

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Xagrid 0,5 mg trde kapsule.

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena trda kapsula vsebuje 0,5 mg anagrelida (v obliki anagrelidijevega klorida).

Pomožne snovi z znanim učinkom

Ena trda kapsula vsebuje laktozo monohidrat (53,7 mg) in brezvodno laktozo (65,8 mg).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Trda kapsula.

Bela neprozorna trda kapsula z natisnjeno oznako S 063.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Xagrid je indicirano za zmanjšanje povečanega števila krvnih ploščic pri bolnikih, ki so izpostavljeni tveganju za pojav esencialne trombocitemije (ET) in ki se ne odzivajo na trenutno zdravljenje, ali pri bolnikih, katerih povišano število krvnih ploščic se s trenutnim načinom zdravljenja ni zmanjšalo na sprejemljivo raven.

Bolnik, ki je izpostavljen tveganju

Bolnika, ki je izpostavljen tveganju za pojav esencialne trombocitemije, določa ena ali več naslednjih lastnosti:

- starost nad 60 let ali
- število krvnih ploščic, ki je višje od $1000 \times 10^9/l$, ali
- že doživeti trombohemoragični primeri.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje z zdravilom Xagrid mora vpeljati klinični zdravnik, ki ima izkušnje z zdravljenjem esencialne trombocitemije.

Odmerjanje

Priporočen začetni odmerek anagrelida je 1 mg dnevno, jemati ga je treba peroralno v dveh ločenih odmerkih (0,5 mg na odmerek).

Začetni odmerek je treba vzdrževati vsaj en teden. Po enem tednu lahko titirate odmerek pri vsakem bolniku posamezno, da dosežete najnižji učinkovit odmerek, potreben za zmanjševanje in/ali ohranjanje števila krvnih ploščic pod $600 \times 10^9/l$ in v idealnih razmerah na stopnji med $150 \times 10^9/l$ in $400 \times 10^9/l$. Povišanje odmerka ne sme presežati več kot 0,5 mg dnevno v katerem koli tednu, priporočen najvišji enkratni odmerek pa ne sme preseči 2,5 mg (glejte poglavje 4.9). Med kliničnim razvojem so bili uporabljeni odmerki 10 mg dnevno.

Učinke zdravljenja z anagrelidom je treba redno spremljati (glejte poglavje 4.4). Če je začetni odmerek večji od 1 mg dnevno, je treba štetje krvnih ploščic v prvem tednu zdravljenja opravljati vsaka dva dni, potem pa vsaj enkrat tedensko, dokler ne dosežete primerne vzdrževalnega odmerka.

Običajno opazimo padec števila krvnih ploščic v 14 do 21 dneh od začetka zdravljenja in pri večini bolnikov bo ustrezen terapevtski odgovor opazen in vzdrževan pri odmerku od 1 do 3 mg dnevno (za dodatne informacije o kliničnih učinkih glejte poglavje 5.1).

Starejši bolniki

Ugotovljene farmakokinetične razlike med starejšimi in mlajšimi bolniki z ET (glejte poglavje 5.2) ne upravičujejo uporabe drugačnega začetnega režima ali drugačne stopnje titriranja odmerka, da bi dosegli za posameznega bolnika optimiziran režim anagrelida.

Med kliničnim razvojem je bilo 50 % bolnikov, zdravljenih z anagrelidom, starejših od 60 let in za te bolnike ni bilo treba posebej spreminjati odmerka zaradi njihove starosti. Kot je bilo pričakovano, so bolniki v tej starostni skupini dvakrat pogosteje doživljali hude težave (v glavnem s srcem).

Motnje v delovanju ledvic

Za to skupino bolnikov so na voljo omejeni farmakokinetični podatki. Morebitna tveganja in koristi ob zdravljenju z anagrelidom pri bolnikih s poslabšanim delovanjem ledvic je treba oceniti pred začetkom zdravljenja (glejte poglavje 4.3).

Motnje v delovanju jeter

Za to skupino bolnikov so na voljo omejeni farmakokinetični podatki. Vendar predstavlja jetrna presnova glavno pot, po kateri se razgrajuje anagrelid in delovanje jeter tako morda vpliva na ta potek. Zato je priporočljivo, da bolnikov z zmerno ali zelo oslabljenimi jetri ne zdravimo z anagrelidom. Pred začetkom zdravljenja je treba ugotoviti morebitna tveganja in koristi ob zdravljenju z anagrelidom pri bolnikih z blagim do hudim poslabšanim delovanjem jeter (glejte poglavji 4.3 in 4.4).

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost anagrelida pri otrocih nista bili dokazani. Izkušenj pri otrocih in mladostnikih je zelo malo; v tej skupini bolnikov naj se anagrelid uporablja previdno. Ob pomanjkanju posebnih pediatričnih smernic velja, da so za pediatrično populacijo pomembna diagnostična merila SZO za diagnozo ET pri odraslih. Skrbno se moramo ravnati po diagnostičnih smernicah za esencialno trombocitemijo in v negotovih primerih redno ponovno ocenjevati diagnozo, pri čemer se moramo truditi, da jo bomo razlikovali od dedne ali sekundarne trombocitoze, kar lahko vključuje genetsko analizo in biopsijo kostnega mozga.

