

PRÍLOHA I

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Xagrid 0,5 mg tvrdé kapsuly.

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá tvrdá kapsula obsahuje 0,5 mg anagrelidu (ako anagrelidhydrochlorid).

Pomocná látka (Pomocné látky) so známym účinkom

Každá tvrdá kapsula obsahuje monohydrát laktózy (53,7 mg) a bezvodú laktózu (65,8 mg).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Tvrdá kapsula.

Matná tvrdá kapsula bielej farby s potlačou S 063.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Xagrid je indikovaný na redukciiu zvýšeného počtu krvných doštičiek pre rizikových pacientov trpiacich esenciálnou trombocytémiou (essential thrombocythaemia - ET), ktorí sú neznášateľní voči bežnej liečbe alebo ktorých zvýšený počet krvných doštičiek sa nepodarilo znížiť bežnou liečbou na prijateľnú úroveň.

Rizikový pacient

Rizikový pacient trpiaci esenciálnou trombocytémiou je charakterizovaný jedným alebo viacerými z nasledovných znakov:

- vek nad 60 rokov alebo
- počet trombocytov väčší ako $1000 \times 10^9/l$ alebo
- výskyt trombo-hemoragických príhod v anamnéze.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liečbu Xagridom má začať lekár so skúsenosťami v liečbe primárnej trombocytémie.

Dávkovanie

Odporúčaná počiatočná dávka anagrelidu je 1 mg/deň, ktorá by sa mala podávať perorálne v dvoch rozdelených dávkach (0,5 mg/dávku).

Počiatočná dávka by sa mala udržať najmenej jeden týždeň. Po týždni sa môže dávka individuálne titrovať, aby sa dosiahla najnižšia účinná dávka potrebná na zníženie a/alebo udržanie počtu krvných doštičiek pod hladinou $600 \times 10^9/l$ a v ideálnom prípade na úrovni medzi 150 až $400 \times 10^9/l$. Zvýšenie dávok nesmie prekročiť hladinu 0,5 mg/deň v akomkoľvek týždni a maximálna odporúčaná jednorazová dávka by nemala prekročiť 2,5 mg (pozri časť 4.9). Počas klinického vývoja boli použité dávky 10 mg/deň.

Účinky liečby anagrelidom je potrebné pravidelne monitorovať (pozri časť 4.4). Ak je počiatočná dávka vyššia ako 1 mg za deň, počet trombocytov by sa mal sledovať každé dva dni počas prvého týždňa liečby a potom minimálne raz do týždňa, až kým sa nedosiahne stabilná udržiavacia dávka. Charakteristické je zaznamenanie poklesu počtu krvných doštičiek do 14 až 21 dní od začatia liečby

a u väčšiny pacientov sa pozoruje adekvátna odpoveď na liečbu, ktorá sa udržiava pri dávkach od 1 do 3 mg/deň (ďalšie informácie o klinických účinkoch nájdete v časti 5.1).

Starší

Pozorované rozdiely vo farmakokinetike medzi staršími a mladými pacientami s ET (pozri časť 5.2) neoprávňovali na použitie rozdielneho začiatočného režimu dávkovania alebo rozdielnych krokov pre titráciu dávky na dosiahnutie dávkovania anagrelidu prispôsobeného individuálnemu pacientovi.

Počas klinického vývoja bolo približne 50% pacientov liečených anagrelidom vo veku nad 60 rokov a nevyžadovali si žiadne zvláštne úpravy dávok. Ako sa však očakávalo, u pacientov z tejto vekovej kategórie sa vyskytli závažné nežiaduce účinky (najmä srdcové) v dvojnásobnej miere.

Porucha funkcie obličiek

Pre túto skupinu pacientov sú k dispozícii obmedzené farmakokinetické údaje. Pred začatím liečby sa majú najskôr stanoviť potenciálne riziká a prínosy liečby anagrelidom u pacientov s porušenou funkciou obličiek (pozri časť 4.3).

Porucha funkcie pečene

Pre túto skupinu pacientov sú k dispozícii obmedzené farmakokinetické údaje. Avšak pečenný metabolizmus predstavuje hlavnú cestu vylučovania anagrelidu a preto sa môže predpokladať, že funkcia pečene ovplyvní tento proces. Preto sa neodporúča liečiť anagrelidom pacientov so stredne ťažkou alebo ťažkou poruchou funkcie pečene. Pred začatím liečby sa majú najskôr stanoviť potenciálne riziká a prínosy liečby anagrelidom u pacientov s miernou poruchou funkcie pečene (pozri časti 4.3 a 4.4).

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť anagrelidu u detí neboli doteraz stanovené. Skúsenosti s použitím u detí a dospievajúcich sú veľmi obmedzené, anagrelid sa má u tejto skupiny pacientov používať s opatrnosťou. V prípade chýbania osobitných pediatrických pokynov sú diagnostické kritéria WHO pre diagnózu ET u dospelých považované za relevantné pre pediatrickú populáciu. Diagnostické pokyny pre esenciálnu trombocytémiu majú byť pozorne sledované a v prípade neistoty diagnóza pravidelne prehodnotená, so snahou odlišiť od hereditárnej alebo sekundárnej trombocytózy, čo môže zahŕňať genetickú analýzu a biopsiu kostnej drene.

Typicky cytoreduktívna terapia sa zvažuje u vysoko rizikových pediatrických pacientov.

Liečba anagrelidom sa má začať len pokiaľ pacient vykazuje známky progresie ochorenia alebo trpí trombózou. Ak sa liečba začne, prínosy a riziká liečby anagrelidom musia byť pravidelne sledované a potreba pokračovania liečby pravidelne vyhodnotená.

Ciele počtu doštičiek priradí individuálne každému pacientovi ošetrojúci lekár.

Prerušenie liečby sa má zvážiť u pediatrických pacientov, ktorí nemajú uspokojivé odpovede na liečbu po približne 3 mesiacoch. (pozri časť 4.4.)

V súčasnosti sú dostupné údaje opísané v časti 4.4, 4.8, 5.1 a 5.2, ale neumožňujú uviesť odporúčania na dávkovanie.

Spôsob podávania

Na perorálne použitie. Kapsuly sa musia prehltnúť celé. Nedrvtite ani neriedte obsah v kvapaline.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivosť na anagrelid alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

Pacienti so stredne ťažkou alebo ťažkou poruchou funkcie pečene.

Pacienti so stredne ťažkou až ťažkou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu < 50 ml/min).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Porucha funkcie pečene

Pred začatím liečby sa má sa skôr stanoviť potenciálne riziká a prínosy liečby anagrelidom u pacientov s miernou poruchou funkcie pečene. Neodporúča sa u pacientov so zvýšenou hladinou transamináz (viac ako 5-násobné množstvo hornej hranice normálnych hodnôt) (pozri časti 4.2 a 4.3).

