

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Xagrid 0,5 mg harde kapsler

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver hard kapsel inneholder 0,5 mg anagrelid (som anagrelidhydroklorid).

Hjelpestoff(er) med kjent effekt

Hver harde kapsel inneholder laktosemonohydrat (53,7 mg) og vannfri laktose (65,8 mg).

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Hard kapsel.

En ugjennomsiktig, hvit, hard kapsel påtrykket S 063.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Xagrid er indisert til reduksjon av forhøyede blodplattetall hos risikopasienter med essensiell trombocytomi (ET) som er intolerante overfor nåværende behandling, eller som ikke har oppnådd reduksjon i blodplattetall til et akseptabelt nivå i løpet av nåværende behandling.

En risikopasient

En risikopasient med essensiell trombocytomi oppfyller ett eller flere av følgende kriterier:

- > 60 år gammel eller
- blodplattetall på > 1000 x 10⁹/l eller
- tidligere trombohemoragiske hendelser.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Behandling med Xagrid skal startes opp av en kliniker med erfaring i behandling av essensiell trombocytomi.

Dosering

Den anbefalte startdosen av anagrelid er 1 mg/dag, fordelt på to doser (0,5 mg/dose).

Startdosen skal opprettholdes i minst én uke. Etter én uke kan dosen titreres, på individuelt grunnlag, for å oppnå laveste effektive dose som er nødvendig for å redusere og/eller opprettholde et blodplatenivå under 600 x 10⁹/l og ideelt på nivåer mellom 150 x 10⁹/l og 400 x 10⁹/l. Doseøkningen må ikke overgå mer enn 0,5 mg/dag i en enkelt uke, og anbefalt maksimal enkeltdose må ikke overgå 2,5 mg (se pkt. 4.9). Doser på 10 mg/dag har vært brukt i klinisk utvikling.

Virkingen av anagrelidbehandlingen skal måles regelmessig (se pkt 4.4). Hvis startdosen er > 1 mg/dag må blodplattetelling utføres annenhver dag i den første behandlingsuken, og deretter minst én gang i uken til man når en stabil vedlikeholdsdose. Et fall i blodplatenivået ses typisk innen 14 til 21 dager etter at behandlingen innledes, og hos de fleste pasienter ses og vedlikeholdes en tilstrekkelig terapeutisk respons ved en dose på 1 til 3 mg/dag (for ytterligere opplysninger om kliniske effekter, se pkt 5.1).

Eldre

De observerte farmakokinetiske forskjellene mellom eldre og unge pasienter med essensiell trombocytemi (se pkt. 5.2), nødvendiggjør ikke bruk av en annen startbehandling eller et annet dosetitreringstrinn for å oppnå en optimal anagrelidbehandling for hver enkelt pasient.

I den kliniske utviklingen var imidlertid ca. 50 % av pasientene som ble behandlet med anagrelid over 60 år gamle, og det var ikke nødvendig med noen aldersspesifikk doseendring hos disse pasientene. Som forventet hadde imidlertid pasientene i denne aldersgruppen dobbel så stor forekomst av alvorlige bivirkninger (hovedsakelig kardiale).

Nedsatt nyrefunksjon

Det foreligger begrensede farmakokinetiske data for denne pasientgruppen. Potensielle risikoer og fordeler med anagrelidbehandling av en pasient med nedsatt nyrefunksjon må vurderes før behandlingen startes (se pkt. 4.3).

Nedsatt leverfunksjon

Det foreligger begrensede farmakokinetiske data for denne pasientgruppen. Hepatisk metabolisme representerer imidlertid hovedveien for clearance av anagrelid, og leverfunksjon kan derfor forventes ha innflytelse på denne prosessen. Det anbefales derfor at pasienter med moderat eller alvorlig nedsatt leverfunksjon ikke behandles med anagrelid. Potensiell risiko og fordeler med anagrelidbehandling hos pasienter med lett nedsatt leverfunksjon må vurderes før behandlingen startes (se pkt. 4.3 og 4.4).

Pediatrik populasjon

Sikkerhet og effekt av anagrelid hos barn har ikke blitt fastslått. Det er svært begrenset erfaring hos barn og ungdom, og anagrelid bør derfor brukes med forsiktighet i denne pasientgruppen. I fravær av spesifikke pediatrike retningslinjer, anses WHO's diagnostiske kriterier for diagnostisering av essensiell trombocytemi hos voksne å være av relevans for den pediatrike populasjonen. Diagnostiske retningslinjer for essensiell trombocytemi skal følges nøye og diagnosen revurderes regelmessig i tilfeller med usikkerhet, og det skal tilstrebes å skille essensiell trombocytemi fra arvelig eller sekundær trombocytose, noe som kan omfatte genetisk analyse og beinmargsbiopsi.

Cytoreduktiv terapi vurderes vanligvis hos pediatrike høyrisikopasienter.

Anagrelidbehandling skal kun innledes når pasienten har tegn på sykdomsprogresjon eller har trombose. Dersom behandling innledes, skal nytte og risiko ved behandling med anagrelid overvåkes og behov for fortsatt behandling vurderes regelmessig.

Mål for blodplatenivå settes på individuell basis for hver pasient av behandlende lege.

Seponering av behandlingen bør vurderes hos pediatrike pasienter som ikke har tilfredsstillende behandlingsrespons etter ca. 3 måneder (se pkt 4.4).

For tiden tilgjengelige data er beskrevet i pkt. 4.4, 4.8, 5.1 og 5.2, men ingen doseringsanbefalinger kan gis.

Administrasjonsmåte

Til oral bruk. Kapslene skal svelges hele. Ikke knus eller fortynn innholdet med væske.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor anagrelid eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

Pasienter med moderat eller alvorlig nedsatt leverfunksjon.

Pasienter med moderat eller alvorlig nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance < 50 ml/min).

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Nedsatt leverfunksjon

Potensiell risiko og fordeler med anagrelidbehandling av en pasient med lett nedsatt leverfunksjon må vurderes før behandlingen påbegynnes. Anagrelid anbefales ikke til pasienter med forhøyede transaminaser (> 5 ganger øvre normalgrense) (se pkt. 4.2 og 4.3).