Pri pediatričnih bolnikih z velikim tveganjem pride v poštev tipično citoreduktivno zdravljenje.

Zdravljenje z anagrelidom smemo začeti samo, kadar bolnik kaže znake napredovanja bolezni ali tromboze. Če začnemo z zdravljenjem, moramo redno spremljati koristi in tveganja zdravljenja z anagrelidom in v rednih presledkih vrednotiti potrebo po aktualnem zdravljenju.

Ciljne vrednosti trombocitov določi lečeči zdravnik za vsakega bolnika posebej.

Prekinitiv zdravljenja pride v poštev pri pediatričnih bolnikih, ki se po približno 3 mesecih ne odzovejo zadovoljivo na zdravljenje (glejte poglavje 4.4).

Trenutno razpoložljivi podatki so opisani v poglavjih 4.4, 4.8, 5.1 in 5.2, vendar priporočil o odmerjanju ni mogoče dati.

Način uporabe

Za peroralno uporabo. Bolnik mora kapsule pogoltniti cele. Ne sme jih zdrobiti ali raztopiti njihove vsebine v tekočini.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na anagrelid ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Bolnik z zmerno ali močno oslabljenim delovanjem jeter.

Bolniki z zmerno ali močno oslabljenimi ledvicami (očistek kreatinina < 50 ml v minuti).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Okvara jeter

Pred začetkom zdravljenja je treba ugotoviti morebitno tveganje in koristi ob zdravljenju z anagrelidom pri bolnikih z blagim ali zmernim poslabšanjem delovanja jeter. Ni priporočljivo pri bolnikih s povišanimi ravnmi transaminaz (> 5-krat večje od zgornje meje normale) (glejte poglavji 4.2 in 4.3).

Okvara ledvic

Pred začetkom zdravljenja je treba ugotoviti morebitna tveganja in koristi ob zdravljenju z anagrelidom pri bolnikih s poslabšanim delovanjem ledvic (glejte poglavji 4.2 in 4.3).

Tveganje za trombotične dogodke

Nenadni prekinitvi zdravljenja se je treba izogibati zaradi nevarnosti nenadnega povečanja števila krvnih ploščic, kar lahko privede do potencialno smrtnih trombotičnih zapletov, kot je možganska kap. Bolnikom je treba svetovati, kako prepoznati zgodnje znake in simptome, ki kažejo na trombotične zaplete, kot je možganska kap, in če se pojavijo simptomi, naj poiščejo zdravniško pomoč.

Prekinitev zdravljenja

V primeru prekinitve odmerjanja ali prenehanja zdravljenja je povrnitev števila krvnih ploščic spremenljiva, vendar bo število krvnih ploščic začelo naraščati v štirih dneh po prenehanju zdravljenja z anagrelidom, po 10 do 14 dneh pa se bo vrnilo na raven pred zdravljenjem, lahko se zviša celo nad izhodiščne vrednosti. Zato je treba krvne ploščice pogosto spremljati (glejte poglavje 4.2).

Spremljanje

Terapija zahteva natančen klinični nadzor bolnika, kar vključuje celotno krvno sliko (ugotavljanje količine hemoglobina, števila belih krvničk in krvnih ploščic), oceno delovanja jeter (ALT in AST), oceno delovanja ledvic (serumski kreatinin in sečnina) in elektrolite (kalij, magnezij in kalcij).

Kardiovaskularno

Poročali so o resnih kardiovaskularnih neželenih učinkih, vključno s primeri torsade de pointes, prekatne tahikardije, kardiomiopatije, kardiomegalije in kongestivnega popuščanja srca (glejte poglavje 4.8).

Kadar uporabljamo anagrelid pri bolnikih z znanimi dejavniki tveganja za podaljšanje intervala QT, na primer s prirojenim sindromom dolgega intervala QT, z znano anamnezo pridobljenega podaljšanja intervala QTc, pri uporabi zdravil, ki lahko podaljšajo interval QTc, in pri hipokaliemiji, je potrebna previdnost.

Previdnost je potrebna tudi pri skupinah bolnikov, ki utegnejo imeti višjo maksimalno plazemsko koncentracijo (C_{max}) anagrelida ali njegovega aktivnega presnovka 3-hidroksi-anagrelida, n.pr. pri bolnikih z okvarami jeter ali pri uporabi skupaj z zaviralci CYP1A2 (glejte poglavje 4.5).

Priporočljivo je natančno spremljanje morebitnega učinka na interval QTc.

Pred uvedbo zdravljenja z anagrelidom za vse bolnike priporočajo kardiovaskularni pregled, ki vključuje izhodiščni EKG posnetek in ehokardiografijo. Pri vseh bolnikih je treba med zdravljenjem redno spremljati (n.pr. z EKG ali ehokardiografijo) znake kardiovaskularnih učinkov, zaradi katerih bi utegnili biti potrebna nadaljnja kardiovaskularna preiskava in pregled. Hipokaliemijo ali hipomagnezemijo je treba popraviti pred začetkom dajanja anagrelida, med zdravljenjem pa jo je treba spremljati v rednih presledkih.