Porucha funkcie obličiek

Pred začatím liečby sa majú najskôr stanoviť potenciálne riziká a prínosy liečby anagrelidom u pacientov s porušenou funkciou obličiek (pozri časti 4.2 a 4.3).

Trombotické riziko

Je potrebné sa vyhnúť náhlemu prerušeniu liečby kvôli riziku nepredvídaného zvýšenia počtu krvných doštičiek, čo môže viesť k potenciálne smrteľným trombotickým komplikáciám, ako napr. mozgový infarkt. Pacienti majú byť poučení, ako rozpoznať včasné prejavy a symptómy naznačujúce trombotické komplikácie, ako je mozgový infarkt a ak sa príznaky objavia vyhľadať lekársku pomoc.

Prerušenie liečby

V prípade prerušenia dávkovania alebo prerušenia liečby je nárast počtu krvných doštičiek variabilný, ale počet krvných doštičiek sa začne zvyšovať do 4 dní od ukončenia liečby anagrelidom a vráti sa na úroveň pred liečbou v priebehu 10 až 14 dní s možným nárastom nad východiskové hodnoty. Preto sa majú krvné doštičky často monitorovať. (pozri časť 4.2.)

Sledovanie

Liečba vyžaduje prísny klinický dozor nad pacientom, ktorý zahŕňa úplné vyšetrenie krvného obrazu (hemoglobín a počet leukocytov a krvných doštičiek), zhodnotenie výsledkov vyšetrení funkcie pečene (ALT a AST), funkcie obličiek (sérový kreatinín a močovina) a elektrolytov (draslík, horčík a vápnik).

Krvné doštičky

Počet krvných doštičiek sa do 4 dní po zastavení liečby anagrelidom zvýši a vráti na úroveň pred začatím liečby do 10 až 14 dní, možno nad hodnoty pred začatím liečby. Preto sa má počet krvných doštičiek často monitorovať.

Kardiovaskulárne

Zaznamenali sa závažné kardiovaskulárne nežiaduce účinky vrátane prípadov torsade de pointes, ventrikulárnej tachykardie, kardiomyopatie, kardiomegálie a kongestívneho zlyhania srdca (pozri časť 4.8).

Anagrelid sa má používať s opatrnosťou u pacientov so známymi rizikovými faktormi, ktoré môžu predlžovať QT interval, ako napríklad kongenitálny syndróm dlhého intervalu QT, pozitívna anamnéza získaného dlhého QTc intervalu, lieky, ktoré môžu predĺžiť QTc interval a hypokaliémia.

Anagrelid sa má používať s opatrnosťou tiež u pacientov, ktorí môžu mať vyššiu maximálnu plazmatickú koncentráciu (C_{max}) anagrelidu alebo jeho aktívneho metabolitu, 3-hydroxyanagrelidu, napr. pri poruche funkcie pečene alebo pri použití s CYP1A2 inhibítormi (pozri časť 4.5).

Je vhodné dôkladné monitorovanie efektu na QTc interval.

Pred začiatkom liečby anagrelidom sa u všetkých pacientov odporúča vykonať predliečebné kardiovaskulárne vyšetrenie vrátane základného EKG a echokardiografie. Všetci pacienti sa majú počas liečby pravidelne monitorovať (napr. EKG alebo echokardiografia) kvôli možným účinkom na kardiovaskulárny systém, ktoré môžu vyžadovať ďalšie kardiovaskulárne vyšetrenie. Hypokaliémia alebo hypomagneziémia sa musia pred podaním anagrelidu korigovať a v priebehu terapie pravidelne monitorovať.

Anagrelid je inhibítor fosfodiesterázy III cyklického AMP a pre jeho pozitívne inotropné a chronotropné účinky sa anagrelid má používať opatrne u pacientov v akomkoľvek veku s diagnostikovaným ochorením srdca alebo s podozrením na toto ochorenie. Navyše sa vyskytli závažné kardiovaskulárne nežiaduce účinky aj u pacientov bez podozrenia na ochorenie srdca a s normálnymi výsledkami kardiovaskulárneho vyšetrenia pred liečbou.

Anagrelid sa má používať len ak potenciálne prínosy liečby prevýšia potenciálne riziká.

Pulmonálna hypertenzia

U pacientov liečených anagrelidom boli hlásené prípady pulmonálnej hypertenzie. Pred začatím liečby a počas liečby anagrelidom majú byť pacienti sledovaní z hľadiska prejavov a príznakov základného kardiopulmonálneho ochorenia.

Pediatrická populácia

Dostupné sú len veľmi limitované údaje o používaní anagrelidu u pediatrickej populácie a anagrelid by sa mal používať u tejto skupiny pacientov s opatnosťou (pozri časti 4.2, 4.8., 5.1 a 5.2).

Rovnako ako u dospeljej populácie má byť pred liečbou a pravidelne počas liečby vykonané úplné vyšetrenie krvného obrazu a zhodnotenie výsledkov vyšetrení funkcie srdca, pečene a obličiek. Ochorenie môže progredovať do myelofibrózy alebo AML. Hoci miera takejto progresie nie je známa, u detí je priebeh ochorenia dlhší a preto je u nich zvýšené riziko malígnej transformácie v porovnaní s dospelými. Deti majú byť pravidelne monitorované kvôli progresii ochorenia v súlade so štandardnými klinickými postupmi ako sú fyzikálne vyšetrenie, zhodnotenie relevantných markerov ochorenia a biopsia kostnej drene.

Akékoľvek abnormality majú byť okamžite vyhodnotené a je potrebné urobiť vhodné opatrenia, ktoré môžu zahŕňať zníženie dávky, prerušenie alebo ukončenie.

Klinicky relevantné interakcie

Anagrelid je inhibítor fosfodiesterázy III cyklického AMP (PDE III). Súčasné používanie anagrelidu s inými inhibítormi PDE III ako napríklad milrinon, amrinon, enoximon, olprinon a cilostazol sa neodporúča.

Súčasné používanie anagrelidu a kyseliny acetylsalicylovej je spojené so závažnými hemoragickými príhodami (pozri časť 4.5).

Pomocné látky

Xagrid obsahuje laktózu. Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami galaktózovej intolerancie, lapónskeho deficitu laktázy alebo glukózo-galaktózovej malabsorpcie nesmú užívať tento liek.

4.5 Liekové a iné interakcie

Uskutočnili sa limitované farmakokinetické a/alebo farmakodynamické štúdie, skúmajúce možné interakcie medzi anagrelidom a inými liekmi.

