

ANEXA I
REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Xagrid 0,5 mg capsule

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare capsulă conține anagrelidă 0,5 mg (sub formă de clorhidrat de anagrelidă).

Excipient(ti) cu efect cunoscut

Fiecare capsulă conține lactoză monohidrat (53,7 mg) și lactoză anhidră (65,8 mg).

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Capsulă.

O capsulă opacă, albă, tare, marcată cu S 063.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Xagrid este indicat pentru reducerea numărului crescut de trombocite în cazul pacienților cu risc de trombocitemie esențială (TE), care nu tolerează tratamentul existent sau al căror număr mare de trombocite nu este redus la o valoare acceptabilă cu ajutorul tratamentului care li se administrează.

Pacient cu risc

Un pacient cu risc de trombocitemie esențială prezintă una sau mai multe dintre caracteristicile următoare:

- vârsta > 60 de ani sau
- numărul trombocitelor > $1000 \times 10^9/l$ sau
- antecedente de evenimente trombo-hemoragice.

4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul cu capsule de Xagrid trebuie inițiat de un clinician cu experiență în abordarea terapeutică a trombocitemiei esențiale.

Doze

Doza inițială recomandată de anagrelidă este 1 mg pe zi, care trebuie administrată oral, împărțită în două doze (0,5 mg pe doză).

Doza inițială trebuie menținută cel puțin o săptămână. După o săptămână, doza poate fi scăzută gradat, pentru fiecare pacient, pentru a obține doza minimă eficientă necesară pentru a reduce și/sau menține un număr al trombocitelor sub $600 \times 10^9/l$ și, în mod ideal, la valori cuprinse între $150 \times 10^9/l$ și $400 \times 10^9/l$. Creșterea dozei nu trebuie să depășească 0,5 mg pe zi în oricare săptămână, iar doza unică maximă recomandată nu trebuie să depășească 2,5 mg (vezi pct. 4.9). În timpul desfășurării studiului clinic, au fost utilizate doze de 10 mg pe zi.

Efectele tratamentului cu anagrelidă trebuie monitorizate periodic (vezi pct. 4.4). Dacă doza inițială este > 1 mg pe zi, numărul trombocitelor trebuie verificat o dată la două zile în timpul primei săptămâni de tratament și cel puțin o dată pe săptămână după aceea, până se obține o doză de întreținere stabilă. De obicei, se observă o reducere a numărului trombocitelor în 14 până la 21 de zile

de la începerea tratamentului, iar la majoritatea pacienților se observă și se menține un răspuns terapeutic adecvat la o doză de 1 până la 3 mg pe zi (pentru informații suplimentare privind efectele clinice, vezi pct. 5.1).

Vârstnici

Diferențele farmacocinetice observate între vârstnici și tineri cu TE (vezi pct. 5.2) nu justifică un regim diferit de instituire a tratamentului sau diferențe în ceea ce privește pașii de stabilire treptată a dozei, pentru atingerea unui regim de tratament cu anagrelidă optimizat pentru fiecare pacient în parte.

În timpul desfășurării studiului clinic, aproximativ 50% dintre pacienții tratați cu anagrelidă aveau vârsta peste 60 de ani și la acești pacienți nu au fost necesare modificări specifice ale dozei datorită vârstei. Cu toate acestea, conform așteptărilor, pacienții din această grupă de vârstă au prezentat o incidență dublă a evenimentelor adverse grave (în principal cardiace).

Insuficiență renală

Există date farmacocinetice limitate pentru această grupă de pacienți. Potențialele riscuri și beneficii ale tratamentului cu anagrelidă la pacienții cu insuficiență renală trebuie evaluate înainte de începerea tratamentului (vezi pct. 4.3).

Insuficiență hepatică

Există date farmacocinetice limitate pentru această grupă de pacienți. Totuși, metabolismul hepatic reprezintă calea principală a eliminării anagrelidei și, de aceea, se așteaptă ca funcția hepatică să influențeze acest proces. În consecință, se recomandă ca pacienții cu insuficiență hepatică moderată sau severă să nu fie tratați cu anagrelidă. Potențialele riscuri și beneficii ale tratamentului cu anagrelidă la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară trebuie evaluate înainte de începerea tratamentului (vezi pct. 4.3 și 4.4).

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea anagrelidei la copii și adolescenți nu au fost stabilite. Experiența utilizării la copii și adolescenți este foarte limitată; anagrelida trebuie utilizată cu precauție la acest grup de pacienți. În absența unor linii directe specifice pentru copii și adolescenți, criteriile de diagnostic OMS pentru diagnosticarea trombocitemiei esențiale la adulți sunt considerate relevante pentru populația de copii și adolescenți. Liniile directe de diagnostic pentru trombocitemia esențială trebuie urmate cu precauție și diagnosticul trebuie reevaluat periodic în caz de incertitudine, făcându-se efortul de a distinge față de trombocitoza ereditară sau secundară, ceea ce poate include analiză genetică și biopsie de măduvă osoasă.

În mod tipic, terapia citoreductivă se ia în considerare la pacienții copii și adolescenți cu risc înalt.

Tratamentul cu anagrelidă trebuie inițiat numai în cazurile în care pacientul prezintă semne de progresie a bolii ori suferă de tromboză. Dacă se inițiază tratamentul, beneficiile și riscurile tratamentului cu anagrelidă trebuie monitorizate cu regularitate, iar necesitatea continuării tratamentului trebuie evaluată periodic.

Obiectivele privind numărul de trombocite se stabilesc pentru fiecare pacient în parte, de către medicul curant.

Trebuie luată în considerare încetarea tratamentului la pacienții copii și adolescenți care nu prezintă un răspuns satisfăcător la tratament după aproximativ 3 luni (vezi pct. 4.4).

Datele disponibile în prezent sunt descrise la pct. 4.8, 5.1 și 5.2, dar nu se poate face nicio recomandare privind dozele.

Mod de administrare

Administrare orală. Capsulele trebuie înghițite întregi. Nu le zdrobiți și nu diluați conținutul în lichid.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la anagrelidă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.
Pacienți cu insuficiență hepatică moderată sau severă.
Pacienți cu insuficiență renală moderată sau severă (clearance al creatininei < 50 ml/min).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Insuficiență hepatică

La pacienții cu insuficiență hepatică ușoară, înainte de începerea tratamentului, trebuie evaluate potențialele riscuri și beneficii ale terapiei cu anagrelidă. Tratamentul nu este recomandat pacienților cu valori mari ale transaminazelor (> 5 ori față de limita superioară a valorilor normale) (vezi pct. 4.2 și 4.3).