Anagrelid je zaviralec ciklične AMP fosfodiesteraze III in ga moramo zaradi pozitivnih inotropnih in kronotropnih učinkov previdno uporabljati pri bolnikih katerekoli starosti z znano ali domnevno boleznijo srca. Poleg tega so se resni kardiovaskularni neželeni učinki pojavili tudi pri bolnikih brez

domnevne bolezn srca in z normalnim izvidom kardiovaskularnega pregleda pred začetkom zdravljenja.

Anagrelid naj se uporablja samo, kadar so potencialne koristi zdravljenja večje od potencialnega tveganja.

Pljučna hipertenzija

Pri bolnikih, zdravljenih z anagrelidom, so poročali o primerih pljučne hipertenzije. Bolnike je treba pred začetkom zdravljenja in med zdravljenjem z anagrelidom oceniti glede znakov in simptomov osnovne kardiopulmonalne bolezni.

Pediatrična populacija

O uporabi anagrelida pri otroški populaciji je na voljo zelo malo podatkov, zato ga je pri tej skupini bolnikov treba uporabljati previdno (glejte poglavja 4.2, 4.8, 5.1 in 5.2).

Podobno kot pri odrasli populaciji je treba narediti celoten hemogram in oceniti delovanje srca, jeter in ledvic pred zdravljenjem in v rednih presledkih med njim. Bolezen lahko napreduje v mielofibrozo ali AML. Čeprav hitrost tega napredovanja ni znana, imajo otroci daljši potek bolezni in je zato lahko pri njih tveganje maligne transformacije večje kot pri odraslih. Otroke je treba redno spremljati glede napredovanja bolezni v skladu s standardnimi kliničnimi praksami, kot so telesni pregled, ocenjevanje relevantnih označevalcev bolezni in biopsija kostnega mozga.

Vse nenormalnosti je treba nemudoma ovrednotiti in izvesti ustrezne ukrepe, ki lahko vključujejo tudi zmanjšanje odmerka, prekinitvev ali ukinitvev zdravljenja.

Klinično pomembne interakcije

Anagrelid je zaviralec ciklične AMP fosfodiesteraze III (PDE III). Hkratna uporaba anagrelida z drugimi zaviralci PDE III, kot so milrinon, amrinon, enoksimon, olprinon in cilostazol, ni priporočljiva.

Sočasna uporaba anagrelida in acetilsalicilne kisline je bila povezana z večjimi hemoragičnimi dogodki (glejte poglavje 4.5).

Pomožne snovi

Zdravilo Xagrid vsebuje laktozo. Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, laponsko obliko zmanjšane aktivnosti laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Opravili so omejene farmakokinetične in/ali farmakodinamične raziskave, v katerih so preiskovali možna medsebojna delovanja anagrelida in drugih zdravil.

Učinki drugih učinkovin na anagrelid

- Študije medsebojnega delovanja pri ljudeh in vivo so pokazale, da digoksin in varfarin ne vplivata na farmakokinetične lastnosti anagrelida.

Zaviralci CYP1A2

- Anagrelid se v glavnem metabolizira s CYP1A2. Znano je, da CYP1A2 zavirajo številna zdravila, med drugim tudi fluvoksamin in enoksacin, in ta zdravila utegnejo teoretično neugodno vplivati na očistek anagrelida.

Spodbujevalci CYP1A2

- Spodbujevalci CYP1A2 (npr. omeprazol) bi lahko zmanjšali izpostavljenost anagrelidu (glejte poglavje 5.2). Posledic za profil varnosti in učinkovitosti anagrelida niso ugotovili. Zato je pri bolnikih, ki sočasno jemljejo spodbujevalce CYP1A2, priporočljivo klinično in biološko spremljanje. Po potrebi bi lahko prilagodili odmerek anagrelida.

Učinki anagrelida na druge učinkovine

- Anagrelid kaže nekatere omejene zaviralne lastnosti napram CYP1A2, kar utegne predstavljati teoretično možnost za medsebojno delovanje z drugimi zdravili, ki so uporabljeni istočasno in ki si delijo ta mehanizem očistka, npr. teofilin.
- Anagrelid je zaviralec PDE III. Anagrelid utegne poslabšati učinke zdravil s podobnimi lastnostmi, kot so inotropna zdravila milrinon, enoksimon, amrinon, olprinon in cilostazol.
- *In vivo* študije medsebojnega delovanja pri ljudeh so pokazale, da anagrelid ne vpliva na farmakokinetične lastnosti digoksina in varfarina.
- Pri priporočenih odmerkih pri zdravljenju esencialne trombocitemije utegne anagrelid okrepiti učinke drugih zdravil, ki zavirajo ali spreminjajo funkcijo krvnih ploščic, npr. učinke acetilsalicilne kisline.
- Študija kliničnega medsebojnega delovanja, opravljena pri zdravih osebah, je pokazala, da lahko sočasno dajanje ponavljajočih se enomiligramskih odmerkov anagrelida in acetilsalicilne kisline v odmerku 75 mg enkrat na dan zveča antiagregacijske učinke posamezne učinkovine v primerjavi z dajanjem samo acetilsalicilne kisline. Pri nekaterih bolnikih z ET, ki so se sočasno zdravili z acetilsalicilno kislino in anagrelidom, je prišlo do velikih krvavitvev. Zato je treba pri bolnikih z ET pred začetkom zdravljenja ugotoviti morebitna tveganja ob hkratni uporabi anagrelida z acetilsalicilno kislino, še posebej pri bolnikih z velikim tveganjem za krvavitve.
- Anagrelid utegne pri nekaterih bolnikih povzročiti črevesne motnje in poslabšati absorpcijo hormonskih peroralnih kontracepcijskih sredstev.