Účinky iných liečiv na anagrelid

- Štúdie interakcií *in vivo* u ľudí preukázali, že digoxín a warfarín neovplyvňujú farmakokinetické vlastnosti anagrelidu.

Inhibítory CYP1A2

- Anagrelid je primárne metabolizovaný CYP1A2. Je známe, že CYP1A2 je inhibovaný niekoľkými liekmi, vrátane fluvoxamínu a enoxacínu, a tieto lieky by teoreticky mohli nepriaznivo ovplyvniť klírens anagrelidu.

Induktory CYP1A2

- Induktory CYP1A2 (ako napr. omeprazol) môžu znížiť expozíciu anagrelidu (pozri časť 5.2). Dopad na profily bezpečnosti a účinnosti anagrelidu nebol stanovený. Z tohto dôvodu sa pacientom užívajúcim súbežne induktory CYP1A2 odporúča klinické a biologické sledovanie. Pokiaľ je to potrebné, môže sa upraviť dávka anagrelidu.

Účinky anagrelidu na iné liečivá

- Anagrelid preukazuje limitovanú inhibičnú aktivitu voči CYP1A2, čo môže predstavovať teoretickú možnosť interakcie s inými súbežne podávanými liekmi, ktoré zdieľajú rovnaký mechanizmus klirensu, napríklad teofylín.
- Anagrelid je inhibítorom PDE III. Účinky liekov s podobnými vlastnosťami, ako sú inotropné látky milrinon, enoximon, amrinon, olprinon a cilostazol, môže anagrelid zhoršovať.
- Štúdie interakcie *in vivo* u ľudí preukázali, že anagrelid neovplyvňuje farmakokinetické vlastnosti digoxínu alebo warfarínu.
- Pri odporúčanom dávkovaní pri liečbe primárnej trombocytémie môže anagrelid umocniť účinky iných liekov, ktoré spomaľujú alebo pozmeňujú funkciu krvných doštičiek, napr. kyselina acetylsalicylová.
- V klinickej interakčnej štúdiu so zdravými jedincami sa preukázalo, že súbežné podávanie opakovanej dávky anagrelidu 1 mg jedenkrát denne a kyseliny acetylsalicylovej 75 mg jedenkrát denne malo väčšie antiagregačné účinky každého liečiva na krvné doštičky ako podávanie samotnej kyseliny acetylsalicylovej. U niektorých pacientov s ET súbežne liečených kyselinou acetylsalicylovou a anagrelidom sa vyskytli závažné hemorágie. Preto sa majú pred začatím liečby zhodnotiť potenciálne riziká súbežného používania anagrelidu s kyselinou acetylsalicylovou, predovšetkým u pacientov s vysokým rizikovým profilom pre krvácanie.
- Anagrelid môže u niektorých pacientov spôsobovať črevné poruchy a zhoršiť vstrebávanie hormonálnej perorálnej antikoncepcie.

Interakcie s jedlom

- Jedlo spomaľuje vstrebávanie anagrelidu, ale významne nemení systémovú expozíciu.
- Účinky jedla na biologickú dostupnosť sa nepovažujú za klinicky relevantné k užívaniu anagrelidu.

Pediatrická populácia

Interakčné štúdie sa uskutočnili len u dospelých.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Ženy vo fertilnom veku

Ženy vo fertilnom veku majú počas liečby anagrelidom používať primeranú metódu antikoncepcie.

Gravidita

Nie sú k dispozícii žiadne adekvátne údaje o použití anagrelidu u gravidných žien. Štúdie na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu (pozri časť 5.3). Nie je známe potenciálne riziko u ľudí. Preto sa Xagrid neodporúča užívať počas gravidity.

Ak sa anagrelid užíva počas gravidity alebo pacientka počas užívania lieku otehotnie, má byť upozornená na potenciálne riziko pre plod.

Dojčenie

Nie je známe, či sa anagrelid/metabolity vylučujú do ľudského mlieka. Dostupné údaje u zvierat preukázali vylučovanie anagrelidu/metabolitov do mlieka. Riziko u novorodencov/dojčiat nemôže byť vylúčené. Dojčenie má byť počas liečby anagrelidom prerušené.

Fertilita

Nie sú k dispozícii žiadne údaje u ľudí o vplyve anagrelidu na fertilitu. U samcov potkanov sa nepozoroval žiadny vplyv anagrelidu na fertilitu alebo reprodukčné schopnosti. U samic potkanov pri použití dávok prevyšujúcich terapeutické rozmedzie narušil anagrelid implantáciu (pozri časť 5.3).

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Počas klinického vývoja boli bežne hlásené závraty. Ak pacienti majú závraty počas užívania anagrelidu, neodporúča sa viesť vozidlá alebo obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

Bezpečnosť anagrelidu sa skúmala v 4 otvorených klinických štúdiách. V troch z týchto štúdií u 942 pacientov, ktorí dostávali anagrelid v priemernej dávke približne 2 mg/deň, sa zhodnotila bezpečnosť. V týchto štúdiách užívalo 22 pacientov anagrelid až po dobu 4 rokov.

V neskoršej štúdií sa hodnotila bezpečnosť u 3660 pacientov, ktorí užívali anagrelid v priemernej dávke približne 2 mg/deň. V tejto štúdií dostávalo 34 pacientov anagrelid až po dobu 5 rokov.

Najčastejšie nežiaduce účinky hlásené v súvislosti s anagrelidom boli bolesti hlavy, ktoré sa objavili u približne 14%, búšenie srdca u približne 9%, retencia tekutín a nevoľnosť u približne 6% a hnačky objavujúce sa u 5% pacientov. Tieto nežiaduce účinky lieku sa predpokladajú na základe farmakológie anagrelidu (inhibícia PDE III). Pozvoľná titrácia dávkovania môže pomôcť zredukovať tieto účinky (pozri časť 4.2).

Tabuľkový súhrn nežiaducich účinkov

Nežiaduce účinky, ktoré sa objavili v klinických štúdiách, postregistračných bezpečnostných štúdiách a zo spontánnych hlásení, sú uvedené v tabuľke nižšie. V rámci tried orgánových systémov sú uvedené pod nasledovnými názvami: veľmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$); zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$), veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$), neznáme (z dostupných údajov). V každej skupine frekvencií sú nežiaduce účinky uvedené v poradí podľa klesajúcej závažnosti.