Nedsatt nyrefunksjon

Potensiell risiko og fordeler med anagrelidbehandling av en pasient med nedsatt nyrefunksjon må vurderes før behandlingen påbegynnes (se pkt. 4.2 og 4.3).

Risiko for trombose

Brå seponering av behandlingen bør unngås på grunn av risikoen for plutselig økning i antall blodplater, som kan føre til potensielt fatale trombotiske komplikasjoner, som hjerneinfarkt. Pasienter bør informeres om hvordan de gjenkjenner tidlige tegn og symptomer som tyder på trombotiske komplikasjoner, slik som hjerneinfarkt, og hvis symptomer oppstår, bør de søke medisinsk hjelp.

Behandlingsavbrudd I tilfelle behandlingen seponeres eller avbrytes, kan blodplattetallet gå tilbake til varierende nivåer, men blodplattetallet øker innen 4 dager etter seponering av behandling med anagrelid, og går tilbake til nivåene før behandling innen 10 til 14 dager, muligens til over baselineverdiene. Blodplater bør derfor overvåkes hyppig (se pkt. 4.2).

Oppfølging

Behandlingen krever nøye oppfølging av pasienten, og skal omfatte full blodstatus (hemoglobin og hvite blodlegemer og blodplatenivå), leverfunksjons- (ALAT og ASAT) og nyrefunksjons- (serumkreatinin og urea) tester samt overvåking av elektrolytter (kalium, magnesium og kalsium).

Kardiovaskulært

Alvorlige kardiovaskulære bivirkninger, inkludert tilfeller av torsade de pointes, ventrikel takykardi, kardiomyopati, kardiomegali og kongestiv hjertesvikt er rapportert (se pkt. 4.8).

Det skal utvises forsiktighet ved bruk av anagrelid hos pasienter med kjente risikofaktorer for forlengelse av QT-tiden, som medfødt lang QT-tid syndrom, kjent anamnese med ervervet QTc-forlengelse, legemidler som kan forlenge QTc-tiden og hypokalemi.

Det skal også utvises forsiktighet hos populasjoner som kan ha høyere maksimal plasmakonsentrasjon (C_{max}) av anagrelid eller den aktive metabolitten, 3-hydroksyanagrelid, f.eks. ved nedsatt leverfunksjon eller bruk sammen med CYP1A2-hemmere (se pkt. 4.5).

Det anbefales tett oppfølging med hensyn til påvirkning av QTc-tiden.

Det anbefales en kardiovaskulær undersøkelse før behandlingsstart, inkludert EKG og ekkokardiografi, hos alle pasienter før oppstart av behandling med anagrelid. Alle pasienter må under behandlingen overvåkes regelmessig (f.eks. EKG eller ekkokardiografi) for tegn på kardiovaskulære effekter som kan kreve videre kardiovaskulære undersøkelser og utredninger. Hypokalemi eller hypomagnesemi må korrigeres før anagrelid gis og skal overvåkes regelmessig under behandling.

Anagrelid er en syklisk AMP fosfodiesterase III-hemmer, og pga. den positive inotrope og kronotrope effekten må anagrelid brukes med forsiktighet hos pasienter i alle aldre med kjent eller mistenkt hjertesykdom. I tillegg har alvorlige kardiovaskulære bivirkninger også forekommet hos pasienter uten mistenkt hjertesykdom, med normale funn ved kardiovaskulære undersøkelser før behandling.

Anagrelid skal kun brukes dersom mulige fordeler ved behandling overgår mulige risikoer.

Pulmonal hypertensjon

Tilfeller av pulmonal hypertensjon er rapportert hos pasienter behandlet med anagrelid. Pasienter bør evalueres for tegn og symptomer på underliggende kardiopulmonal sykdom før oppstart av og under behandling med anagrelid.

Pediatrik populasjon

Det er svært begrenset mengde data på bruk av anagrelid i den pediatrike populasjonen, og anagrelid må brukes med forsiktighet til denne pasientgruppen (se pkt. 4.2, 4.8, 5.1 og 5.2).

Som hos den voksne populasjonen skal det tas full blodstatus og vurdering av hjerte-, lever- og nyrefunksjon før behandling og regelmessig under behandling. Det kan oppstå sykdomsprogresjon til myelofibrose eller AML. Selv om forekomsten av slik progresjon ikke er kjent, har barn et lengre sykdomsforløp og kan derfor ha økt risiko for malign transformasjon, sammenlignet med voksne. Barn bør overvåkes regelmessig for sykdomsprogresjon i henhold til standard klinisk praksis, som klinisk undersøkelse, vurdering av relevante sykdomsmarkører og beinmargsbiopsi.

Unormale funn skal utredes umiddelbart og relevante tiltak iverksettes, noe som også kan omfatte dosereduksjon, pause eller seponering.

Klinisk relevante interaksjoner

Anagrelid er en sykklisk AMP fosfodiesterase III (PDE III)-hemmer. Samtidig bruk av anagrelid med andre PDE III-hemmere, f.eks. milrinon, amrinon, enoksimon, olprinon og cilostazol anbefales ikke.

Samtidig bruk av anagrelid og acetylsalisylsyre har vært forbundet med store blødningsepisoder (se pkt. 4.5).

Hjelpestoffer

Xagrid inneholder laktose. Pasienter med sjeldne arvelige problemer med galaktoseintoleranse, en spesiell form for hereditær laktasemangel (Lapp lactase deficiency) eller glukose-galaktose malabsorpsjon bør ikke ta dette legemidlet.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Kun begrensede farmakokinetiske og/eller farmakodynamiske studier er utført for å undersøke mulige interaksjoner mellom anagrelid og andre legemidler.

Virknninger av andre virkestoffer på anagrelid

- Interaksjonsstudier *in vivo* hos mennesker har vist at digoksin og warfarin ikke påvirker de farmakokinetiske egenskapene til anagrelid.