Medsebojno delovanje s hrano

- Hrana upočasni absorpcijo anagrelida, a ne spremeni bistveno sistemske izpostavljenosti.
- Učinki hrane na biološko uporabnost niso klinično relevantni za uporabo anagrelida.

Pediatrična populacija

Študije medsebojnega delovanja so izvedli le pri odraslih.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Ženske v rodni dobi

Ženske v rodni dobi morajo uporabljati učinkovito kontracepcijo med zdravljenjem z anagrelidom.

Nosečnost

Ni zadostnih podatkov o uporabi anagrelida pri nosečnicah. Študije na živalih so pokazale vpliv na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3). Možno tveganje za ljudi ni znano. Zato uporaba zdravila Xagrid med nosečnostjo ni priporočljiva.

V primeru uporabe anagrelida med nosečnostjo ali če bolnica v času uporabe zdravila zanosi, moramo nosečnico seznaniti z morebitnim tveganjem za zarodek.

Dojenje

Ni znano, ali se anagrelid/presnovki izločajo v materino mleko. Razpoložljivi podatki pri živalih kažejo na izločanje anagrelida/presnovkov v mleko. Tveganja za novorojenca/dojenčka ne moremo izključiti. Med zdravljenjem z anagrelidom je treba prenehati z dojenjem.

Plodnost

Podatkov o učinku anagrelida na plodnost pri ljudeh ni na voljo. Pri samcih podgan niso opazili učinkov anagrelida na plodnost ali sposobnost razmnoževanja. Pri samicah podgan je anagrelid pri uporabi odmerkov, ki so presegali terapevtsko območje, oviral ugnezditev (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Pri kliničnem razvoju so pogosto poročali o omotici. V primeru omotice ob jemanju anagrelida naj bolniki ne vozijo ali upravljajo strojev.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Varnost anagrelida so proučevali v štirih odprtih kliničnih študijah, z vsem sodelujočim znanim zdravilom. V treh študijah so glede varnosti ocenjevali 942 bolnikov, ki so prejeli anagrelid pri povprečni vrednosti približno 2 mg dnevno. V teh študijah je 22 bolnikov anagrelid prejelo do 4 leta.

V zadnji študiji so glede varnosti ocenjevali 3660 bolnikov, ki so prejeli anagrelid v povprečnem odmerku približno 2 mg dnevno. V tej študiji je 34 bolnikov anagrelid prejelo do 5 let.

Najpogosteje zabeleženi neželeni učinki, povezani z anagrelidom, so bili glavobol, ki se je pojavil pri približno 14 % bolnikov, palpitacije so se pojavile pri približno 9 % bolnikov, zastajanje tekočine in slabost sta se pojavila pri približno 6 % bolnikov in driska pri 5 odstotkih bolnikov. Ti neželeni učinki zdravila temeljijo na farmakologiji anagrelida (zaviranju PDE III). Postopna titracija odmerka utegne pomagati pri zmanjšanju teh učinkov (glejte poglavje 4.2).

Pregleden seznam neželenih učinkov

Neželeni učinki zdravila, opisani v kliničnih študijah, študijah varnosti po odobritvi zdravila in spontanah poročilih, so predstavljeni v spodnji preglednici. Navedeni so po organskih sistemih z naslednjimi opisi pogostnosti: zelo pogosti ($\geq 1/10$); pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); občasni ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); redki ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$); zelo redki ($< 1/10000$), neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov). V razvrstitvah posamezne pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

MedDRA podatkovna baza glede na organske sisteme	Pogostnost neželenih učinkov zdravila				
	<i>Zelo pogosti</i>	<i>Pogosti</i>	<i>Občasni</i>	<i>Redki</i>	<i>Neznana</i>
<i>Bolezni krvi in limfatičnega sistema</i>		anemija	pancitopenija trombocitopenija krvavitev ekhimoza		
<i>Presnovne in prehranske motnje</i>		zastajanje tekočine	edem izguba telesne mase	pridobivanje telesne mase	
<i>Bolezni živčevja</i>	glavobol	vrtočlavinica	depresija izguba spomina zmedenost nespečnost parestezija hipestezija nervoza suha usta	migrenski glavobol disartrijska dremavica nenormalna koordinacija	možganska kap*
<i>Očesne bolezni</i>				diplopija nenormalen vid	
<i>Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta</i>				tinitus	