Trieda orgánových systémov MedDRA	Frekvencia výskytu nežiaducich účinkov				
	<i>Veľmi časté</i>	<i>Časté</i>	<i>Menej časté</i>	<i>Zriedkavé</i>	<i>Neznáme</i>
<i>Poruchy krvi a lymfatického systému</i>		Anémia	pancytopenia trombocytopenia krvácanie ekchymóza		
<i>Poruchy metabolizmu a výživy</i>		retencia tekutín	edém strata hmotnosti	prírastok hmotnosti	
<i>Poruchy nervového systému</i>	bolesť hlavy	Závraty	depresia amnézia zmätenosť nospavosť parestézia znížená citlivosť nervozita sucho v ústach	migréna dyzartria somnia abnormálna koordinácia	mozgový infarkt
<i>Poruchy oka</i>				diplopia abnormálne videnie	
<i>Poruchy ucha a labyrintu</i>				tinnitus	

Trieda orgánových systémov MedDRA	Frekvencia výskytu nežiaducich účinkov				
	<i>Veľmi časté</i>	<i>Časté</i>	<i>Menej časté</i>	<i>Zriedkavé</i>	<i>Neznáme</i>
<i>Poruchy srdca a srdcovej činnosti</i>		tachykardia palpitácie	komorová tachykardia kongestívne zlyhanie srdca fibrilácia predsieni supraventrikulárna tachykardia arytmia hypertenzia synkopa	infarkt myokardu kardiomyopatia kardiomegália perikardiálny výpotok angina pectoris posturálna hypotenzia vazodilatácia Prinzmetalova angína	Torsade de pointes
<i>Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína</i>			pulmonálna hypertenzia pneumónia pleurálny výpotok dyspnoe krvácanie z nosa	pľúcne infiltráty	Intersticiálna pľúcna choroba vrátane pneumonitídy a alergického zápalu alveolu
<i>Poruchy gastrointestinálneho traktu</i>		hnačka vracanie abdominálna bolesť nevoľnosť plynatosť	gastrointestinálne krvácanie pankreatitída anorexia poruchy trávenia zápcha gastrointestinálne poruchy	kolitída gastritída krvácanie z ďasien	
<i>Poruchy pečene a žlčových ciest</i>			zvýšená hladina pečeňových enzýmov		hepatitída
<i>Poruchy kože a podkožného tkaniva</i>		Vyrážka	alopécia pruritus sfarbenie pokožky	suchá koža	
<i>Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva</i>			artralgia myalgia bolesť chrbta		
<i>Poruchy obličiek a močových ciest</i>			impotencia	zlyhanie obličiek noktúria	tubulo-intersticiálna nefritída
<i>Celkové poruchy a reakcie v mieste podania</i>		Únava	bolesť hrudníka horúčka triaška nevoľnosť slabosť	príznaky podobné chrípke bolesť asténia	
<i>Laboratórne a funkčné vyšetrenia</i>				zvýšenie krvného kreatinínu	

* Mozgový infarkt (pozri časť 4.4 Trombotické riziko)

Pediatrická populácia

48 pacientov vo veku 6 až 17 rokov (19 detí a 29 dospelých) dostávalo anagrelid až 6,5 roka buď v klinických štúdiách alebo ako súčasť registra ochorenia (pozri časť 5.1).

Väčšina pozorovaných nežiaducich účinkov je medzi tými, ktoré sú uvedené v SPC. Avšak údaje o bezpečnosti sú obmedzené a neumožňujú vykonať zmysluplné porovnanie medzi dospelými a pediatrickými pacientmi (pozri časť 4.4).

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**.

4.9 Predávkovanie

Po marketingu boli hlásené prípady úmyselného predávkovania anagrelidom. Medzi údajné príznaky patrili sínusová tachykardia a zvracanie. Príznaky boli zvládnuté konzervatívnym postupom.

Ukázalo sa, že anagrelid pri dávkach vyšších ako sa odporúča, spôsobuje zníženie krvného tlaku s príležitostnými prípadmi hypotenzie. Jediná 5 mg dávka anagrelidu môže viesť k poklesu krvného tlaku, ktorý vo väčšine prípadov sprevádzajú závraty.

Špecifická protilátka pre anagrelid nebola určená. V prípade predávkovania je potrebný prísny lekársky dohľad, ktorý zahŕňa monitorovanie počtu krvných doštičiek pre možnú trombocytopeniu. Dávkovanie by sa malo znížiť, alebo ak je potrebné aj prerušiť, až kým sa počet trombocytov nevráti do normálnych hodnôt. (pozri časť 4.4.).

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Iné cytostatiká, ATC kód: L01XX35.

Mechanizmus účinku

Presný mechanizmus účinku, ktorým anagrelid znižuje počet krvných doštičiek, nie je známy. V štúdiách s bunkovými kultúrami anagrelid tlmil expresiu transkripčných faktorov, vrátane GATA-1 a FOG-1 potrebných pre megakaryocytopoézu, čo nakoniec viedlo k zníženiu produkcie krvných doštičiek.

Štúdie ľudskej megakaryocytopoézy *in vitro* potvrdili, že inhibičné pôsobenie anagrelidu na tvorbu krvných doštičiek u človeka je sprostredkované brzdením dozrievania megakaryocytov a zmenšovaním ich veľkosti. Dôkaz podobného pôsobenia *in vivo* sa pozoroval pri bioptických vzorkách kostnej drene od liečených pacientov.

Anagrelid je inhibítor fosfodiesterázy III cyklického AMP.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Bezpečnosť a účinnosť anagrelidu ako látky znižujúcej krvné doštičky sa hodnotili v štyroch otvorených, neriadených klinických štúdiách (čísla štúdií: 700-012, 700-014, 700-999 a 13970-301) a zahŕňali viac ako 4000 pacientov s myeloproliferatívnymi neoplazmami (MPN – *myeloproliferative neoplasms*). U pacientov s esenciálna trombocytémiou bola úplná odpoveď definovaná ako zníženie počtu krvných doštičiek na hladinu pod $600 \times 10^9/l$ alebo viac ako 50%-né zníženie počiatočného stavu a udržanie tohto zníženia po dobu najmenej 4 týždňov. V štúdiách 700-012, 700-014, 700-999 a 13970-301 sa doba úplnej odpovede pohybovala od 4 do 12 týždňov. Klinický prospech z hľadiska trombo-hemoragických príhod nebol presvedčivo dokázaný.

Efekt na srdcovú frekvenciu a QTc interval

Efekt dvoch dávok anagrelidu (0,5 mg a 2,5 mg jednorázová dávka) na srdcovú frekvenciu a QTc interval bol hodnotený v dvojito zaslepenej, randomizovanej, placebom a účinnou látkou kontrolovanej, skríženej štúdií u zdravých dospelých mužov a žien.