CYP1A2-hemmere

- Anagrelid metaboliseres i hovedsak av CYP1A2. Det er kjent at CYP1A2 hemmes av flere legemidler, inkludert fluvoksamin og enoksacin, og slike legemidler kan teoretisk ha en negativ innflytelse på clearance av anagrelid.

CYP1A2-induktorer

- CYP1A2-induktorer (som omeprazol) kan redusere eksponeringen av anagrelid (se pkt. 5.2). Konsekvensene for sikkerhets- og effektprofilen til anagrelid har ikke blitt fastslått. Det anbefales derfor klinisk og biologisk overvåkning av pasienter som samtidig tar CYP1A2-induktorer. Ved behov kan dosen av anagrelid justeres.

Virknninger av anagrelid på andre virkestoffer

- Anagrelid viser noe begrenset hemmende aktivitet mot CYP1A2 og kan teoretisk gi mulighet for interaksjon med andre legemidler som administreres samtidig, og som deler denne clearance-mekanismen, f.eks. teofyllin.
- Anagrelid er en PDE III-hemmer. Virkningen av legemidler med lignende egenskaper, f.eks. inotropene milrinon, enoksimon, amrinon, olprinon og cilostazol kan forsterkes av anagrelid.
- Interaksjonsstudier *in vivo* hos mennesker har vist at anagrelid ikke påvirker de farmakokinetiske egenskapene til digoksin eller warfarin.

- Ved anbefalte doser til bruk i behandlingen av essensiell trombocytomi, kan anagrelid potensere effekten av andre legemidler som hemmer eller modifierer blodplatefunksjonen f.eks. acetylsalisylsyre.
- En klinisk interaksjonsstudie hos friske pasienter viste at samtidig administrasjon av gjentatt dose anagrelid 1 mg en gang om dagen og acetylsalisylsyre 75 mg en gang om dagen kan øke effekten av hvert virkestoff på anti-trombocyttaggregasjon sammenlignet med administrasjon av acetylsalisylsyre alene. Hos noen pasienter med essensiell trombocytomi som ble behandlet samtidig med acetylsalisylsyre og anagrelid, forekom større hemoragi. Derfor bør potensiell risiko ved samtidig bruk av anagrelid og acetylsalisylsyre, spesielt til pasienter med høy risikoprofil for hemoragi, vurderes før behandlingen starter.
- Anagrelid kan forårsake intestinale forstyrrelser hos enkelte pasienter, og forstyrre absorpsjon av orale prevensjonsmidler.

Interaksjoner med mat

- Mat forsinket absorpsjonen av anagrelid, men endrer ikke systemisk eksponering i betydelig grad.
- Effekten av mat på biotilgjengelighet betraktes ikke som klinisk relevant for bruken av anagrelid.

Pediatrik populasjon

Interaksjonsstudier har kun blitt utført hos voksne.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Kvinner i fertil alder

Kvinner i fertil alder skal benytte tilstrekkelige prevensjonsmetoder mens de blir behandlet med anagrelid.

Graviditet

Det foreligger ikke tilstrekkelige data på bruk av anagrelid hos gravide kvinner. Studier på dyr har vist reproduksjonstoksisitet (se pkt 5.3). Den potensielle risikoen for mennesker er ukjent. Xagrid er derfor ikke anbefalt under graviditet.

Hvis anagrelid brukes under graviditet, eller dersom pasienten blir gravid mens hun tar legemidlet, må hun informeres om potensielle farer for fosteret.

Amming

Det er ukjent om anagrelid/metabolitter blir skilt ut i morsmelk hos mennesker. Tilgjengelige data fra dyr har vist utskillelse av anagrelid/metabolitter i melk. En risiko for nyfødte/spedbarn som ammes kan ikke utelukkes. Amming skal opphøre ved behandling med anagrelid.

Fertilitet

Det foreligger ingen data på anagrelids effekt på fertilitet hos mennesker. Hos hannrotter hadde anagrelid ingen effekt på fertilitet eller reproduksjonsevne. Hos hunnrotter medførte anagrelid, i doser høyere enn terapeutisk område, avbrutt implantasjon (se pkt. 5.3).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

I klinisk utvikling ble svimmelhet rapportert som vanlig. Dersom pasienter opplever svimmelhet frarådes de å kjøre bil eller bruke maskiner mens de tar anagrelid.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

Sikkerheten til anagrelid har vært undersøkt i 4 åpne kliniske studier. I 3 av studiene ble 942 pasienter, som fikk anagrelid i en gjennomsnittsdose på ca. 2 mg/dag, vurdert med hensyn på sikkerhet. I disse studiene fikk 22 pasienter anagrelid i inntil 4 år.

I en senere studie ble 3660 pasienter som fikk anagrelid i en gjennomsnittsdose på ca. 2 mg/dag vurdert med hensyn på sikkerhet. I denne studien fikk 34 pasienter anagrelid i inntil 5 år.

De vanligst rapporterte bivirkningene forbundet med anagrelid var hodepine som forekom hos ca. 14 %, hjertebank som forekom hos ca 9 %, væskeretensjon og kvalme som begge forekom hos ca. 6 %, og diaré som forekom hos 5 %. Disse legemiddelbivirkningene er forventet, basert på farmakologien til anagrelid (hemming av PDE III). Gradvis dosetitrering kan bidra til å redusere disse bivirkningene (se pkt. 4.2).

Liste over bivirkninger i tabellformat

Bivirkninger fra kliniske studier, sikkerhetsstudier etter markedsføring og spontanrapportering er presentert i tabellen nedenfor. De er listet opp innenfor organklasser under følgende overskrifter: Svært vanlige ($\geq 1/10$), Vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), Mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), Sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$), Svært sjeldne ($< 1/10\ 000$), Ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data). Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkninger presentert etter synkende alvorlighetsgrad.