Insuficiență renală

La pacienții cu insuficiență renală, înainte de începerea tratamentului, trebuie evaluate riscurile potențiale și beneficiile terapiei cu anagrelidă (vezi pct. 4.2 și 4.3).

Risc de tromboză

Înteruperea bruscă a tratamentului trebuie evitată din cauza riscului de creștere bruscă a numărului de trombocite, ceea ce poate conduce la posibile complicații trombotice letale, precum accidentul vascular cerebral. Pacienții trebuie sfătuiți cum să recunoască semnele și simptomele precoce care sugerează apariția complicațiilor trombotice, precum accidentul vascular cerebral și dacă simptomele apar, să solicite asistență medicală.

Înteruperea tratamentului

În cazul întreruperii administrării dozei sau încetării tratamentului, recuperarea numărului de trombocite este variabilă, însă numărul trombocitelor va crește în decurs de 4 zile de la întreruperea tratamentului cu anagrelidă și va reveni la valorile dinaintea tratamentului în decurs de 10 până la 14 zile, cu posibilitatea ca numărul acestora să fie peste valorile inițiale. Prin urmare, trombocitele trebuie monitorizate frecvent (vezi pct. 4.2).

Monitorizare

Tratamentul necesită supravegherea clinică atentă a pacientului, care va include analize complete ale sângelui (hemoglobina și numărul de leucocite și de trombocite), evaluarea funcției hepatice (ALT și AST), a funcției renale (creatinina și ureea serică) și a electroliților (potasiu, magneziu și calciu).

Cardiovasculare

Au fost raportate reacții adverse cardiovasculare grave, incluzând cazuri de torsadă a vârfulilor, tahicardie ventriculară, cardiomiopatie, cardiomegalie și insuficiență cardiacă congestivă (vezi pct. 4.8).

Se impune prudență atunci când se administrează anagrelidă la pacienți cu factori de risc cunoscuți în ceea ce privește prelungirea intervalului QT, cum sunt sindrom de interval QT lung congenital, antecedente cunoscute de prelungire a intervalului QTc dobândită, medicamente care pot prelungi intervalul QTc și hipopotasemie.

De asemenea se impune prudență la grupele de pacienți care prezintă o concentrație plasmatică maximă (C_{max}) mai mare a anagrelidei sau a metabolitului activ al acesteia, 3-hidroxi-anagrelidă, de exemplu la pacienții cu insuficiență hepatică sau la care se administrează inhibitori ai CYP1A2 (vezi pct. 4.5).

Se recomandă monitorizarea strictă a efectului asupra intervalului QTc.

Înainte de administrarea tratamentului se recomandă un examen cardiovascular, incluzând efectuarea unei ECG și a unei ecocardiografii inițiale pentru toți pacienții, înainte de începerea tratamentului cu anagrelidă. Toți pacienții trebuie monitorizați cu regularitate în timpul tratamentului (de exemplu, prin

ECG sau ecocardiografie) pentru dovezi ale efectelor cardiovasculare care pot necesita examene și investigații cardiovasculare suplimentare. Hipopotasemia sau hipomagneziemia trebuie corectate înaintea administrării anagrelidei și trebuie monitorizate periodic în timpul tratamentului.

Anagrelida este un inhibitor al fosfodiesterazei III AMP ciclice și, din cauza efectelor inotrop și cronotrop pozitive, anagrelida trebuie utilizată cu precauție la pacienții de orice vârstă cu afecțiuni cardiace cunoscute sau suspectate. În plus, reacții adverse cardiovasculare grave au apărut de asemenea la pacienți fără boală cardiacă suspectată și cu investigații cardiovasculare cu rezultate normale înaintea administrării tratamentului.

Anagrelida trebuie administrată numai în cazul în care beneficiile potențiale ale tratamentului depășesc potențialele riscuri.

Hipertensiune pulmonară

Au fost raportate cazuri de hipertensiune pulmonară la pacienții tratați cu anagrelidă. Pacienții trebuie evaluați pentru depistarea semnelor și simptomelor de boală cardiopulmonară subiacentă înainte de inițierea și pe parcursul tratamentului cu anagrelidă.

Copii și adolescenți

Sunt disponibile date foarte limitate cu privire la utilizarea anagrelidei la copii, iar anagrelida trebuie utilizată cu precauție la această grupă de pacienți (vezi pct. 4.2, 4.8, 5.1 și 5.2).

Ca și în cazul populației adulte, trebuie efectuate o hemogramă completă și evaluarea funcțiilor cardiacă, hepatică și renală, înainte de tratament și cu regularitate pe durata acestuia. Boala poate progresa către mielofibroză sau leucemie mieloidă acută. Deși rata unor astfel de progrese nu este cunoscută, copiii au un parcurs de durată mai lungă al bolii și, ca atare, pot fi supuși unui risc sporit de transformare malignă, comparativ cu adulții. Copiii trebuie monitorizați cu regularitate pentru progresia bolii, în conformitate cu practicile clinice standard, cum ar fi examenul fizic, evaluarea markerilor relevanți ai bolii și biopsia de măduvă osoasă.

Orice anomalii trebuie evaluate cu promptitudine și trebuie luate măsurile corespunzătoare, care pot include și reducerea dozei, întreruperea sau încetarea tratamentului.

Interacțiuni relevante din punct de vedere clinic

Anagrelida este un inhibitor al fosfodiesterazei III AMP ciclice (PDE III). Nu se recomandă utilizarea concomitentă a anagrelidei cu alți inhibitori ai PDE III, cum sunt: milrinonă, amrinonă, enoximonă, olprinonă și cilostazol.

Utilizarea concomitentă a anagrelidei și acidului acetilsalicilic a fost asociată cu evenimente hemoragice majore (vezi pct. 4.5).

Excipienți

Xagrid conține lactoză. Pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit de lactază (Lapp) sau sindrom de malabsorbție al glucozei-galactozei nu trebuie să utilizeze acest medicament.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Au fost efectuate puține studii farmacocinetice și/sau farmacodinamice care să investigheze posibilele interacțiuni între anagrelidă și alte medicamente.

Efectele altor substanțe active asupra anagrelidei

- Studiile de interacțiune *in vivo* efectuate la om au demonstrat că digoxina și warfarina nu influențează proprietățile farmacocinetice ale anagrelidei.

Inhibitori ai CYP1A2

- Anagrelida este metabolizată în principal de către CYP1A2. Se știe că CYP1A2 este inhibat de mai multe medicamente, inclusiv fluvoxamină și enoxacină, iar aceste medicamente ar putea, teoretic, să influențeze în mod negativ eliminarea anagrelidei.