K vzostupu srdcovej frekvencie v závislosti na dávke došlo v priebehu prvých 12 hodín, pričom maximálny vzostup sa objavil v čase maximálnej koncentrácie. Maximálna zmena priemernej tepovej frekvencie nastala za 2 hodiny po podaní lieku a bola +7,8 tepov za minútu pre dávku 0,5 mg a +29,1 tepov za minútu pre dávku 2,5 mg.

Prechodné predĺženie priemerného QTc bolo pozorované u oboch dávok v čase zrýchlenia tepovej frekvencie a maximálne zmeny priemerného QTcF (Fridericia correction) boli +5,0 ms po 2 hodinách pre dávku 0,5 mg a +10,0 ms po 1 hodine pre dávku 2,5 mg.

Pediatrická populácia

V otvorenej klinickej štúdiu u 8 detí a 10 dospelých (vrátane pacientov, ktorí nemali skúsenosti s liečbou anagrelidom alebo boli predtým liečení anagrelidom po dobu až 5 rokov) sa medián počtu krvných doštičiek znížil na kontrolované hladiny po 12 týždňoch liečby. Priemerná denná dávka mala tendenciu byť vyššia u dospelých.

V štúdiu pediatrického registra bol medián počtu krvných doštičiek od diagnózy znížený a bol udržiavaný až do 18 mesiacov u 14 pediatrických pacientov s ET liečených anagrelidom (4 deti, 10 dospelých). V skorších otvorených štúdiách bolo pozorované zníženie mediánu počtu krvných doštičiek u 7 detí a 9 dospelých liečených od 3 mesiacov do 6,5 roka.

Priemerná celková denná dávka anagrelidu zo všetkých štúdií u pediatrických pacientov s ET bola značne variabilná, ale celkovo údaje naznačujú, že dospelí by mohli sledovať podobné úvodné a udržiavacie dávky ako dospelí a nižšie úvodné dávky 0,5 mg/deň by boli vhodnejšie pre deti vo veku viac ako 6 rokov (pozri časti 4.2., 4.4., 4.8 a 5.2). U všetkých pediatrických pacientov je potrebná opatrná titrácia dennej špecifickej dávky pacienta.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Po perorálnom podaní anagrelidu u človeka sa minimálne 70 % vstrebáva z gastrointestinálneho traktu. U jedincov držiacich pôst sa vyskytnú vrcholové hladiny plazmy o 1 hodinu po podaní. Farmakokinetické údaje od zdravých jedincov ukazujú, že jedlo znižuje C_{max} anagrelidu o 14 %, ale zvyšuje hodnoty AUC o 20 %. Jedlo tiež znížilo C_{max} aktívneho metabolitu 3-hydroxyanagrelidu o 29 %, hoci nemalo žiadny účinok na hodnoty AUC.

Biotransformácia

Anagrelid je primárne metabolizovaný CYP1A2 za tvorby 3-hydroxyanagrelidu, ktorý je ďalej metabolizovaný CYP1A2 na neaktívny metabolit 2-amino-5, 6-dichloro-3, 4-dihydrochinazolín.

Účinok omeprazolu, induktora CYP1A2, na farmakokinetiku anagrelidu sa skúmal u 20 zdravých dospelých jedincov po podaní viacerých dávok, 40 mg jedenkrát denne. Výsledky ukázali, že v prítomnosti omeprazolu sa $AUC_{(0-\infty)}$, $AUC_{(0-t)}$ a C_{max} anagrelidu znížili o 27 %, 26 % a 36 % a zodpovedajúce hodnoty 3-hydroxyanagrelidu, metabolitu anagrelidu, sa znížili o 13 %, 14 % a 18 %.

Eliminácia

Plazmatický polčas anagrelidu je krátky, približne 1,3 hodiny a ako sa predpokladá z tohto polčasu, neobjavili sa žiadne príznaky akumulácie anagrelidu v plazme. Menej ako 1 % sa vyskytuje v moči ako anagrelid. V priemere sa v moči nachádza približne 18-35 % 2-amino-5, 6-dichloro-3, 4-dihydrochinazolínu z podanej dávky.

Navyše tieto výsledky nevykazujú známky samoindukcie klirensu anagrelidu.

Linearita

Proporcionalita dávky sa našla v rozmedzí dávok 0,5 mg až 2 mg.

Pediatrická populácia

Farmakokinetické údaje u detí a dospievajúcich exponovaných nalačno (vekový rozsah 7 až 16 rokov) s esenciálnou trombocytémiou ukazujú, že normalizovaná expozícia vzhľadom k dávke, C_{max} a AUC anagrelidu mala tendenciu byť vyššia u detí/dospievajúcich v porovnaní s dospelými. Taktiež tu bola tendencia k zvýšenej expozícii normalizovanej dávky aktívnym metabolitom.

Starší

Farmakokinetické údaje u starších pacientov nalačno s ET (vekový rozsah 65 až 75 rokov) v porovnaní s dospelými pacientami nalačno (vekový rozsah 22 až 50 rokov) ukazujú, že C_{max} a AUC anagrelidu boli o 36 % a 61 % vyššie u starších pacientov v uvedenom poradí, ale C_{max} a AUC aktívneho metabolitu 3-hydroxyanagrelidu boli o 42 % a 37 % nižšie u starších pacientov v uvedenom poradí. Tieto rozdiely pravdepodobne spôsobil nižší presystémový metabolizmus anagrelidu na 3-hydroxyanagrelid u starších pacientov.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Toxicita po opakovanom podaní

Po opakovanom perorálnom podaní anagrelidu psom, sa pri dávke 1 mg/kg/deň alebo vyššej pozorovali subendokardiálne krvácanie a fokálna nekróza myokardu u samcov a samíc, pričom samce boli senzitívnejšie. Dávka nevyvolávajúca žiadny efekt (NOEL - *no observed effect level*) u samcov psov (0,3 mg/kg/deň) zodpovedá 0,1-; 0,1- a 1,6-násobku AUC u ľudí pre dávku anagrelidu 2 mg/deň, a metabolity BCH24426 a RL603, v uvedenom poradí.

Reprodukčná toxikológia

Fertilita

U samcov potkanov bolo zistené, že anagrelid pri perorálnych dávkach až do 240 mg/kg/deň (>1000-násobok dávky 2 mg/deň, na základe plochy povrchu tela), nemá žiadny vplyv na fertilitu a reprodukčné schopnosti. U samíc potkanov bolo pri dávke 30 mg/kg/deň pozorované zvýšenie pred a poimplantačných strát a pokles priemerného počtu živých embryí. NOEL (10 mg/kg/deň) pre tento účinok bola 143-, 12- a 11-násobne vyššia ako AUC u ľudí podávanej dávky anagrelidu 2 mg/deň, a metabolitov BCH24426 a RL603, v uvedenom poradí.