MedDRA-organklasser	Bivirkningsfrekvens				
	<i>Svært vanlige</i>	<i>Vanlige</i>	<i>Mindre vanlige</i>	<i>Sjeldne</i>	<i>Ikke kjent</i>
<i>Sykdommer i blod og lymfatiske organer</i>		Anemi	Pancytopeni Trombocytopeni Hemoragi Ekkymose		
<i>Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer</i>		Væskeretensjon	Ødem Vekttap	Vektøkning	
<i>Nevrologiske sykdommer</i>	Hodepine	Svimmelhet	Depresjon Amnesi Forvirring Insomnia Parestesi Hypoestesi Nervøsitet Tørr munn	Migrene Dysartri Somnolens Unormal koordinasjon	Hjerneslag*
<i>Øyesykdommer</i>				Diplopi Unormalt syn	
<i>Sykdommer i øre og labyrint</i>				Tinnitus	
<i>Hjertesykdommer</i>		Takykardi Hjertebank	Ventrikulær takykardi Kongestiv hjertesvikt Atrieflimmer Supraventrikulær takykardi Arytmi Hypertensjon Synkope	Myokardinfarkt Kardiomyopati Kardiomegali Perikardial effusjon Angina pectoris Postural hypotensjon Vasodilatasjon Prinzmetal-angina	Torsade de pointes

MedDRA- organklassesystem	Bivirkningsfrekvens				
	<i>Svært vanlige</i>	<i>Vanlige</i>	<i>Mindre vanlige</i>	<i>Sjeldne</i>	<i>Ikke kjent</i>
<i>Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum</i>			Pulmonal hypertensjon Pneumoni Pleuraeffusjon Dyspné Epistakse	Pulmonale infiltrater	Interstitiell lunge- sykdom, inkludert pneumonitt og allergisk alveolitt
<i>Gastrointestinale sykdommer</i>		Diaré Oppkast Abdominale smerter Kvalme Flatulens	Gastrointestinal hemoragi Pankreatitt Anoreksi Dyspepsi Forstoppelse Gastrointestinal sykdom	Kolitt Gastritt Gingival blødning	
<i>Sykdommer i lever og galleveier</i>			Forhøyde leverenzymmer		Hepatitt
<i>Hud- og underhudssykdommer</i>		Utslett	Alopesi Pruritus Misfarging av huden	Tørr hud	
<i>Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett</i>			Artralgi Myalgi Ryggsmerter		
<i>Sykdommer i nyre og urinveier</i>			Impotens	Nyresvikt Nokturi	Tubulo- interstitiell nefritt
<i>Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet</i>		Fatigue	Brystsmerte Feber Kuldegysninger Utilpasshet Svakhet	Influensalignen de syndrom Smerter Asteni	
<i>Undersøkelser</i>				Økt blodkreatinin	

*Hjerneslag (se punkt 4.4 [Risiko for trombose](#))

Pediatrik populasjon

48 pasienter i alderen 6 til og med 17 år (19 barn og 29 ungdommer) har fått anagrelid i inntil 6,5 år i kliniske studier eller som del av en sykdomsobservasjonsstudie (se pkt. 5.1).

De fleste observerte bivirkninger var blant de som er listet opp i preparatomtalen. Sikkerhetsdata er imidlertid begrensede og tillater ikke en relevant sammenligning mellom voksne og pediatriske pasienter (se pkt. 4.4).

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via [det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V](#).

4.9 Overdosering

Etter markedsføring er det rapportert tilfeller av tilsiktet overdosering med anagrelid. Rapporterte symptomer omfatter sinustakykardi og oppkast. Symptomene forsvant med konservativ behandling.

Ved inntak av høyere doser enn anbefalt har anagrelid vist seg å senke blodtrykket og har i enkelte tilfeller gitt hypotensjon. En enkelt 5 mg dose med anagrelid kan føre til et fall i blodtrykket, vanligvis fulgt av svimmelhet.

Det er ikke identifisert noen spesifikk motgift til anagrelid. I tilfelle overdosering kreves nøye klinisk overvåkning av pasienten. Dette omfatter overvåkning av blodplatenivået for trombocytopeni. Dosen må reduseres eller seponeres etter behov, til blodplatenivået går tilbake til normalt nivå (se pkt 4.4).

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Andre antineoplastiske midler, ATC-kode: L01X X35

Virkningsmekanisme

Den eksakte mekanismen for anagrelids blodplatereduserende virkning er ukjent. I cellekulturstudier hemmet anagrelid ekspresjonen av transkripsjonsfaktorer, inkludert GATA-1 og FOG-1, som er nødvendige for megakaryocytopoese, som igjen medfører redusert blodplateproduksjon.

In vitro studier av human megakaryocytopoiese fastslo at anagrelids hemmende virkning på blodplatedannelse hos mennesker skjer via retardasjon av modning av megakaryocytter, og reduserer størrelsen og ploidy til disse. Tegn på lignende virkning *in vivo* ble observert i beinmargsbiopsier fra behandlede pasienter.

Anagrelid er en syklisk AMP fosfodiesterase III-hemmer.

Klinisk effekt og sikkerhet

Sikkerhet og effekt av anagrelid som blodplatereduserende middel har vært evaluert i fire åpne, ikke-kontrollerte kliniske undersøkelser (studienumre 700-012, 700-014, 700-999 og 13970-301) som inkluderte over 4000 pasienter med myeloproliferative neoplasmer (MPN). Hos pasienter med essensiell trombocytemi ble fullstendig respons definert som reduksjon av blodplattetall til $\leq 600 \times 10^9/l$ eller en $\geq 50\%$ reduksjon fra baseline og vedlikehold av reduksjonen i minst 4 uker. I studiene 700-012, 700-014, 700-999 og studie 13970-301 varierte tiden til fullstendig respons fra 4 til 12 uker. Klinisk nytte med henblikk på forekomst av trombohemoragiske hendelser er ikke overbevisende demonstrert.

Påvirkning av puls og QTc-tid

Påvirkningen av to dosenivåer av anagrelid (0,5 mg og 2,5 mg enkeltdoser) på puls og QTc-tid ble evaluert i en dobbeltblindet, randomisert, krysset studie med placebo og aktiv kontroll hos friske voksne menn og kvinner.