Inductori ai CYP1A2

- Inductorii CYP1A2 (cum este omeprazolul) pot diminua expunerea la anagrelidă (vezi pct. 5.2). Consecințele asupra profilului de siguranță și eficacitate al anagrelidei nu au fost stabilite. Prin urmare, la pacienții care utilizează concomitent inductori ai CYP1A2 se recomandă monitorizarea clinică și investigații de laborator. Dacă este necesar, se poate efectua o ajustare a dozei de anagrelidă.

Efectele anagrelidei asupra altor substanțe active

- Anagrelida prezintă o acțiune inhibitoare limitată asupra CYP1A2, ceea ce poate prezenta un potențial teoretic pentru interacțiunea cu alte medicamente administrate simultan care împart același mecanism de eliminare, de exemplu, teofilina.
- Anagrelida este un inhibitor al PDE III. Efectele medicamentelor cu proprietăți similare, cum sunt inotropicele milrinonă, enoximonă, amrinonă, olprinonă și cilostazol, pot fi exacerbate de anagrelidă.
- Studiile de interacțiune *in vivo* la om au demonstrat că anagrelida nu afectează proprietățile farmacocinetice ale digoxinei sau warfarinei.
- La dozele recomandate pentru utilizare în tratamentul trombocitemiei esențiale, anagrelida poate amplifica efectele altor medicamente care inhibă sau modifică funcția trombocitelor, de exemplu, acidul acetilsalicilic.
- În cadrul unui studiu clinic de interacțiune medicamentoasă, desfășurat la subiecți sănătoși, administrarea concomitentă a anagrelidei în doze repetate de 1 mg o dată pe zi și a acidului acetilsalicilic 75 mg o dată pe zi poate mări efectul antiagregant plachetar al fiecărei substanțe active în comparație cu administrarea numai a acidului acetilsalicilic. La unii pacienți cu TE, cărora li s-a administrat tratament concomitent cu acid acetilsalicilic și anagrelidă, au apărut hemoragii majore. Prin urmare trebuie evaluate riscurile posibile ale utilizării concomitente ale anagrelidei și acidului acetilsalicilic, în special la pacienții cu un profil mare de risc hemoragic înaintea inițierii tratamentului.
- Anagrelida poate provoca tulburări intestinale în cazul unor pacienți și poate compromite absorbția contraceptivelor hormonale orale.

Interacțiuni cu alimente

- Alimentele întârzie absorbția anagrelidei, dar nu modifică în mod semnificativ expunerea sistemică.
- Efectele alimentelor asupra biodisponibilității nu sunt considerate relevante din punct de vedere clinic pentru utilizarea anagrelidei.

Copii și adolescenți

Au fost efectuate studii privind interacțiunile numai la adulți.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Femei aflate la vârsta fertilă

Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să folosească metode contraceptive adecvate în timpul tratamentului cu anagrelidă.

Sarcina

Nu există date adecvate provenite din utilizarea anagrelidei la femeile gravide. Studiile la animale au evidențiat efecte toxice asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3). Riscul potențial pentru om este necunoscut. Prin urmare, Xagrid nu este recomandat în timpul sarcinii.

În cazul în care, în timpul sarcinii se utilizează anagrelidă sau dacă pacienta rămâne gravidă în timpul utilizării medicamentului, aceasta trebuie informată cu privire la riscul potențial asupra fătului.

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă anagrelida/ metaboliții acesteia se excretă în laptele uman. Datele disponibile la animale au evidențiat excreția anagrelidei/metaboliților acesteia în lapte. Nu se poate exclude un risc pentru nou-născut/sugar. Alăptarea trebuie întreruptă în timpul tratamentului cu anagrelidă.

Fertilitatea

Nu există date disponibile la om privind efectul anagrelidei asupra fertilității. La masculii de șobolan, nu a existat niciun efect asupra fertilității sau a performanței de reproducere în asociere cu anagrelida. La femelele de șobolan, utilizând doze superioare intervalului terapeutic, anagrelida a afectat implantarea (vezi pct. 5.3).

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

În studiile clinice, s-au raportat frecvent amețeli. Pacienților li se recomandă să nu conducă vehicule sau să folosească utilaje în timpul tratamentului cu anagrelidă dacă au amețeli.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Siguranța anagrelidei a fost examinată în 4 studii clinice deschise. În 3 dintre studii, 942 pacienți cărora li s-a administrat anagrelidă la o doză medie de aproximativ 2 mg pe zi au fost evaluați din punctul de vedere al siguranței. În aceste studii, la 22 pacienți li s-a administrat anagrelidă timp de până la 4 ani.

În studiul ulterior, 3660 pacienți cărora li s-a administrat anagrelidă la o doză medie de aproximativ 2 mg pe zi au fost examinați din punctul de vedere al siguranței. În acest studiu, la 34 pacienți li s-a administrat anagrelidă timp de până la 5 ani.

Reacțiile adverse raportate cel mai frecvent în asociere cu anagrelida au fost cefaleea, care a apărut la aproximativ 14% din cazuri, palpitațiile, care au apărut la aproximativ 9%, retenția lichidelor și greața, ambele apărând la aproximativ 6%, și diareea, care a apărut la 5% dintre pacienți. Având în vedere proprietățile farmacologice ale anagrelidei (inhibarea PDE III), se așteaptă apariția acestor reacții adverse la medicament. Stabilirea treptată a dozei poate ajuta la diminuarea acestor reacții (vezi pct. 4.2).