MedDRA podatkovna baza glede na organske sisteme	Pogostnost neželenih učinkov zdravila				
	<i>Zelo pogosti</i>	<i>Pogosti</i>	<i>Občasni</i>	<i>Redki</i>	<i>Neznana</i>
<i>Srčne bolezni</i>		tahikardija palpitacije	ventrikularna tahikardija kongestivna srčna odpoved atrijska fibrilacija supraventrikularna tahikardija aritmija hipertenzija omedlevica	miokardni infarkt kardiomiopatija kardiomegalija perikardni izliv angina pectoris posturalna hipotenzija vazodilatacija Prinzmetalova angina	torsade de pointes
<i>Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora</i>			pljučna hipertenzija pljučnica pleuralni izliv dispneja epistaksa	pljučni infiltrati	intersticijska bolezen pljuč vključno s pnevmonitisom in alergijskim alveolitisom
<i>Bolezni prebavil</i>		driska bruhanje bolečine v trebuhu slabost vetrovi	gastrointestinalna krvavitev vnetje trebušne slinavke anoreksija prebavne motnje zaprtje gastrointestinalne motnje	kolitis gastritis krvavitev dlesni	
<i>Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov</i>			zvišana koncentracija jetrnih encimov		hepatitis
<i>Bolezni kože in podkožja</i>		izpuščaji	izpadanje las pruritus razbarvanje kože	suha koža	
<i>Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva</i>			artralgija mialgija bolečine v križu		
<i>Bolezni sečil</i>			impotenca	ledvična odpoved nokturija	tubulointersticijski nefritis
<i>Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije</i>		utrujenost	bolečina v prsih vročica mrzlica bolehnost šibkost	gripi podobni sindrom bolečina splošna oslabeledost	
<i>Preiskave</i>				povečan kreatinin v krvi	

* Možganska kap (glejte poglavje 4.4 Tveganje za trombotične dogodke)

Pediatrična populacija

Osemindeset bolnikov, starih od 6 do vključno 17 let (19 otrok in 29 mladostnikov), je prejelo anagrelid do 6,5 let dolgo bodisi v kliničnih študijah bodisi v okviru registra bolezni (glejte poglavje 5.1).

Večina opaženih neželenih učinkov je bila med tistimi, ki so navedeni v povzetku glavnih značilnosti. Vendar je podatkov o varnosti malo in ne omogočajo pomembne primerjave med odraslimi in pediatričnimi bolniki (glejte poglavje 4.4).

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v **Prilogi V**.

4.9 Preveliko odmerjanje

Po začetku trženja zdravila so bili zabeleženi primeri, ko so bolniki namerno vzeli prevelik odmerek anagrelida. Simptomi prevelikega odmerka so sinusna tahikardija in bruhanje, ki pa jih odpravimo s konzervativnim zdravljenjem.

Anagrelid je pri višjih odmerkih od priporočenih povzročilo padec krvnega tlaka z občasnimi primeri hipotenzije. Enkratno 5-mg odmerko anagrelida utegne povzročiti padec krvnega tlaka, ki ga ponavadi spremlja omotica.

Posebne antidote za anagrelid ne poznamo. V primeru prevelikega odmerka je potreben strog klinični nadzor bolnika; to vključuje spremljanje števila krvnih ploščic zaradi trombocitopenije. Odmerek je treba zmanjšati ali prekiniti dajanje, kot je primernejše, dokler se število krvnih ploščic ne povrne v normalno območje (glejte poglavje 4.4).

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Druga zdravila z delovanjem na novotvorbe (citostatiki), oznaka ATC: L01XX35.

Mehanizem delovanja

Natančni mehanizem, s katerim anagrelid zmanjša število krvnih ploščic v krvi, ni znan. V študijah na celičnih kulturah je anagrelid zaviral ekspresijo transkripcijskih faktorjev, vključno z GATA-1 in FOG-1, ki sta potrebna za megakariocitopoezo, kar je na koncu privedlo do zmanjšane nastajanja krvnih ploščic.

In vitro študije človeške megakariocitopoeze so pokazale, da se zaviralno delovanje anagrelida na tvorbo krvnih ploščic pri ljudeh odvija prek upočasnitve razvoja megakariocitov ter zmanjšanja njihove velikosti in ploidnosti. Dokaze podobnega *in vivo* delovanja so opazili pri biopsiji vzorcev kostnega mozga, ki so jih odvzeli zdravljenim bolnikom.

Anagrelid je zaviralec ciklične AMP fosfodiesteraze III.

Klinična učinkovitost in varnost

Varnost in učinkovitost anagrelida kot sredstva za zniževanja krvnih ploščic so ovrednotili v štirih odprtih, nekontroliranih študijah, z vsem sodelujočim znanim zdravilom (številke študij 700-012, 700-014, 700-999 in 13970-301), ki so vključevale več kot 4000 bolnikov z mieloproliferativnimi neoplazmami (MPN). Pri bolnikih z esencialno trombocitemijo je bil popoln odziv opredeljen kot zmanjšanje števila krvnih ploščic na $\leq 600 \times 10^9/l$ ali $\geq 50\%$ zmanjšanje od prvotne vrednosti in ohranitev zmanjšanja vsaj štiri tedne. V študijah 700-012, 700-014, 700-999 in študiji 13970-301 so za dosego popolnega odziva potrebovali od 4 do 12 tednov. Klinične koristi v smislu trombohemoragičnih dogodkov niso bile dovolj prepričljive.

Učinki na srčni utrip in interval QTc

Učinek dveh različnih odmerkov anagrelida (enkratni odmerki 0,5 mg in 2,5 mg) na srčni utrip in interval QTc so ocenjevali v dvojno slepi, randomizirani, s placebom in aktivno nadzorovani primerjalni študiji pri zdravih odraslih moških in ženskah.