En doserelatert pulsøkning ble observert de første 12 timene, med maksimal økning rundt tiden for maksimal konsentrasjon. Maksimal endring i gjennomsnittspuls oppsto 2 timer etter administrering og var +7,8 slag i minuttet for 0,5 mg og +29,1 slag i minuttet for 2,5 mg.

En forbigående økning i gjennomsnittlig QTc-tid ble observert for begge doser i perioder med økende puls, og maksimal endring i gjennomsnittlig QTcF-tid (Fridericia-korreksjon) var +5,0 msek etter 2 timer for 0,5 mg og +10,0 msek etter 1 timer for 2,5 mg.

Pediatrik populasjon

I en åpen klinisk studie med 8 barn og 10 ungdommer (inkludert pasienter som ikke hadde fått anagrelidbehandling tidligere og pasienter som hadde fått anagrelid i inntil 5 år før studien), falt median blodplattetall til kontrollerte nivåer etter 12 ukers behandling. Gjennomsnittlig døgndose var ofte høyere hos ungdom.

I en pediatrik observasjonsstudie ble median blodplattetall redusert fra diagnositidspunkt og opprettholdt i inntil 18 måneder hos 14 pediatrike pasienter med essensiell trombocytomi (4 barn, 10 ungdommer) ved anagrelidbehandling. I tidligere åpne studier ble fall i blodplattetall observert hos 7 barn og 9 ungdommer behandlet fra 3 måneder til 6,5 år.

Gjennomsnittlig døgndose av anagrelid varierte mye mellom studiene hos pediatrike pasienter med essensiell trombocytomi, men samlet indikerer dataene at ungdom kan bruke tilsvarende start- og vedlikeholdsdoser som voksne, og at en lavere startdose på 0,5 mg/døgn vil passe bedre for barn over 6 år (se pkt. 4.2, 4.4, 4.8, 5.2). Hos alle pediatrike pasienter kreves nøyaktig titrering til en pasientspesifikk døgndose.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Etter oral administrasjon av anagrelid hos mennesker absorberes minst 70 % fra mage- og tarmkanalen. Hos pasienter som fastet oppstod maksimale plasmanivåer ca. 1 time etter administrasjon. Farmakokinetiske data fra friske forsøkspersoner viste at mat reduserte C_{max} for anagrelid med 14 %, men økte AUC med 20 %. Mat reduserte også C_{max} for den aktive metabolitten, 3-hydroksyanagrelid, med 29 %, men hadde ikke noen effekt på AUC.

Biotransformasjon

Anagrelid metaboliseres primært av CYP1A2 med dannelse av 3-hydroksyanagrelid, som metaboliseres videre via CYP1A2 til den inaktive metabolitten 2-amino-5, 6-diklor-3, 4-dihydrokinazolin.

Effekten av omeprazol, en CYP1A2-induktor, på farmakokinetikken til anagrelid ble undersøkt hos 20 friske voksne etter flere dager med 40 mg doser én gang daglig. Resultatene viste at ved tilstedeværelse av omeprazol ble $AUC_{(0-\infty)}$, $AUC_{(0-t)}$ og C_{max} for anagrelid redusert med henholdsvis 27 %, 26 % og 36 %. Tilsvarende verdier for 3-hydroksyanagrelid, en metabolitt av anagrelid, ble redusert med henholdsvis 13 %, 14 % og 18 %.

Eliminasjon

Plasmahalveringstid er kort, ca. 1,3 time, og som forventet av halveringstiden er det ikke tegn på anagrelidakkumulering i plasma. Mindre enn 1 % gjenfinnes i urinen som anagrelid. Gjennomsnittlig gjenfinning av 2-amino-5, 6-diklor-3, 4-dihydrokinazolin i urin er ca. 18–35 % av administrert dose.

Disse resultatene viser dessuten ingen tegn på autoinduksjon for clearance av anagrelid.

Linearitet

Doseproporsjonalitet er vist i doseområdet 0,5 mg til 2 mg.

Pediatrik populasjon

Farmakokinetiske data fra eksponerte fastende barn og ungdommer (i alderen 7 til og med 16 år) med essensiell trombocytomi indikerte at eksponering, C_{max} - og AUC-verdier for anagrelid var ofte høyere hos barn/ungdom sammenlignet med voksne. Disse verdiene var justert i forhold til dosering. Det var også påvist en tendens til høyere dosejustert eksponering for den aktive metabolitten.

Eldre

Farmakokinetiske data fra fastende eldre med essensiell trombocytomi (i alderen 65 til og med 75 år) sammenlignet med fastende voksne pasienter (i alderen 22 til og med 50 år) angir at C_{max} - og AUC-verdiene for anagrelid var henholdsvis 36 % og 61 % høyere hos eldre, men at C_{max} - og AUC-verdiene for den aktive metabolitten, 3-hydroksyanagrelid, var henholdsvis 42 % og 37 % lavere hos eldre. Disse forskjellene ble sannsynligvis forårsaket av lavere presystemisk metabolisme av anagrelid til 3-hydroksyanagrelid hos eldre.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Toksisitet ved gjentatt dosering

Etter gjentatt oral administrasjon av anagrelid hos hunder, ble subendokardial hemoragi og fokal myokardial nekrose observert ved 1 mg/kg/dag eller høyere hos hanner og hunner, og hanner var mest utsatt. Høyeste nivå uten observerte effekter (NOEL, no observed effect level) for hannhunder (0,3 mg/kg/dag) tilsvarer 0,1, 0,1 og 1,6 ganger AUC hos mennesker for henholdsvis anagrelid 2 mg/dag og metabolittene BCH24426 og RL603.

Reproduksjonstoksisitet

Fertilitet

Hos hannrotter ble det vist at anagrelid i orale doser opp til 240 mg/kg/dag (>1000 ganger en dose på 2 mg/dag basert på kroppsoverflate) ikke hadde noen effekt på fertilitet og reproduksjonsevne. Hos hunnrotter ble det observert økt pre- og post-implantasjonstap og redusert gjennomsnittlig antall levende embryo ved 30 mg/kg/dag. NOEL (10 mg/kg/dag) for denne effekten var 143, 12 og 11 ganger høyere enn AUC hos mennesker gitt henholdsvis anagrelid 2 mg/dag og metabolittene BCH24426 og RL603.