Lista tabelară a reacțiilor adverse

În tabelul de mai jos sunt prezentate reacțiile adverse rezultate din studiile clinice, din studiile privind siguranța după punerea medicamentului pe piață și din raportările spontane. În cadrul clasificării pe aparate, sisteme și organe, reacțiile adverse sunt clasificate astfel: Foarte frecvente ($\geq 1/10$); Frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$); Mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$); Rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$); Foarte rare ($< 1/10000$), cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile). În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Clasificarea MedDRA pe aparate, sisteme și organe	Frecvența reacțiilor adverse				
	<i>Foarte frecvente</i>	<i>Frecvente</i>	<i>Mai puțin frecvente</i>	<i>Rare</i>	<i>Cu frecvență necunoscută</i>
<i>Tulburări hematologice și limfatice</i>		Anemie	Pancitopenie Trombocitopenie Hemoragie Echimoze		
<i>Tulburări metabolice și de nutriție</i>		Retenție de lichid	Edem Pierdere în greutate	Creștere în greutate	

Clasificarea MedDRA pe aparate, sisteme și organe	Frecvența reacțiilor adverse				
	<i>Foarte frecvente</i>	<i>Frecvente</i>	<i>Mai puțin frecvente</i>	<i>Rare</i>	<i>Cu frecvență necunoscută</i>
<i>Tulburări ale sistemului nervos</i>	Cefalee	Amețeli	Depresie Amnezie Confuzie Insomnie Parestezie Hipoestezie Nervozitate Xerostomie	Migrenă Dizartrie Somnolență Coordonare anormală	Accident cerebral vascular*
<i>Tulburări oculare</i>				Diplopie Vedere anormală	
<i>Tulburări acustice și vestibulare</i>				Tinitus	
<i>Tulburări cardiace</i>		Tahicardie Palpitații	Tahicardie ventriculară Insuficiență cardiacă congestivă Fibrilație atrială Tahicardie supraventriculară Aritmie Hipertensiune arterială Sincopă	Infarct miocardic Cardiomiopatie Cardiomegalie Revărsat pericardic Angină pectorală Hipotensiune arterială posturală Vasodilatație Angină Prinzmetal	Torsada vârfurilor
<i>Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale</i>			Hipertensiune pulmonară Pneumonie Revărsat pleural Dispnee Epistaxis	Infiltrate pulmonare	Boală pulmonară interstițială incluzând pneumonită și alveolită alergică
<i>Tulburări gastro-intestinale</i>		Diaree Vărsături Dureri abdominale Greață Flatulență	Hemoragie gastro-intestinală Pancreatită Anorexie Dispepsie Constipație Tulburări gastro-intestinale	Colită Gastrită Gingivoragii	
<i>Tulburări hepatobiliare</i>			Concentrații plasmatice crescute ale enzimelor hepatice		Hepatită
<i>Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat</i>		Erupții cutanate	Alopecie Prurit Modificări de culoare ale pielii	Xerodermie	

Clasificarea MedDRA pe aparate, sisteme și organe	Frecvența reacțiilor adverse				
	<i>Foarte frecvente</i>	<i>Frecvente</i>	<i>Mai puțin frecvente</i>	<i>Rare</i>	<i>Cu frecvență necunoscută</i>
<i>Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv</i>			Artralgie Mialgie Durere de spate		
<i>Tulburări renale și ale căilor urinare</i>			Impotență	Insuficiență renală Nicturie	Nefrită tubulo-interstițială
<i>Tulburări generale și la nivelul locului de administrare</i>		Fatigabilitate	Durere toracică Febră Frisoane Stare generală de rău Slăbiciune	Sindrom pseudo-gripal Durere Astenie	
<i>Investigații diagnostice</i>				Creșterea creatininemiei	

* Accident cerebral vascular (vezi pct. 4.4 Risc de tromboză)

Copii și adolescenți

Anagrelida a fost administrată la 48 de pacienți cu vârsta cuprinsă între 6 și 17 ani (19 copii și 29 de adolescenți), timp de până la 6,5 ani, fie în cadrul studiilor clinice, fie ca parte a unui studiu bazat pe datele registrelor cu privire la boală (vezi pct. 5.1).

Majoritatea evenimentelor adverse observate au fost dintre cele enumerate în RCP. Cu toate acestea, datele de siguranță sunt limitate și nu permit realizarea unei comparații semnificative între pacienții adulți și cei copii și adolescenți (vezi pct. 4.4).

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Este importantă raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului național de raportare**, astfel cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

Au existat raportări de supradozaj intenționat cu anagrelidă, după punerea pe piață. Simptomele raportate includ tahicardia sinusală și vărsăturile. Simptomele au fost îndepărtate prin abordare terapeutică uzuală.

S-a arătat că anagrelida, la doze mai mari decât cele recomandate, provoacă scăderi ale tensiunii arteriale, cu cazuri ocazionale de hipotensiune arterială. O doză unică de 5 mg anagrelidă poate duce la o scădere a tensiunii arteriale, de obicei însoțită de amețeli.

Nu a fost identificat un anumit antidot pentru anagrelidă. În caz de supradozaj, este necesară supravegherea clinică atentă a pacientului; acest lucru include monitorizarea numărului de trombocite pentru trombocitopenie. Doza trebuie redusă sau stopată, după caz, până când numărul trombocitelor revine între limitele normale (vezi pct. 4.4).

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Alte medicamente antineoplazice, codul ATC: L01XX35.

Mecanism de acțiune

Mecanismul precis prin care anagrelida reduce numărul trombocitelor nu este cunoscut. În studiile pe culturi de celule, anagrelida a suprimat exprimarea factorilor de transcriere, inclusiv GATA-1 și FOG-1, necesari pentru megacariocitopoieză, determinând în cele din urmă o producere redusă a trombocitelor.

Studiile *in vitro* privind megacariocitopoieza umană, au stabilit faptul că acțiunile inhibitoare ale anagrelidei asupra formării trombocitelor la om sunt mediate prin intermediul întârzierii maturizării megacariocitelor, precum și prin reducerea dimensiunii și numărului lor. Au fost observate dovezi ale acțiunilor similare *in vivo* în probele de biopsie din măduva spinării pacienților tratați.

Anagrelida este un inhibitor al fosfodiesterazei III AMP ciclice.

Eficacitate și siguranță clinică

Siguranța și eficacitatea anagrelidei ca reducător al numărului trombocitelor au fost evaluate în patru studii clinice deschise, necontrolate (studiile cu numărul 700-012, 700-014, 700-999 și 13970-301), care au inclus mai mult de 4000 pacienți cu neoplasme mieloproliferative (NMP). La pacienții cu trombocitemie esențială, răspunsul complet a fost definit ca o scădere a numărului trombocitelor la $\leq 600 \times 10^9/l$ sau o reducere de $\geq 50\%$ de la începerea tratamentului și menținerea reducerii timp de cel puțin 4 săptămâni. În studiile 700-012, 700-014, 700-999 și studiul 13970-301 perioada de atingere a răspunsului complet s-a încadrat între 4 și 12 săptămâni. Beneficiul clinic în ceea ce privește evenimentele trombohemoragice nu a fost demonstrat în mod convingător.

Efecte asupra frecvenței cardiace și intervalului QTc

În cadrul unui studiu dublu-orb, randomizat, placebo- și activ-controlat, de tip încrucișat, la care au participat adulți sănătoși de sex masculin și feminin, au fost evaluate efectele a două doze diferite de anagrelidă (doze unice de 0,5 mg și 2,5 mg) asupra frecvenței cardiace și intervalului QTc.