V prvih 12 urah so opazili od odmerka odvisno pospešitev srčnega utripa, največja pospešitev se je pojavila približno ob času najvišje koncentracije. Do največje spremembe povprečnega srčnega utripa je prišlo 2 uri po odmerjanju in sicer +7,8 utripov na minuto pri odmerku 0,5 mg in +29,1 utripov na minuto pri odmerku 2,5 mg.

Opazili so prehodno podaljšanje povprečnega intervala QTc za oba odmerka v času pospeševanja srčnega utripa in največja sprememba povprečnega QTcF (popravek Fridericia) je bila +5,0 milisekund po 2 urah pri odmerku 0,5 mg in +10,0 milisekund po 1 uri pri odmerku 2,5 mg.

Pediatrična populacija

V odprti klinični študiji pri 8 otrocih in 10 mladostnikih (vključno z bolniki, ki prej niso prejeli anagrelida ali ki so pred študijo prejeli anagrelid do 5 let dolgo) se je mediana koncentracija krvnih ploščic po 12 tednih zdravljenja zmanjšala na kontrolirane vrednosti. Povprečni dnevni odmerek je bil pri mladostnikih nekoliko večji.

V pediatrični registrski študiji se je pri 14 pediatričnih bolnikih z ET (4 otroci, 10 mladostnikov), ki so se zdravili z anagrelidom, mediana koncentracija trombocitov od postavitve diagnoze zmanjšala in se nato vzdrževala do 18 mesecev dolgo. V prejšnjih odprtih študijah so pri 7 otrocih in 9 adolescentih, ki so se zdravili med 3 mesece in 6,5 let dolgo, opazili zmanjšanje mediane koncentracije trombocitov.

Povprečni celotni dnevni odmerek anagrelida v vseh študijah pri pediatričnih bolnikih z ET je močno variiral, v celoti gledano pa podatki kažejo, da bi lahko adolescenti prejeli podobne začetne in vzdrževalne odmerke kot odrasli in da bi bil manjši začetni odmerek, 0,5 mg/dan, za otroke, starejše od 6 let, primernejši (glejte poglavja 4.2, 4.4, 4.8, 5.2). Pri vseh pediatričnih bolnikih je potrebna skrbna titracija dnevnega odmerka, specifičnega za posameznega bolnika.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Po peroralni uporabi anagrelida pri človeku se iz prebavnega trakta vsrka vsaj 70 %. Pri osebah, ki so bile tešče, se najvišja plazemska koncentracija doseže približno 1 uro po jemanju. Farmakokinetični podatki, pridobljeni od zdravih oseb, dokazujejo, da hrana zmanjša C_{max} anagrelida za 14 %, a zveča AUC za 20 %. Hrana je tudi zmanjšala C_{max} aktivnega presnovka, 3-hidroksi-anagrelida, za 29 %, čeprav ni imela vpliva na AUC.

Biotransformacija

Anagrelid se v glavnem metabolizira s CYP1A2, da nastane 3-hidroksi anagrelid, ki ga CYP1A2 še nadalje presnovi v neaktivni presnovek 2-amino-5, 6-dikloro-3, 4-dihidrokinazolin.

Učinek omeprazola, ki je spodbujevalec CYP1A2, na farmakokinetiko anagrelida so preiskovali pri 20 zdravih odraslih preiskovancih po večkratnih odmerkih 40 mg enkrat na dan. Rezultati so pokazali, da se je v prisotnosti omeprazola vrednost $AUC_{(0-\infty)}$ za anagrelid znižala za 27 %, vrednost $AUC_{(0-t)}$ za 26 % in vrednost C_{max} za 36 %; pripadajoče vrednosti za 3-hidroksi-anagrelid, ki je presnovek anagrelida, pa so se znižale za 13 %, 14 % in 18 %.

Izločanje

Razpolovni čas anagrelida v plazmi je kratek, približno 1,3 ure, in v skladu s pričakovanji zaradi njegovega razpolovnega časa ni znakov, da bi se anagrelid kopičil v plazmi. Manj kot 1 % ga prestrežemo v urinu v obliki anagrelida. V urinu prestrežemo povprečno približno 18-35 % danega odmerka v obliki 2-amino-5,6-dikloro-3, 4-dihidrokinazolina.

Dodatno ti rezultati ne kažejo znakov avtoindukcije očistka anagrelida.

Linearnost

Proporcionalnost odmerku so ugotovili v razponu odmerkov od 0,5 mg do 2 mg.

Pediatrična populacija

Farmakokinetični podatki izpostavljenih teščih otrok in mladostnikov (starostni okvir od 7 do vključno 16 let) z esencialno trombocitemijo nakazujejo, da so se izpostavljenost, normalizirana na odmerek, C_{max} in AUC, anagrelida pri otrocih/mladostnikih nagibale k večjim vrednostim v primerjavi z odraslimi. Obstajal je tudi trend k večji izpostavljenosti aktivnemu presnovku, normalizirani na odmerek.