Studier av embryoføtal utvikling

Toksiske doser av anagrelid hos moryr (rotter og kaniner) ble assosiert med økt embryoresorpsjon og føtal mortalitet.

I en studie av pre- og postnatal utvikling hos hunnrotter medførte anagrelid i orale doser ≥ 10 mg/kg en økning i drektighetens varighet uten negative følger. Ved NOEL-dosen (3 mg/kg/dag) var AUC for anagrelid og metabolittene BCH24426 og RL603 henholdsvis 14, 2 og 2 ganger høyere enn AUC hos mennesker gitt en oral dose av anagrelid på 2 mg/dag.

Anagrelid ved ≥ 60 mg/kg forlenget fødselsvarigheten og økte mortaliteten hos både moryr og foster. Ved NOEL-dosen (30 mg/kg/dag) var AUC for anagrelid og metabolittene BCH24426 og RL603 henholdsvis 425, 31 og 13 ganger høyere enn AUC hos mennesker gitt en oral dose av anagrelid på 2 mg/dag.

Mutagent og karsinogent potensiale

Studier av det genotoksiske potensialet til anagrelid identifiserte ikke noen mutagene eller karsinogene effekter.

I en to-årig karsinogenisitsstudie i rotter ble det observert ikke-neoplastiske og neoplastiske funn som var forbundet eller tilskrevet en overdreven farmakologisk effekt. Blant disse økte forekomsten av adenale feokromocytomer hos hannrotter ved alle dosenivåer (≥ 3 mg/kg/dag) og hos hunnrotter som fikk 10 mg/kg/dag eller mer, sammenlignet med kontrollen. Den laveste dosen hos hannrotter (3 mg/kg/dag) tilsvarer 37 ganger human AUC-eksponering etter en dose på 1 mg to ganger daglig. Livmor adenokarsinomer med epigenetisk opprinnelse kan være forbundet med en enzyminduksjon av CYP1-familien. Disse ble observert hos hunnrotter som fikk 30 mg/kg/dag, tilsvarende 572 ganger human AUC-eksponering, etter en dose på 1 mg to ganger daglig.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Kapselinnhold

Povidon (E1201)

Laktose, vannfri

Laktosemonohydrat

Cellulose, mikrokrySTALLINSK (E460)

Krysspovidon

Magnesiumstearat

Kapselskall

Gelatin

Titandioksid (E171)

Trykksverte

Skjellakk

Sterk ammoniakopløsning

Kaliumhydroksid (E525)

Svart jernoksid (E172)

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

4 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Bokser av polyetylen med høy tetthet (HDPE) med barnesikret lukkeanordning og tørkemiddel som inneholder 100 kapsler.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ingen spesielle forholdsregler.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Takeda Pharmaceuticals International AG Ireland Branch

Block 2 Miesian Plaza

50 – 58 Baggot Street Lower

Dublin 2

D02 HW68

Irland

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER

EU/1/04/295/001

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 16. november 2004

Dato for siste fornyelse: 18. juli 2014

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.

VEDLEGG II

- A. TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL
MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

A. TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirker(e) ansvarlig for batch release

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

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt begrenset forskrivning (se Vedlegg I, Preparatomtale, pkt. 4.2).

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Innehaveren av denne markedsføringstillatelsen må informere EU-kommisjonen om markedsføringsplanene for legemidlet som er godkjent i henhold til dette vedtaket.

- **Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR)**

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency).

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

- **Risikohåndteringsplan (RMP)**

Ikke relevant.

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE

YTRE ESKE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Xagrid 0,5 mg harde kapsler
anagrelid

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

En hard kapsel inneholder 0,5 mg anagrelid (som anagrelidhydroklorid).

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder også laktose. Se pakningsvedlegget for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

100 harde kapsler

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Oral bruk.
Les pakningsvedlegget før bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

Utløpsdato

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/04/295/001

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

Reseptpliktig legemiddel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Xagrid

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

PC
SN
NN

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN INDRE EMBALLASJE

BOKSENS ETIKETT

1. LEGEMIDLETS NAVN

Xagrid 0,5 mg harde kapsler
anagrelid

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

En hard kapsel inneholder 0,5 mg anagrelid (som anagrelidhydroklorid).

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder også laktose. Se pakningsvedlegget for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

100 harde kapsler

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Oral bruk.
Les pakningsvedlegget før bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPEIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

Utløpsdato

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

10. EVENTUELLE SPEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Takeda Pharmaceuticals International AG Ireland Branch
Dublin 2
Irland

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/04/295/001

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til pasienten

Xagrid® 0,5 mg harde kapsler anagrelid

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Hvis du har ytterligere spørsmål, kontakt lege eller apotek.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Xagrid er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Xagrid
3. Hvordan du bruker Xagrid
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Xagrid
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Xagrid er og hva det brukes mot

Xagrid inneholder virkestoffet anagrelid. Xagrid er en medisin som virker inn på utviklingen av blodplater. Den reduserer antall blodplater som produseres av beinmargen, noe som gjør at antall blodplater i blodet reduseres til et mer normalt nivå. Medisinen brukes derfor til å behandle pasienter med essensiell trombocytomi.

Essensiell trombocytomi er en tilstand som oppstår når beinmargen produserer for mye av blodlegemene som kalles blodplater. Et høyt antall blodplater i blodet kan gi alvorlige problemer med blodsirkulasjonen og gjøre at blodet leverer seg.

2. Hva du må vite før du bruker Xagrid

Bruk ikke Xagrid

- dersom du er allergisk overfor anagrelid eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6). En allergisk reaksjon kan vise seg som utslett, kløe, opphovnet ansikt eller lepper, eller kortpustethet.
- dersom du har moderate eller alvorlige leverproblemer.
- dersom du har moderate eller alvorlige nyreproblemer.

