma zona plaušās, paaugstināts kreatinīna līmenis asins analīzēs, kas var liecināt par nieru slimībām.

Šīs blakusparādības ir minētas ziņojumos, taču to sastopamības biežums nav zināms:

- potenciāli dzīvību apdraudoša, neregulāra sirdsdarbība (*torsade de pointes*);
- aknu iekaisums, kā simptomi ir slikta dūša, vemšana, nieze, ādas un acu dzelte, fekāliju un urīna krāsas maiņa (hepatīts);
- plaušu iekaisums (kā pazīmes ir drudzis, klepus, apgrūtināta elpošana un sēkšana; plaušu iekaisums izraisa plaušu sarētošanos) (alerģisks alveolīts, tostarp intersticiāla plaušu slimība, pneimonīts);
- nieru iekaisums (tubulointerstiāls nefrīts);
- insults (skatīt 2. sadaļu).

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Xagrid

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes un pudelītes etiķetes pēc „Derīgs līdz”. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Šīm zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

Ja Jūsu ārsts nozīmē pārtraukt zāļu lietošanu, neuzglabājiet pārpalikušās kapsulas, ja vien ārsts to nav norādījis. Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiet farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Xagrid satur

Aktīvā viela ir anagrelīds. Katra kapsula satur 0,5 mg anagrelīda (anagrelīda hidrohlorīda veidā).

Citas sastāvdaļas ir:

Kapsulas saturs: povidons (E1201); krospovidons, laktoze, bezūdens; laktoze, monohidrāts; celuloze, mikrokristāliskā, (E460) un magnija stearāts.

Kapsulas apvalks: želatīns un titāna dioksīds (E171).

Iespiedkrāsa: šellaka; koncentrēts amonija šķīdums; kālija hidroksīds (E525); melnais dzelzs oksīds (E172).

Xagrid ārējais izskats un iepakojums

Xagrid ir necaurspīdīgas, baltas cietās kapsulas. Tās ir marķētas ar ‘S 063’.

Kapsulas ir ievietotas pudelītēs, katrā pudelītē ir 100 cietās kapsulas. Pudelītē ir arī neliels noslēgts iepakojums. Tajā ir mitruma uzsūcējs, lai kapsulas uzturētu sausas. Noslēgtais iepakojums jāatstāj pudelītē. Mitruma uzsūcēju nedrīkst izņemt vai ēst.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks un ražotājs

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

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

A.POTAMITIS MEDICARE LTD

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Takeda Pharma AB

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

Tel: 020 795 079
medinfoEMEA@takeda.com

Latvija

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta.

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē <http://www.ema.europa.eu>. Tur ir arī saites uz citām tīmekļa vietnēm par retām slimībām un to ārstēšanu.