În primele 12 ore s-a observat o creștere a frecvenței cardiace corelată cu doza, creșterea maximă apărând în momentul atingerii concentrațiilor maxime. Modificarea maximă a frecvenței cardiace medii, apărută la 2 ore de la administrare, a fost de +7,8 bătăi pe minut (bpm) pentru doza de 0,5 mg și de +29,1 bpm pentru doza de 2,5 mg.

S-a observat creșterea tranzitorie a valorii medii a QTc pentru ambele doze în perioadele de creștere a frecvenței cardiace, iar modificarea maximă a valorii medii a QTcF (corecție Fridericia) a fost de +5,0 msec, care a apărut la 2 ore pentru doza de 0,5 mg și de +10,0 msec, care a apărut la 1 oră pentru doza de 2,5 mg.

Copii și adolescenți

În cadrul unui studiu clinic deschis pe 8 copii și 10 adolescenți (care a inclus pacienți naivi la tratamentul cu anagrelidă sau cărora li se administrase anagrelidă timp de până la 5 ani anterior studiului), numărul median de trombocite a scăzut la niveluri controlate după 12 săptămâni de tratament. Doza zilnică medie a tins să fie mai mare la adolescenți.

În cadrul unui studiu bazat pe datele registrelor cu privire la boală la copii și adolescenți, numărul de trombocite median s-a redus față de momentul diagnosticului și s-a menținut timp de până la 18 luni la 14 pacienți copii și adolescenți cu trombocitemie esențială (4 copii și 10 adolescenți) prin tratamentul cu anagrelidă. În cadrul studiilor deschise anterioare, reducerea numărului de trombocite median a fost observată la 7 copii și 9 adolescenți tratați pentru o perioadă cuprinsă între 3 luni și 6,5 ani.

Doza zilnică totală medie de anagrelidă în cadrul tuturor studiilor pe pacienți copii și adolescenți cu TE a fost foarte variabilă, dar per global, datele sugerează că adolescenții ar putea urma un tratament cu doză inițială și doze de întreținere similare cu ale adulților, pentru copiii cu vârsta mai mare de 6 ani fiind mai adecvată o doză inițială mai mică, de 0,5 mg/zi (vezi pct. 4.2, 4.4, 4.8, 5.2). La toți pacienții copii și adolescenți, este necesară titrarea atentă la o doză zilnică specifică pacientului. Acest medicament a fost autorizat în „condiții excepționale”.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

În urma administrării anagrelidei la om, cel puțin 70% este absorbită din tractul gastro-intestinal. La subiecții care nu au consumat deloc alimente, concentrațiile plasmatice maxime apar la aproximativ 1 oră de la administrare. Datele farmacocinetice de la subiecți sănătoși au arătat că alimentele reduc C_{max} a anagrelidei cu 14%, dar cresc ASC cu 20%. Alimentele au redus, de asemenea, C_{max} a metabolitului activ, 3-hidroxi-anagrelida, cu 29%, deși nu au avut niciun efect asupra ASC.

Metabolizare

Anagrelida este metabolizată în principal de către CYP1A2, formând 3-hidroxi-anagrelidă, care este mai departe metabolizată prin intermediul CYP1A2 în metabolitul inactiv, 2-amino-5,6-dicloro-3,4-dihidrochinazolină.

Efectul omeprazolului, un inductor al CYP1A2, asupra proprietăților farmacocinetice ale anagrelidei a fost investigat la 20 de subiecți adulți sănătoși, în urma administrării zilnice a mai multor doze de 40 mg. Rezultatele au indicat faptul că în prezența omeprazolului, valorile $ASC_{(0-\infty)}$, $ASC_{(0-t)}$, și C_{max} ale anagrelidei au fost reduse cu 27%, 26% și, respectiv, 36%, iar valorile corespunzătoare pentru 3-hidroxi-anagrelidă, un metabolit al anagrelidei, au fost reduse cu 13%, 14% și, respectiv, 18%.

Eliminare

Timpul de înjumătățire plasmatică al anagrelidei este scurt, de aproximativ 1,3 ore, și, așa cum era de așteptat din valoarea timpului său de înjumătățire plasmatică, nu există nicio dovadă privind acumularea anagrelidei în plasmă. Mai puțin de 1% se recuperează în urină ca anagrelidă. Recuperarea medie a 2-amino-5,6-dicloro-3,4-dihidrochinazolinei în urină este de aproximativ 18-35% din doza administrată.

În plus, aceste rezultate nu demonstrează autoinducția eliminării anagrelidei.

Liniaritate

Proportionalitatea cu doza a fost constatată în intervalul de doză de la 0,5 mg la 2 mg.

Copii și adolescenți

Datele farmacocinetice de la copii și adolescenți expuși care nu au consumat alimente (cu vârste cuprinse între 7 și 16 ani) cu trombocitemie esențială arată că expunerea normalizată în funcție de doză, C_{max} și ASC, a anagrelidei tinde să fie mai mare la copii/adolescenți față de adulți. De asemenea, a existat o tendință de creștere a expunerii normalizate în funcție de doză la metabolitul activ.

Vârstnici

Datele farmacocinetice, în condiții de repaus alimentar, de la pacienții vârstnici (cu vârste cuprinse între 65 și 75 de ani) cu TE, comparate cu cele de la pacienții adulți (cu vârste cuprinse între 22 și 50 de ani), indică faptul că C_{max} și ASC pentru anagrelidă au fost cu 36%, respectiv, cu 61% mai mari la pacienții vârstnici, în schimb C_{max} și ASC pentru metabolitul activ, 3-hidroxi-anagrelidă, au fost cu 42%, respectiv, cu 37% mai mici la pacienții vârstnici. Aceste diferențe au fost, probabil, determinate de o metabolizare pre-sistemică mai redusă a anagrelidei la 3-hidroxi-anagrelidă în cazul pacienților vârstnici.

5.3 Date preclinice de siguranță

Toxicitatea după doze repetate

În urma administrării orale repetate a anagrelidei la câini, s-au observat hemoragie subendocardică și necroză miocardică focală la doze de 1 mg/kg și zi sau mai mari la masculii și la femele, masculii fiind mai sensibili. Nivelul de dozaj la care nu s-a observat niciun efect (no observed effect level, NOEL) pentru masculii de câine (0,3 mg/kg și zi) corespunde cu de 0,1, 0,1 și 1,6 ori ASC la om pentru anagrelidă la 2 mg/zi și, respectiv, metabolii BCH24426 și RL603.