Advarsler og forsiktighetsregler

Rådfør deg med lege før du bruker Xagrid:

- dersom du har eller tror du har hjerteproblemer.
- dersom du er født med eller har familiebakgrunn med forlenget QT-tid (ses på EKG, elektronisk hjerteregistrering), eller dersom du bruker andre legemidler som kan medføre unormale EKG-forandring eller dersom du har lavt nivå av elektrolytter, f.eks. kalium, magnesium eller kalsium (se avsnittet "Andre legemidler og Xagrid").

- dersom du har problemer med lever eller nyrer.

I kombinasjon med acetylsalisylsyre (et virkestoff som finnes i mange legemidler, som brukes til å lindre smerter og dempe feber, samt til å forebygge blodpropp, også kjent som aspirin) er det økt fare for store blødninger (se avsnittet “Andre legemidler og Xagrid”).

Mens du tar Xagrid, må du ta den nøyaktige dosen foreskrevet av legen din. Ikke slutt å ta legemidlet uten å snakke med legen først. Du må ikke brått slutte å ta legemidlet på eget initiativ, da dette kan medføre en økt risiko for slag.

Tegn og symptomer på hjerneslag kan inkludere plutselig nummenhet eller svakhet i ansikt, arm eller ben, spesielt på den ene siden av kroppen, plutselig forvirring, problemer med å snakke eller problemer med å forstå tale, plutselige problemer med å se i ett eller begge øyne, plutselige problemer med gange, svimmelhet, tap av balanse eller mangel på koordinasjon og plutselig alvorlig hodepine uten kjent årsak. Vennligst søk øyeblikkelig medisinsk hjelp.

Barn og ungdom

Det er begrenset informasjon på bruk av Xagrid hos barn og ungdom, og dette legemidlet bør derfor brukes med forsiktighet.

Andre legemidler og Xagrid

Rådfør deg med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler.

Fortell legen din hvis du tar noen av følgende medisiner:

- Legemidler som kan påvirke hjerterytmen.
- Fluvoksamin (mot depresjon), f.eks. sotalol, amiodaron.
- Visse antibiotikatyper, som enoksacin, mot infeksjoner).
- Teofyllin (mot alvorlig astma og andre pustevansker).
- Medisiner mot hjertelidelser som milrinon, enoksimon, amrinon, olprinon and cilostazol.
- Acetylsalisylsyre (et virkestoff som finnes i mange legemidler, som brukes til å lindre smerter og dempe feber, samt til å forebygge blodpropp, også kjent som aspirin).
- Andre medisiner som påvirker tilstanden til blodplatene, f.eks. klopidogrel.
- Omeprazol, som brukes til å redusere mengden magesyre som produseres.
- P-piller: Dersom du får kraftig diaré mens du tar dette legemidlet, kan det redusere effekten av p-pillene, og bruk av tilleggsprevensjon anbefales (f.eks. kondom). Se instruksene i pakningsvedlegget til p-pillene du bruker.

Xagrid eller disse legemidlene virker kanskje ikke som de skal hvis de tas sammen.

Be lege eller apotek om råd hvis du er usikker.

Graviditet og amming

Rådfør deg med lege dersom du er gravid eller planlegger å bli gravid. Xagrid bør ikke tas av gravide kvinner. Kvinner som kan bli gravide må sørge for at de bruker et sikkert prevensjonsmiddel når de tar Xagrid. Snakk med legen din dersom du trenger råd om prevensjon.

Si i fra til legen din dersom du ammer, eller planlegger å amme, barnet ditt. Xagrid bør ikke tas mens du ammer. Du må slutte å amme dersom du tar Xagrid.

Kjøring og bruk av maskiner

Pasienter som tar Xagrid har rapportert om svimmelhet. Unngå å kjøre bil eller bruke maskiner dersom du føler deg svimmel.

Xagrid inneholder laktose

Laktose er en ingrediens i dette legemidlet. Dersom du har blitt fortalt at du har en intoleranse overfor noen sukkertyper, bør du kontakte legen din før du tar dette legemidlet.

3. Hvordan du bruker Xagrid

Bruk alltid Xagrid nøyaktig slik legen din har fortalt deg. Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker.

Doseringen (mengden) av Xagrid kan være forskjellig fra person til person og avhenger av sykdomstilstanden. Legen vil foreskrive den dosen som er best for deg.

Vanlig startdose med Xagrid er 1 mg. Du tar denne dosen som én kapsel på 0,5 mg to ganger daglig i minst én uke. Legen vil deretter enten øke eller redusere antall kapsler som du tar, for å finne den dosen som passer best for deg og som behandler tilstanden din mest effektivt.

Kapslene skal svelges hele med et glass vann. Ikke knus kapslene eller fortynn innholdet med væske. Du kan ta kapslene sammen med mat, etter et måltid eller på tom mage. Det er best å ta kapslene til samme tid hver dag.

Ta ikke flere eller færre kapsler enn legen har anbefalt. **Ikke slutt** å ta legemidlet uten å snakke med legen din først. Du må ikke brått slutte å ta legemidlet på eget initiativ.

Legen vil be deg om å ta regelmessige blodprøver for å sjekke at medisinen virker effektivt og at lever og nyrer fungerer godt.

Dersom du tar for mye av Xagrid

Dersom du tar mer Xagrid enn du skal, eller dersom en annen person har tatt medisinen, skal du umiddelbart si i fra til lege eller apotek. Vis frem pakningen med Xagrid.

Dersom du har glemt å ta Xagrid

Ta kapslene så snart du husker det. Ta neste dose til vanlig tid. Du må ikke ta en dobbelt dose som erstatning for en glemt dose.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan Xagrid forårsake bivirkninger, men ikke alle får det. Snakk med legen din dersom du er bekymret.