Štúdie embryofetálneho vývoja

Materské toxické dávky anagrelidu u potkanov a králikov boli spojené so zvýšenou resorpciou embrya a úmrtnosťou plodu.

V štúdiu prenatalného a postnatalného vývoja u samíc potkanov vyvolával anagrelid pri perorálnych dávkach ≥ 10 mg/kg iný ako nežiaduci účinok v podobe nárastu trvania gravidity. Pri dávke NOEL (3 mg/kg/deň), AUC pre anagrelid a metabolity BCH24426 a RL603 bola 14-, 2- a 2-násobne vyššia ako AUC u ľudí podávanej perorálnej dávky anagrelidu 2 mg/deň.

Anagrelid pri dávke ≥ 60 mg/kg zvýšil dobu trvania pôrodov u chovných samíc a mortalitu plodov. Pri dávke NOEL (30 mg/kg/deň), AUC pre anagrelid a metabolity BCH24426 a RL603 bola 425-, 31- a 13-násobne vyššia ako AUC u ľudí podávanej perorálnej dávky anagrelidu 2 mg/deň, v uvedenom poradí.

Mutagénny a karcinogénny potenciál

Štúdie genotoxického potenciálu anagrelidu nezistili žiadne mutagénne alebo klastogénne účinky.

Počas dvojročnej štúdie karcinogenity na potkanoch boli pozorované neneoplastické a neoplastické výsledky skúmania, ktoré súviseli alebo sa pripisovali prehnanému zvýšenému farmakologickému účinku. V rámci nich sa výskyt adrenálneho (nadobličkového) feochromocytómu zvýšil podľa regulácie u samčekov pri všetkých úrovniach dávok (≥ 3 mg/kg/deň) a u samičiek pri dávke 10 mg/kg/deň a vyššej. Najnižšia dávka u samčekov (3 mg/kg/deň) zodpovedá 37 násobku účinku AUC u človeka po 1 mg dvakrát denne dávky. Adenokarcinómy maternice epigenetického pôvodu mohli súvisieť s enzýmovou indukciou rodiny enzýmov CYP1. Boli pozorované u samičiek

prijímajúcich 30 mg/kg/deň, čo zodpovedá 572-násobku účinku AUC u človeka po 1 mg dávke dvakrát denne.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Obsah kapsuly

Povidón (E1201)

Bezvodá laktóza

Monohydrát laktózy

Mikrokryštalická celulóza (E460)

Krospovidón

Magnéziumstearát

Obal kapsuly

Želatína

Oxid titaničitý (E171)

Atrament na potlač

Šelak

Silný roztok amoniaku

Hydroxid draselný (E525)

Čierny oxid železitý (E172)

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

4 roky.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Polyetylénové fľaše s vysokou hustotou (HDPE) s detským bezpečnostným uzáverom a s vysúšadlom obsahujúce 100 kapsúl.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Žiadne zvláštne požiadavky.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/04/295/001

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDLŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 16. november 2004

Dátum posledného predĺženia registrácie: 18. júla 2014

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <http://www.ema.europa.eu>.

PRÍLOHA II

- A. VÝROBCA (VÝROBCOVIA) ZODPOVEDNÝ
(ZODPOVEDNÍ) ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA
VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA
BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

A. VÝROBCA (VÝROBCOVIA) ZODPOVEDNÝ (ZODPOVEDNÍ) ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcu (výrobcov) zodpovedného (zodpovedných) za uvoľnenie šarže

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

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis s obmedzením predpisovania (pozri Prílohu I: Súhrn charakteristických vlastností lieku, časť 4.2).

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

Držiteľ rozhodnutia o registrácii musí informovať Európsku komisiu o plánoch, týkajúcich sa uvedenia lieku do obehu, ktorý bol povolený týmto rozhodnutím.

- **Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti**

Požiadavky na predloženie periodicky aktualizovaných správ o bezpečnosti tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

- **Plán riadenia rizík (RMP)**

Neaplikovateľné.

PRÍLOHA III

OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

A. OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

VONKAJŠÍ OBAL

1. NÁZOV LIEKU

Xagrid 0,5 mg tvrdé kapsuly
anagrelid

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Jedna tvrdá kapsula obsahuje 0,5 mg anagrelidu (ako anagrelidhydrochlorid).

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTKOK

Tiež obsahuje laktózu. Ďalšie informácie si pozrite v písomnej informácii pre používateľa.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

100 tvrdých kapsúl

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Na vnútorné použitie.
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/04/295/001

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Xagrid

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VNÚTORNOM OBALE

ŠTÍTOK NA FEAŠI

1. NÁZOV LIEKU

Xagrid 0,5 mg tvrdé kapsuly
anagrelid

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Jedna tvrdá kapsula obsahuje 0,5 mg anagrelidu (ako anagrelidhydrochlorid).

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Tiež obsahuje laktózu. Ďalšie informácie si pozrite v písomnej informácii pre používateľa.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

100 tvrdých kapsúl

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Na vnútorné použitie.
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Takeda Pharmaceuticals International AG Ireland Branch
Dublin 2
Írsko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/04/295/001

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME****17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD****18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM**

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Písomná informácia pre používateľa

Xagrid 0,5 mg tvrdé kapsuly anagrelid

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete užívať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

1. Čo je Xagrid a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Xagrid
3. Ako užívať Xagrid
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Xagrid
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je Xagrid a na čo sa používa

Xagrid obsahuje liečivo anagrelid. Xagrid je liek zasahujúci do vývoja krvných doštičiek. Znižuje počet doštičiek produkovaných kostnou dreňou, čo má za následok zníženie počtu doštičiek v krvi približujúci sa normálnym hodnotám. Z tohto dôvodu sa používa pri liečbe pacientov s esenciálnou trombocytémiou.

Primárna trombocytémia je stav, ktorý sa vyskytuje v prípade, keď kostná dreň vytvára príliš veľa krvných buniek známych ako krvné doštičky. Vysoký počet krvných doštičiek v krvi môže spôsobiť vážne problémy pri krvnom obehú a zrážanie krvi.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Xagrid

Neužívajte Xagrid

- ak ste alergický na anagrelid alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6). Alergická reakcia sa môže prejaviť ako vyrážka, svrbenie, opuch tváre alebo pier, alebo dýchavičnosť;
- ak trpíte miernymi alebo závažnými pečeňovými problémami;
- ak trpíte miernymi alebo závažnými obličkovými problémami.