Toxicitate asupra funcției de reproducere

Fertilitatea

La masculii de șobolan, s-a constatat că anagrelida în doze orale de până la 240 mg/kg și zi (>1000 ori doza de 2 mg/zi, pe baza suprafeței corporale) nu are niciun efect asupra fertilității și performanței de reproducere. La femelele de șobolan, s-au observat creșteri ale pierderilor pre- și post-implantare și o scădere a numărului mediu de embrioni vii la 30 mg/kg și zi. NOEL (10 mg/kg și zi) pentru acest efect a fost de 143, 12 și 11 ori mai mare decât ASC la om pentru o doză administrată de anagrelidă de 2 mg/zi și, respectiv, metaboliții BCH24426 și RL603.

Studii privind dezvoltarea embriofetală

Dozele de anagrelidă toxice pentru mame la șobolan și iepure au fost asociate cu resorbție crescută a embrionului și mortalitatea fătului.

În cadrul unui studiu privind dezvoltarea pre- și post-natală la femele de șobolan, anagrelida în doze orale de ≥ 10 mg/kg a produs o creștere non-adversă a duratei gestației. La doza NOEL (3 mg/kg și zi), ASC pentru anagrelidă și metaboliții BCH24426 și RL603 au fost de 14, 2 și, respectiv, 2 ori mai mari decât ASC la oamenii cărora li s-a administrat o doză orală de anagrelidă de 2 mg/zi.

Anagrelida la ≥ 60 mg/kg a crescut durata parturii și mortalitatea la femelă și respectiv la făt. La doza NOEL (30 mg/kg și zi), ASC pentru anagrelidă și metaboliții BCH24426 și RL603 au fost de 425, 31 și 13 ori mai mari decât ASC la oamenii cărora li s-a administrat o doză orală de anagrelidă de 2 mg/zi.

Potențial mutagen și cancerigen

Studiile privind potențialul genotoxic al anagrelidei nu au identificat niciun efect mutagen sau clastogen.

Într-un studiu de carcinogeneză de doi ani efectuat la șobolani, s-au făcut descoperiri non-neoplazice și neoplazice, legate de sau atribuibile unui efect farmacologic exagerat. Printre acestea, incidența feocromocitomului medulosuprarenalian a crescut în raport cu grupul de control la masculi la toate nivelele de dozaj (≥ 3 mg/kg și zi) și la femele cărora li s-au administrat 10 mg/kg și zi sau mai mult. Cea mai mică doză la masculi (3 mg/kg și zi) corespunde unei valori egală cu de 37 ori expunerea, ASC, la om după o doză de 1 mg de două ori pe zi. Adenocarcinoamele uterine, de origine epigenetică, pot fi legate de efectul inductor asupra enzimelor din familia CYP1. Acestea au fost observate la femelele cărora li s-au administrat 30 mg/kg și zi, corespunzând unei valori egală cu de 572 ori expunerea, ASC, la om după o doză de 1 mg de două ori pe zi.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Conținutul capsulei

Povidonă (E1201)

Lactoză anhidră

Lactoză monohidrat

Celuloză microcristalină (E460)

Crospovidonă

Stearat de magneziu

Capsula

Gelatină

Dioxid de titan (E171)

Cerneala de imprimare

Shellac

Amoniac concentrat
Hidroxid de potasiu (E525)
Oxid negru de fier (E172)

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

4 ani.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Flacoane din polietilenă de înaltă densitate (PEÎD) cu sistem de închidere securizat pentru copii și desicant, conținând 100 capsule.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Fără cerințe speciale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/04/295/001

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 16 noiembrie 2004
Data ultimei reînnoiri a autorizației: 18 iulie 2014

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXA II

- A. FABRICANTUL(FABRICANȚII) RESPONSABIL(I)
PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA
ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI
DE PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA
SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

A. FABRICANTUL(FABRICANȚII) RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa fabricantului(fabricanților) responsabil(i) pentru eliberarea seriei

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

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală restrictivă (Vezi anexa I: Rezumatul caracteristicilor produsului, pct. 4.2).

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Deținătorul acestei autorizații de punere pe piață trebuie să informeze Comisia Europeană cu privire la planurile de comercializare a medicamentului autorizat prin această decizie.

- **Rapoartele periodice actualizate privind siguranța**

Cerințele pentru depunerea rapoartelor periodice actualizate privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele.

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

- **Planul de management al riscului (PMR)**

Nu este cazul.

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

CUTIA

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Xagrid 0,5 mg capsule
anagrelidă

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

O capsulă conține anagrelidă 0,5 mg (sub formă de clorhidrat de anagrelidă).

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține și lactoză. Pentru informații suplimentare, vezi prospectul.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

100 capsule

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Administrare orală.
A se citi prospectul înainte de utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/04/295/001

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Xagrid

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

INFORMAȚII CARE TREBUIE AMBALAJUL PRIMAR**ETICHETA FLACONULUI****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Xagrid 0,5 mg capsule
anagrelidă

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

O capsulă conține anagrelidă 0,5 mg (sub formă de clorhidrat de anagrelidă).

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține și lactoză. Pentru informații suplimentare, vezi prospectul.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

100 capsule

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Administrare orală.
A se citi prospectul înainte de utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Takeda Pharmaceuticals International AG Ireland Branch
Dublin 2
Irlanda

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/04/295/001

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru pacient

Xagrid 0,5 mg capsule anagrelidă

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să luați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este Xagrid și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să luați Xagrid
3. Cum să luați Xagrid
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Xagrid
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Xagrid și pentru ce se utilizează

Xagrid conține substanța activă, anagrelidă. Xagrid este un medicament care intervine în dezvoltarea trombocitelor. Acesta reduce numărul trombocitelor produse de măduva osoasă, ceea ce duce la reducerea numărului de trombocite în sânge la o valoare mai aproape de valoarea normală. Din acest motiv, medicamentul este utilizat în tratamentul pacienților cu trombocitemie esențială.

Trombocitemia esențială este o afecțiune care apare când măduva osoasă produce prea multe dintre celulele sanguine cunoscute sub numele de trombocite. Un număr mare de trombocite în sânge poate cauza probleme grave ale circulației sângelui și cheaguri de sânge.

2. Ce trebuie să știți înainte să luați Xagrid

Nu luați Xagrid:

- dacă sunteți alergic la anagrelidă sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerat la pct. 6). O reacție alergică poate fi recunoscută prin apariția unei erupții pe piele, mâncărimi, umflarea feței sau buzelor sau senzație de lipsă de aer;
- dacă aveți afecțiuni hepatice moderate sau severe;
- dacă aveți afecțiuni renale moderate sau severe.