Alvorlige bivirkninger:

Mindre vanlige: Hjertesvikt (tegn omfatter åndenød, brystmerter, hevelse i bena på grunn av væskeansamling), alvorlige problemer med puls eller hjerterytme (ventrikulær takykardi, supraventrikulær takykardi eller atrieflimmer), betennelse i bukspyttkjertelen som medfører kraftige mage- og ryggmerter (pankreatitt), oppkast med blod eller blodig eller sort avføring, kraftig reduksjon i antall blodceller som kan medføre svakhet, blåmerker, blødninger eller infeksjoner (pancytopeni), pulmonal hypertensjon (tegn omfatter åndenød, hevelse i ben eller ankler samt at lepper og hud kan bli blåaktige).

Sjeldne: Nyresvikt (med liten eller ingen vannlating), hjerteinfarkt.

Kontakt lege umiddelbart dersom du opplever noen av disse bivirkningene.

Svært vanlige bivirkninger: kan ramme flere enn 1 av 10 personer
Hodepine.

Vanlige bivirkninger: kan ramme inntil 1 av 10 personer

Svimmelhet, tretthet, hurtig hjerterytme, uregelmessige eller kraftige hjerteslag (hjerterbank), kvalme, diaré, magesmerter, luft i magen, oppkast, reduksjon i røde blodlegemer (anemi), væskeansamling eller utslett.

Mindre vanlige bivirkninger: kan ramme inntil 1 av 100 personer

En følelse av svakhet eller du føler deg dårlig, høyt blodtrykk, uregelmessig hjerterytme, besvimelse, kuldegysninger eller feber, fordøyelsesbesvær, tap av appetitt, forstoppelse, blåmerker, blødninger, hevelser (ødem), vekttap, muskelsmerter, leddsmerter, ryggsmerte, redusert eller tap av følelse eller nummenhet, spesielt i huden, unormal følelse eller kribling i huden, søvnløshet, depresjon, forvirring, nervøsitet, tørr munn, hukommelsestap, andpustenhet, neseblødning, alvorlig lungeinfeksjon med feber, åndenød, hoste og slim, håravfall, hudkløe eller misfarging av huden, impotens, brystmerter, redusert antall blodplater, som øker faren for blødninger eller blåmerker (trombocytopeni), væskeansamling rundt lungene eller økte leverenzymene. Legen kan ta en blodprøve som kan vise en økning i leverenzymene.

Sjeldne bivirkninger: kan ramme inntil 1 av 1000 personer

Blødende tannkjøtt, vektøkning, sterke brystmerter (angina pectoris), sykdom i hjertemuskelen (tegn omfatter tretthet, brystmerter og hjerterbank), forstørret hjerte, væskeansamling rundt hjertet, smertefulle sammentrekninger av blodkarene i hjertet (ved hvile, vanligvis om natten eller tidlig morgen) (Prinzmetal-angina), tap av koordinasjon, vansker med å snakke, tørr hud, migrene, synsforstyrrelser eller dobbeltsyn, ringing i ørene, svimmelhet når du reiser deg opp (spesielt når du reiser deg opp fra sittende eller liggende stilling), økt trang til å late vannet om natten, smerte, influensalignende symptomer, søvnighet, utvidelse av blodårer, betennelse i tykktarmen (tegn omfatter: diaré, vanligvis med blod og slim, magesmerter, feber), betennelse i magen (tegn omfatter: smerter, kvalme, oppkast), område med unormal tetthet i lungene, økt kreatininnivå i blodprøver, som kan være et tegn på nyreproblemer.

Følgende bivirkninger er rapportert, men det er ikke kjent hvor ofte de forekommer:

- Mulig livstruende, uregelmessig hjerterytme (Torsade de pointes);
- Betennelse i leveren, symptomer omfatter kvalme, oppkast, kløe, gulhet i huden og øynene, misfarging av avføring og urin (hepatitt);
- Lungebetennelse (tegn omfatter feber, hoste, pustevansker, pipende pust; som medfører arrdannelse i lungene) (allergisk alveolitt, inkludert interstitiell lungesykdom, pneumonitt);
- Betennelse i nyrene (tubulointerstitiell nefritt).
- Slag (se avsnitt 2).

Melding av bivirkninger

Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via [det nasjonale meldesystemet](#) som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Xagrid

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på esken og boksen etter Utløpsdato. Utløpsdatoen henviser til den siste dagen i den måneden.

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

Hvis legen din avbryter behandlingen med legemidlet, bør du ikke oppbevare ubrukte kapsler med mindre legen din ber deg gjøre det. Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Xagrid

Virkestoffet er anagrelid. Hver kapsel inneholder 0,5 mg anagrelid (som anagrelidhydroklorid).

Andre innholdsstoffer er:

Kapselinnhold: povidon (E1201); krysspovidon; laktose, vannfri; laktosemonohydrat; cellulose, mikrokrySTALLINSK (E460) og magnesiumstearat.

Kapselskallet: gelatin og titandioksid (E171).

Fargestoff for trykking: sjellakk; sterk ammoniumoppløsning; kaliumhydroksid (E525); svart jernoksid (E172).

Hvordan Xagrid ser ut og innholdet i pakningen

Xagrid leveres som ugjennomsiktige, hvite og harde kapsler. De er merket med 'S 063'.

Kapslene leveres i bokser med 100 harde kapsler. Boksen inneholder også en liten forseglet beholder. Denne inneholder et tørremiddel som skal holde kapslene tørre. La den forseglede beholderen ligge i boksen. Ikke ta ut eller spis tørremidlet.

Innehaver av markedsføringstillatelsen og tilvirker

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

Ta kontakt med den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen for ytterligere informasjon om dette legemidlet:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

Malta

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

Takeda Latvia SIA
Tel: +371 67840082

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
Tel: 020 795 079
medinfoEMEA@takeda.com

United Kingdom (Northern Ireland)

Takeda UK Ltd
Tel: +44 (0) 2830 640 902

medinfoEMEA@takeda.com

medinfoEMEA@takeda.com

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert.

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu> og på nettstedet til www.felleskatalogen.no. Der kan du også finne lenker til andre nettsteder med informasjon om sjeldne sykdommer og behandlingsregimer.