Upozornenia a opatrenia

Predtým, ako začnete užívať Xagrid, obráťte sa na svojho lekára:

- ak máte alebo si myslíte, že by ste mohli mať problémy so srdcom;
- ak ste sa narodili s dlhým QT intervalom alebo máte pozitívnu rodinnú anamnézu predĺženého QT intervalu (zobrazenom na EKG, elektrokardiografickom vyšetrení srdca), ak užívate iné lieky, ktoré môžu spôsobiť zmeny na EKG, alebo ak máte nízku hladinu elektrolytov, napríklad draslíka, horčíka alebo kalcia (pozri časť „Iné lieky a Xagrid“);

- ak máte akékoľvek problémy s pečňou alebo obličkami;

V kombinácii s kyselinou acetylsalicylovou (látkou, ktorá je zložkou mnohých liekov na uvoľnenie bolesti a zníženie horúčky a tiež na zabránenie zrážania krvi, známa tiež ako aspirín) existuje zvýšené riziko veľkých hemorágií (krvácaní) (pozri časť „Iné lieky a Xagrid“).

Počas užívania Xagridu máte užívať presnú dávku, ktorú vám predpísal váš lekár. Neprestaňte užívať liek bez toho, aby ste sa najskôr porozprávali so svojim lekárom. Neprestaňte náhle užívať tento liek bez konzultácie s lekárom. Náhle vysadenie lieku môže viesť k zvýšenému riziku cievnej mozgovej príhody.

Prejavy a príznaky cievnej mozgovej príhody môžu zahŕňať náhlu necitlivosť alebo slabosť v tvári, ruke alebo nohe, najmä na jednej strane tela, náhlu zmätenosť, problémy s rozprávaním alebo ťažkosť s porozumením reči, náhle problémy s videním na jedno alebo obe oči, náhle problémy s chôdzou, závraty, strata rovnováhy alebo nedostatočná koordinácia a náhla silná bolesť hlavy bez známej príčiny. Okamžite vyhľadajte lekársku pomoc.

Deti a dospelí

Sú obmedzené informácie o užívaní Xagridu u detí a dospelých, preto sa má tento liek používať s opatrnosťou.

Iné lieky a Xagrid

Ak teraz užívate alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

Informujte svojho lekára v prípade, ak užívate akýkoľvek z týchto liekov:

- Lieky, ktoré ovplyvňujú srdcový rytmus, napr. sotalol, amiodaron;
- Fluvoxamín na liečbu depresie;
- Určité druhy antibiotík, ako napríklad enoxacín na liečbu infekcií;
- Teofilín používaný pri liečbe ťažkej astmy a problémov s dýchaním;
- Lieky používané na liečbu srdcových porúch, napríklad milrinon, enoximon, amrinon, olprinon a cilostazol;
- Kyselina acetylsalicylová (látko, ktorá je zložkou mnohých liekov na uvoľnenie bolesti a zníženie horúčky a tiež na zabránenie zrážania krvi, známa tiež ako aspirín);
- Iné lieky používané na liečbu stavov ovplyvňujúcich krvné doštičky v krvi, napr. klopidogrel;
- Omeprazol, používaný na zníženie množstva kyseliny produkovanej v žalúdku
- Perorálna antikoncepcia: Ak ste prekonalí silnú hnačku pri užívaní tohto lieku, môže to znížiť účinnosť perorálnej antikoncepcie a odporúča sa používať ďalšie metódy antikoncepcie (napr. kondóm). Pozrite pokyny v písomnej informácii pre používateľa u antikoncepčných tabletiiek, ktoré užívate.

Xagrid alebo tieto lieky nemusia pri vzájomnom užívaní správne účinkovať.

Ak si nie ste niečím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika.

Tehotenstvo a dojčenie

Informujte svojho lekára, ak ste tehotná alebo plánujete otehotnieť. Tehotné ženy nemajú užívať Xagrid. Ženy, ktoré môžu otehotnieť, musia pri užívaní Xagridu používať účinnú antikoncepciu. Ak potrebujete podrobnejšie informácie o vhodnej antikoncepcii, poraďte sa s lekárom.

Informujte svojho lekára, ak dojčíte alebo plánujete dojsť vaše dieťa. Xagrid sa nemá užívať počas dojčenia. Je nevyhnutné, aby ste prerušili dojčenie, ak beriete Xagrid.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Niektorí pacienti liečení Xagridom hlásili závraty. Ak máte závraty, neved'te ani neobsluhujte žiadne vozidlá alebo stroje.

Xagrid obsahuje laktózu

Laktóza je zložkou tohto lieku. Ak vám bolo povedané, že neznášate niektoré cukry, kontaktujte svojho lekára pred užitím tohto lieku.

3. Ako užívať Xagrid

Vždy užívajte Xagrid presne tak, ako vám povedal váš lekár. Ak si nie ste ničím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika.

Množstvo Xagridu sa môže individuálne podľa pacienta líšiť, čo závisí na vašom stave. Váš lekár vám predpíše najvhodnejšiu dávku pre vás.

Zvyčajná počiatočná dávka Xagridu je 1 mg. Túto dávku užívajte vo forme jednej 0,5 mg kapsuly dvakrát denne minimálne po dobu jedného týždňa. Po tomto čase vám lekár môže zvýšiť alebo znížiť počet kapsúl, aby zistil dávku, ktorá je pre vás najvhodnejšia a ktorá váš stav lieči najefektívnejšie.

Kapsuly by ste mali prehltnúť celé a zapíť pohárom vody. Nedrvtite kapsuly ani neried'te obsah v kvapaline. Kapsuly môžete užívať s jedlom, po jedle, prípadne na prázdny žalúdok. Najlepšie je užiť kapsulu(y) v tom istom čase každý deň.

Neužívajte viac alebo menej kapsúl, ako vám odporučil váš lekár. Neprestaňte užívať liek bez toho, aby ste sa najskôr porozprávali so svojim lekárom. Nemáte náhle prestať užívať tento liek z vlastnej vôle.

Váš lekár vás požiada o pravidelné krvné testy, aby skontroloval, že váš liek pôsobí účinne a vaša pečeň a obličky sú v poriadku.

Ak užijete viac Xagridu, ako máte

Ak ste užili viac kapsúl Xagridu ako ste mali alebo niekto iný užil váš liek, informujte okamžite vášho lekára alebo lekárnika. Ukážte mu balenie Xagridu.

Ak zabudnete užiť Xagrid

Užite kapsuly hneď, ako si spomeniete. Ďalšiu dávku vezmite v bežnom čase. Neužívajte dvojnásobnú dávku, aby ste nahradili vynechanú dávku.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj Xagrid môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavajú u každého. Ak máte obavy, poraďte sa s vaším lekárom.