Atenționări și precauții

Înainte să luați Xagrid, adresați-vă medicului dumneavoastră:

- dacă dumneavoastră aveți sau credeți că aveți probleme cu inima;
- dacă ați prezentat la naștere sau aveți în familie antecedente de prelungire a intervalului QT (observată pe ECG, înregistrarea electrică a inimii) sau dacă luați alte medicamente care determină modificări anormale ale ECG sau dacă aveți concentrații scăzute de electroliți, de exemplu potasiu, magneziu sau calciu (vezi pct. „Xagrid împreună cu alte medicamente”);

- dacă aveți probleme cu ficatul sau rinichii.

În asociere cu acid acetilsalicilic (o substanță prezentă în multe medicamente utilizate pentru calmarea durerii și scăderea febrei, ca și pentru prevenirea formării cheagurilor de sânge, cunoscută de asemenea sub numele de aspirină), există un risc crescut de apariție a unor hemoragii (sângerări) majore (vezi pct. „Xagrid împreună cu alte medicamente”).

În timpul tratamentului cu Xagrid, trebuie să luați doza exactă prescrisă de medicul dumneavoastră. Nu întrerupeți administrarea medicamentului fără a discuta mai întâi cu medicul dumneavoastră. Nu trebuie să încetați brusc administrarea acestui medicament din proprie inițiativă, întrucât acest lucru poate duce la un risc crescut de accident vascular cerebral.

Semnele și simptomele accidentului vascular cerebral pot include amorțeală sau slăbiciune bruscă la nivelul feței, brațului sau piciorului, în special pe o parte a corpului, confuzie bruscă, dificultăți de vorbire sau dificultăți de înțelegere a vorbirii, probleme bruște de vedere la unul sau la ambii ochi, probleme bruște la mers, amețeli, pierdere a echilibrului sau lipsă de coordonare și durere de cap severă, bruscă, fără o cauză cunoscută. Vă rugăm să cereți imediat ajutor medical.

Copii și adolescenți

Există informații insuficiente cu privire la utilizarea Xagrid la copii și adolescenți și de aceea, acest medicament trebuie utilizat cu precauție.

Xagrid împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente.

Anunțați medicul dacă luați oricare dintre următoarele medicamente:

- Medicamente care pot modifica ritmul inimii, de exemplu: sotalol, amiodaronă;
- Fluvoxamină, utilizată în tratarea depresiei;
- Anumite tipuri de antibiotice, cum este enoxacina, utilizată pentru tratamentul infecțiilor;
- Teofilină, utilizată pentru tratarea problemelor severe respiratorii și de astm bronșic;
- Medicamente pentru tratarea tulburărilor cardiace, de exemplu: milrinonă, enoximonă, amrinonă, olprinonă și cilostazol;
- Acid acetilsalicilic (o substanță prezentă în multe medicamente utilizate pentru calmarea durerii și scăderea febrei, ca și pentru prevenirea formării cheagurilor de sânge, cunoscută de asemenea sub numele de aspirină);
- Alte medicamente utilizate pentru tratarea afecțiunilor care afectează trombocitele din sânge, de exemplu: clopidogrel;
- Omeprazol, utilizat pentru a reduce cantitatea de acid produsă în stomac;
- Contraceptive orale: Dacă manifestați diaree severă în timp ce luați acest medicament, acest lucru poate reduce eficacitatea contraceptivelor orale și se recomandă utilizarea unei metode suplimentare de contracepție (de exemplu, prezervativul). Consultați instrucțiunile din prospectul pentru pacient al medicamentului contraceptiv pe care îl luați.

Xagrid sau aceste medicamente nu pot acționa în mod corespunzător dacă sunt luate împreună.

Dacă nu sunteți sigur, cereți sfatul medicului dumneavoastră sau farmacistului.

Sarcina și alăptarea

Anunțați-vă medicul dacă sunteți gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă. Xagrid nu trebuie luat de femeile gravide. Femeile care pot rămâne gravide trebuie să se asigure că utilizează metode contraceptive eficiente când iau Xagrid. Adresați-vă medicului dumneavoastră pentru recomandări în privința contracepției.

Spuneți medicului dumneavoastră dacă alăptați sau intenționați să vă alăptați bebelușul. Xagrid nu trebuie luat în timpul alăptării. Trebuie să întrerupeți alăptarea dacă luați Xagrid.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Unii pacienți care au luat Xagrid au raportat amețeli. Nu conduceți vehicule sau nu folosiți utilaje dacă prezentați amețeli.

Xagrid conține lactoză

Lactoza este una dintre componentele acestui medicament. Dacă vi s-a spus că nu tolerați anumite zaharuri, contactați medicul înainte de a lua acest medicament.

3. Cum să luați Xagrid

Luați întotdeauna Xagrid exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră. Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur.

Cantitatea de Xagrid pe care o iau pacienții poate fi diferită, iar acest lucru depinde de starea dumneavoastră. Medicul vă va prescrie cea mai bună doză în cazul dumneavoastră.

Doza inițială uzuală de Xagrid este de 1 mg. Luați această doză sub formă de o capsulă de 0,5 mg de două ori pe zi, timp de cel puțin o săptămână. După această perioadă, medicul dumneavoastră poate fie să crească, fie să reducă numărul de capsule pe care să le luați, pentru a găsi cea mai potrivită doză pentru dumneavoastră, care să fie cât mai eficace în tratarea afecțiunii.

Capsulele trebuie înghițite întregi, cu un pahar de apă. Nu zdrobiți capsulele și nu diluați conținutul în lichid. Puteți lua capsulele cu mâncare, după o masă sau pe stomacul gol. Cel mai bine este să luați capsula (capsulele) la aceeași oră în fiecare zi.

Nu luați mai multe sau mai puține capsule decât v-a recomandat medicul dumneavoastră. **Nu** întrerupeți administrarea medicamentului fără a discuta mai întâi cu medicul dumneavoastră. Nu trebuie să încetați brusc administrarea acestui medicament din proprie inițiativă. Medicul vă va cere să vă faceți analize de sânge la intervale regulate pentru a verifica dacă medicamentul acționează eficient și dacă ficatul și rinichii dumneavoastră funcționează bine.

Dacă luați mai mult Xagrid decât trebuie

Dacă luați mai mult Xagrid decât trebuie sau dacă altcineva a luat medicamentul dumneavoastră, anunțați imediat un medic sau farmacist. Arătați-le cutia de Xagrid.