Starejši bolniki

Farmakokinetični podatki, pridobljeni od starejših teščih bolnikov z ET (starostni okvir od 65 do vključno 75 let) v primerjavi s teščimi odraslimi bolniki (starostni okvir od 22 do vključno 50 let), kažejo, da sta bili vrednosti C_{max} in AUC anagrelida za 36 % in 61 % višji pri starejših bolnikih, vrednosti C_{max} in AUC aktivnega presnovka 3-hidroksi anagrelida pa sta bili pri starejših bolnikih za 42 % in 37 % nižji. Te razlike so najverjetneje posledica manjše predsistemske presnove anagrelida v 3-hidroksi anagrelid pri starejših bolnikih.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Toksičnost po ponavljajočem se odmerjanju

Pri psih so, po ponavljajočem se peroralnem dajanju anagrelida, opazili pri odmerku 1 mg/kg/dan ali več subendokardialne krvavitve in fokalno miokardialno nekrozo tako pri samcih kot pri samicah, pri čemer so bili samci občutljivejši. Raven brez vidnih učinkov (no observed effect level (NOEL)) za samce psov (0,3 mg/kg/dan) ustreza 0,1-, 0,1- oziroma 1,6-kratniku AUC pri ljudeh za anagrelid pri odmerku 2 mg/dan oziroma za presnovka BCH24426 in RL603.

Vpliv na sposobnost razmnoževanja

Plodnost

Pri samcih podgan so ugotovili, da anagrelid v peroralnih odmerkih do 240 mg/kg/dan (>1000-kratnik odmerka 2 mg/dan na podlagi velikosti telesne površine) ne vpliva na plodnost in sposobnost razmnoževanja. Pri podganjih samicah so pri odmerku 30 mg/kg/dan opazili zvečanje predugnezditvenih in pougnezditvenih izgub in zmanjšanje povprečnega števila živih zarodkov. NOEL (10 mg/kg/dan) za ta učinek je bila 143-, 12- oziroma 11-krat višja kot AUC pri ljudeh, ki so jim dajali odmerek anagrelida 2 mg/dan oziroma presnovka BCH24426 in RL603.

Študije razvoja zarodkov in plodov

Toksični odmerki anagrelida pri brejih podganah in kuncih so povezani z zvišanim vsrkavanjem zarodka in zvišano umrljivostjo ploda.

Anagrelid je v študiji prenatalnega in postnatalnega razvoja pri samicah podgan pri peroralnih odmerkih ≥ 10 mg/kg povzročil neškodljivo podaljšanje trajanja brejosti. Pri odmerku NOEL (3 mg/kg/dan) so bile AUC za anagrelid oziroma presnovka RL603 in BCH24426 14-, 2- oziroma 2-krat večje kot AUC pri ljudeh, ki so jim dajali peroralni odmerek anagrelida 2 mg/dan.

Anagrelid je v odmerkih ≥ 60 mg/kg podaljšal porod pri podganji samici in zvečal smrtnost pri plodu. Pri odmerku NOEL (30 mg/kg/dan) so bile AUC za anagrelid oziroma presnovke BCH24426 in RL603 425-, 31- oziroma 13-krat večje kot AUC pri ljudeh, ki so prejeli peroralni odmerek anagrelida 2 mg/dan.

Mutageni in karcinogeni potencial

Pri raziskavah genotoksičnega potenciala anagrelida niso odkrili mutagenih ali klastogenih učinkov.

V dvoletni raziskavi karcinogenosti pri podganah, so opazovali ne-neoplastične in neoplastične ugotovitve ter jih povezali ali pripisovali prekomernemu farmakološkemu učinku. Pojav

nadledvičnega feokromocitoma je bil pogostejši v zvezi s kontrolo pri samcih pri vseh odmerkih (≥ 3 mg/kg/dan) in pri samicah, ki so prejemale 10 mg/kg/dan in več. Najmanjši odmerek pri samcih (3 mg/kg/dan) je enak 37-kratniku AUC pri ljudeh po odmerjenem 1 mg dvojnega dnevnega odmerka. Maternični adenokarcinom epigenetskega izvora bi lahko bil povezan z indukcijo encima iz družine CYP1. Opazili so jih pri samicah, ki so prejemale 30 mg/kg/dan, kar je enako 572-kratniku AUC po odmerjenem 1 mg dvojnega dnevnega odmerka.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Vsebina kapsule

povidon (E1201)
laktoza, brezvodna
laktoza monohidrat
celuloza, mikrokristalna (E460)
krospovidon
magnezijev stearat

Ovojnica kapsule

želatina
titanov dioksid (E171)

Tiskarsko črnilo

šelak
močna raztopina amoniaka
kalijev hidroksid (E525)
črni železov oksid (E172)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

4 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Plastenke iz polietilena visoke gostote (HDPE) s pokrovom, ki otrokom onemogoča odpiranje, in sušilnim sredstvom, ki vsebujejo po 100 kapsul.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Ni posebnih zahtev.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/04/295/001

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 16. november 2004
Datum zadnjega podaljšanja: 18. julij 2014

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>.

PRILOGA II

- A. PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

A. PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov proizvajalca (proizvajalcev), odgovornega (odgovornih) za sproščanje serije

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

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept s posebnim režimom (glejte Prilogo I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2).

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Imetnik tega dovoljenja za promet z zdravilom mora obvestiti Evropsko komisijo o načrtu trženja za zdravilo, odobreno s to odločbo.

- **Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)**

Zahteve glede predložitve rednega posodobljenega poročila o varnosti zdravila za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

- **Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)**

Navedba smiselno ni potrebna.