Závažné vedľajšie účinky:

Menej časté: Zlyhanie srdca (príznaky zahŕňajú dýchavičnosť, bolesť na hrudníku, opuchy nôh v dôsledku nahromadenia tekutiny), závažný problém so srdcovou frekvenciou alebo srdcovým rytmom (komorová tachykardia, supraventrikulárna tachykardia alebo fibrilácia predsieni), zápal pankreasu, ktorý spôsobuje závažné bolesti brucha a chrbta (pankreatitída), vracanie krvi alebo prechodne krvavá či čierna stolica, závažné zníženie počtu krviniek, ktoré môže spôsobiť slabosť,

modriny, krvácanie alebo infekcie (pancytopénia), pulmonálna hypertenzia (prejavy zahŕňajú dýchavičnosť, opuchy nôh alebo členkov a môže dôjsť k zmodreniu pier alebo kože).
Zriedkavé: Zlyhanie obličiek (ak vymočíte málo alebo nevymočíte žiadny moč), infarkt.

Ak spozorujete akékoľvek z týchto vedľajších účinkov, okamžite skontaktujte svojho lekára.

Veľmi časté vedľajšie účinky: môžu postihovať viac ako 1 z 10 osôb

Bolesť hlavy.

Časté vedľajšie účinky: môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb

Závraty, únava, rýchly srdcový tep, nepravidelné alebo silné búšenie srdca (palpitácie), pocit na vracanie (nevoľnosť), hnačky, bolesti žalúdka, plynatosť, vracanie (vomitus), zníženie počtu červených krviniek (anémia), zadržiavanie tekutín alebo vyrážka.

Menej časté vedľajšie účinky: môžu postihovať menej ako 1 zo 100 osôb

Pocit slabosti alebo nezdravia, vysoký krvný tlak, nepravidelný srdcový tep, mdloby, triaška alebo horúčka, porucha trávenia, strata chuti do jedla, zápcha, podliatiny, krvácanie, opuchy (edémy), strata hmotnosti, svalová bolesť, bolestivé kĺby, bolesti chrbta, pokles alebo strata citlivosti alebo vnímania ako znecitlivenie, najmä v koži, abnormálny pocit alebo vnímanie ako trpnutie a mravenčenie, nespavosť, depresia, zmätenosť, nervozita, sucho v ústach, strata pamäti, dýchavičnosť, krvácanie z nosa, závažná infekcia pľúc s horúčkou, dýchavičnosťou, kašľom a hlienom, vypadávanie vlasov, svrbenie pokožky alebo zmena farby pleti, impotencia, bolesť na hrudníku, pokles počtu krvných doštičiek, ktorý zvyšuje riziko krvácania alebo modrín (trombocytopenia), hromadenie tekutiny okolo pľúc alebo zvýšenie hladiny pečeňových enzýmov. Váš lekár môže vykonať krvnú skúšku, ktorá môže preukázať zvýšenú hladinu pečeňových enzýmov.

Zriedkavé vedľajšie účinky: môžu postihovať menej ako 1 z 1 000 osôb

Krvácavé d'asna, prírastok na hmotnosti, závažná bolesť na hrudníku (angina pectoris), ochorenie srdcového svalu (príznaky zahŕňajú únavu, bolesť na hrudníku a palpitácie), zväčšené srdce, hromadenie tekutiny okolo srdca, bolestivý spazmus srdcových ciev (pri odpočinku, zvyčajne v noci alebo skoro ráno) (Prinzmetalova angína), strata koordinácie, problémy s rozprávaním, suchá koža, migréna, poruchy zraku alebo dvojité videnie, zvonenie v ušiach, závraty pri postavení (najmä pri vstávaní z polohy v sede alebo v ľahu), umocnené nutkanie na močenie v noci, bolesť, príznaky podobné chrípke, ospalosť, rozšírenie krvných ciev, zápal hrubého čreva (príznaky zahŕňajú: hnačku, zvyčajne s prímiesou krvi alebo hlienu, bolesť brucha, horúčku), zápal žalúdka (príznaky zahŕňajú: bolesť, nevoľnosť, vracanie), oblasť abnormálnej hustoty v pľúcach, zvýšená hladina kreatinínu v krvných testoch, ktorá môže byť príznakom problémov s obličkami.

Zaznamenali sa nasledujúce vedľajšie účinky, nie je však presne známe, ako často sa vyskytujú:

- Potenciálne život ohrozujúci, nepravidelný srdcový tep (Torsade de pointes);
- Zápal pečene, symptómy zahŕňajú nevoľnosť, vracanie, svrbenie, zožltnutie kože a očí, zmena farby stolice a moču (hepatitída);
- Zápal pľúc (príznaky zahŕňajú horúčku, kašeľ, ťažkosti s dýchaním, chrčanie, čo spôsobuje jazvovatenie pľúc) (alergická alveolitída, vrátane intersticiálnej pľúcnej choroby, pneumonitída);
- Zápal obličiek (tubulointersticiálna nefritída)
- Cievna mozgová príhoda (pozri časť 2).

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnik. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na [národné centrum hlásenia uvedené v prílohe V](#). Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať Xagrid

Tento liek uchovávajúte mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na škatuli a fľaši po EXP. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

Ak vám váš lekár preruší liečbu, nenechávajúte si žiadne zvyšné kapsuly, ak vám to nepovie lekár. Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Xagrid obsahuje

Liečivo je anagrelid. Každá kapsula obsahuje 0,5 mg anagrelidu (ako anagrelidhydrochlorid).

Ďalšie zložky sú:

Obsah kapsuly: povidón (E1201); krosповidón; bezvodá laktóza; monohydrát laktózy; mikrokryštalická celulóza, (E460) a magnéziumstearát.

Obal kapsuly: želatína a oxid titaničitý (E171).

Atrament na potlač: šelak; silný roztok amoniaku; hydroxid draselný (E525); čierny oxid železitý (E172).

Ako vyzerá Xagrid a obsah balenia

Xagrid sa dodáva ako nepriehľadné biele tvrdé kapsuly. Sú označené 'S 063'.

Kapsuly sa dodávajú vo fľaštičkách obsahujúcich 100 tvrdých kapsúl. Fľaštička tiež obsahuje malý uzavretý obal. Ten obsahuje sušiacie činidlo, aby udržal kapsuly suché. Nechajte zapečatený obal vo fľaštičke. Sušiacie činidlo neodstraňujte ani nejedzte.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii a výrobca

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

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

A.POTAMITIS MEDICARE LTD

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Takeda Pharma AB

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

Tel: 020 795 079
medinfoEMEA@takeda.com

Latvija

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v .

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <http://www.ema.europa.eu>. Nájdete tam aj odkazy na ďalšie webové stránky o zriedkavých ochoreniach a ich liečbe.