Dacă uitați să luați Xagrid

Luați capsulele imediat ce vă aduceți aminte. Luați următoarea doză la ora obișnuită. Nu luați o doză dublă pentru a compensa doza uitată.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, Xagrid poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele. Dacă sunteți îngrijorat, spuneți medicului dumneavoastră.

Reacții adverse grave:

Mai puțin frecvente: Insuficiență cardiacă (semnele includ scurtarea respirației, dureri în piept, umflarea picioarelor din cauza acumulării de lichid), probleme severe cu frecvența sau ritmul bătailor

inimii (tahicardie ventriculară, tahicardie supraventriculară sau fibrilație atrială), inflamația pancreasului, ceea ce cauzează dureri abdominale și de spate severe (pancreatită), vărsături cu sânge sau scaune cu sânge sau de culoare neagră, reducerea severă a numărului de celule sanguine, ceea ce poate cauza slăbiciune, învinețire, sângerare sau infecții (pancitopenie), hipertensiune pulmonară (semnele includ scurtarea respirației, umflarea picioarelor sau a gleznelor și albăstrirea buzelor și pielii).

Rare: Insuficiență renală (atunci când eliminați o cantitate mică de urină sau nu eliminați deloc urina), atac de cord.

Dacă observați oricare dintre aceste reacții adverse, adresați-vă imediat medicului dumneavoastră.

Reacții adverse foarte frecvente: pot afecta mai mult de 1 persoană din 10

Dureri de cap.

Reacții adverse frecvente: pot afecta cel mult 1 din 10 persoane

Amețeli, oboseală, bătăi ale inimii rapide, neregulate sau puternice (palpitații), senzație de rău (greață), diaree, dureri de stomac, gaze, stare de rău (vărsături), scăderea numărului celulelor roșii (anemie), retenție de lichid sau erupție pe piele.

Reacții adverse mai puțin frecvente: pot afecta cel mult 1 din 100 persoane

O stare de slăbiciune sau de rău, tensiune arterială mare, bătăi ale inimii neregulate, leșin, frisoane sau febră, indigestie, pierderea poftei de mâncare, constipație, învinețire, sângerare, umflături (edem), pierdere în greutate, dureri musculare, articulații dureroase, dureri de spate, scăderea sau pierderea senzației sau sensibilității, cum ar fi amorțeli, în special la nivelul pielii, senzații sau stări anormale, cum ar fi furnicăături și înțepături, insomnie, depresie, confuzie, nervozitate, gură uscată, pierderi de memorie, senzație de lipsă de aer, sângerări nazale, infecții pulmonare grave însoțite de febră, scurtarea respirației, tuse, flegmă; pierderea părului, senzație de mâncărime sau modificări de culoare ale pielii, impotență, dureri în piept, scăderea trombocitelor sanguine, ceea ce crește riscul de sângerare sau învinețire (trombocitopenie), acumulare de lichid în jurul plămânilor sau o creștere a valorilor enzimelor hepatice. Medicul vă poate face analiza sângelui, care ar putea arăta o creștere a valorilor enzimelor hepatice.

Reacții adverse rare: pot afecta cel mult 1 din 1000 persoane

Sângerarea gingiilor, creșterea în greutate, dureri în piept severe (angină pectorală), afecțiuni ale mușchiului cardiac (semnele includ oboseală, dureri în piept și palpitații), mărirea inimii, acumulare de lichid în jurul inimii, spasme dureroase ale vaselor de sânge de pe inimă (în repaus, de obicei noaptea sau dimineața devreme) (angină Prinzmetal), pierderea coordonării, dificultăți de vorbire, piele uscată, migrene, tulburări de vedere sau vedere dublă, zgomot în urechi, amețeli la ridicarea în picioare (în special la ridicarea de pe scaun sau din poziție orizontală), nevoie crescută de eliminare a urinei noaptea, dureri, simptome asemănătoare cu cele ale gripei, somnolență, lărgirea vaselor sanguine, inflamația intestinului gros (semnele includ: diaree, de obicei cu sânge și mucus, dureri de stomac, febră), inflamația stomacului (semnele includ: durere, greață, vărsături), o zonă cu densitate anormală în plămân, creșterea nivelului creatininei la analizele de sânge, ceea ce poate fi un semn de probleme cu rinichii.

S-au raportat următoarele reacții adverse, dar nu se cunoaște exact cât de frecvent apar:

- bătăi neregulate ale inimii, care poate pune viața în pericol (torsada vârfulor);
- inflamația ficatului, simptomele incluzând greață, vărsături, mâncărime, îngălbenirea pielii și ochilor, decolorarea scaunului și urinei (hepatită);
- inflamația plămânilor (semnele includ febră, tuse, dificultăți de respirație, respirație șuierătoare, ceea ce cauzează cicatrizarea plămânilor) (alveolită alergică, incluzând boală pulmonară interstițială, pneumonită);
- inflamația rinichilor (nefrită tubulo-interstițială).
- accident cerebral vascular (vezi pct. 2).

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul **sistemului național de raportare**, așa cum este menționat în **Anexa V**. Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Xagrid

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie și pe eticheta flaconului după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

Dacă medicul vă întrerupe tratamentul, nu păstrați capsulele rămase decât dacă medicul vă cere acest lucru. Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Xagrid

Substanța activă este anagrelida. Fiecare capsulă conține anagrelidă 0,5 mg (sub formă de clorhidrat de anagrelidă).

Celelalte componente sunt:

Conținutul capsulei: povidonă (E1201); crospovidonă; lactoză anhidră; lactoză monohidrat; celuloză microcristalină (E460) și stearat de magneziu.

Învelișul capsulei: gelatină și dioxid de titan (E171).

Cerneală de imprimare: shellac; amoniac concentrat; hidroxid de potasiu (E525); oxid negru de fer (E172).

Cum arată Xagrid și conținutul ambalajului

Xagrid este furnizat sub forma unor capsule tari, albe și opace. Acestea sunt marcate cu „S 063”. Capsulele sunt furnizate în flacoane care conțin 100 capsule. Flaconul conține, de asemenea, un mic recipient sigilat. Acesta conține un agent desicant pentru a menține capsulele uscate. Păstrați recipientul sigilat în flacon. Nu scoateți și nu ingerați agentul desicant.

Deținătorul autorizației de punere pe piață și fabricantul

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

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

Takeda 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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Acest prospect a fost revizuit în.

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>. Există, de asemenea, linkuri cu alte site-uri despre boli rare și tratamente.