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ZUNANJA OVOJNINA****1. IME ZDRAVILA**

Xagrid 0,5 mg trde kapsule
anagrelid

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena trda kapsula vsebuje 0,5 mg anagrelida (v obliki anagrelidijevega klorida).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje tudi laktozo. Za nadaljnje informacije glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

100 trdih kapsul

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Peroralna uporaba.
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

Uporabno do

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH
ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/04/295/001

13. ŠTEVILKA SERIJE

Številka serije

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Xagrid

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI NA PRIMARNI OVOJNINI**NALEPKA NA PLASTENKI****1. IME ZDRAVILA**

Xagrid 0,5 mg trde kapsule
anagrelid

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena trda kapsula vsebuje 0,5 mg anagrelida (v obliki anagrelidijevega klorida).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje tudi laktozo. Za nadaljnje informacije glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

100 trdih kapsul

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Peroralna uporaba.
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

Uporabno do

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Takeda Pharmaceuticals International AG Ireland Branch
Dublin 2
Irska

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/04/295/001

13. ŠTEVILKA SERIJE

Številka serije

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

Xagrid 0,5 mg trde kapsule anagrelid

Pred začetkom jemanja zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo:

1. Kaj je zdravilo Xagrid in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Xagrid
3. Kako jemati zdravilo Xagrid
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Xagrid
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Xagrid in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo Xagrid vsebuje učinkovino anagrelid. Zdravilo Xagrid je zdravilo, ki ovira razvoj krvnih ploščic. Zmanjšuje število krvnih ploščic, ki jih proizvaja kostni mozeg, posledica tega pa je zmanjšanje števila krvnih ploščic v krvi in približanje normalnejši ravni. Zato se uporablja za zdravljenje bolnikov z esencialno trombocitemijo.

Esencialna trombocitemija je bolezen, do katere pride, ko kostni mozeg proizvaja preveliko število krvnih celic, ki jih poznamo kot krvne ploščice. Veliko število krvnih ploščic v krvi lahko povzroči hude težave pri kroženju krvi in koagulaciji.

2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Xagrid

Ne jemljite zdravila Xagrid

- če ste alergični na anagrelid ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6). Alergična reakcija se utegne pokazati v obliki izpuščaja, srbečice, oteklega obraza ali ustnic ali zasoplosti;
- če imate zmerne ali hude težave z jetri;
- če imate zmerne ali hude težave z ledvicami.

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom jemanja zdravila Xagrid se posvetujte z zdravnikom:

- če imate ali mislite, da imate težavo s srcem;

- če ste se rodili s podaljšanim intervalom QTc oziroma imate podaljšan interval QTc v družinski anamnezi (vidno na EKG posnetku, električnem posnetku srca) ali pa jemljete druga zdravila, pri katerih bi lahko prišlo do nenormalnih sprememb na EKG posnetku oziroma če imate nizke vrednosti elektrolitov, n.pr. kalija, magnezija ali kalcija (glejte poglavje »Druga zdravila in zdravilo Xagrid«);
- če imate težave z jetri ali ledvicami.

V kombinaciji z acetilsalicilno kislino (snov, ki je prisotna v številnih zdravilih, ki se uporabljajo za blaženje bolečin in zniževanje zvišane telesne temperature, pa tudi za preprečevanje strjevanja krvi, ki je znana tudi pod imenom aspirin) obstaja povečano tveganje za velike krvavitve (hemoragijo) (glejte poglavje „Druga zdravila in zdravilo Xagrid“).

Med jemanjem zdravila Xagrid morate jemati natančen odmerek, kot vam ga je predpisal zdravnik. Ne prenehajte jemati zdravila, ne da bi se prej posvetovali z zdravnikom. Tega zdravila ne smete prenehati jemati nenadoma, brez posveta z zdravnikom, ker lahko s tem povečate tveganje za možgansko kap.

Znaki in simptomi možganske kapi lahko vključujejo nenadno odrevenelost ali šibkost obraza, roke ali noge, predvsem na eni strani telesa, nenadno zmedenost, nerazložno govorjenje ali težave z razumevanjem govora, nenadne težave z vidom na enem ali obeh očeh, nenadne težave s hojo, omotičnost, izgubo ravnotežja ali pomanjkanje koordinacije in nenaden hud glavobol brez znanega vzroka. Prosimo, da takoj poiščete zdravniško pomoč.

Otroci in mladostniki

O uporabi zdravila Xagrid pri otrocih in mladostnikih je podatkov malo, zato je treba to zdravilo uporabljati previdno.

Druga zdravila in zdravilo Xagrid

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo.

Zdravniku povejte, če jemljete katero od naslednjih zdravil:

- zdravila, ki lahko vplivajo na srčni ritem, n.pr. sotalol, amiodaron;
- fluvoksamin za zdravljenje depresij;
- nekatere vrste antibiotikov, na primer enoksacin, za zdravljenje okužb;
- teofilin, ki se uporablja za zdravljenje hude astme in težav z dihanjem;
- zdravila, ki se uporabljajo za zdravljenje motenj srca, npr. milrinon, enoksimon, amrinon, olprinon in cilostazol;
- acetilsalicilna kislina (snov, ki je prisotna v številnih zdravilih, ki se uporabljajo za blaženje bolečin in zniževanje zvišane telesne temperature, pa tudi za preprečevanje strjevanja krvi, ki je znana tudi pod imenom aspirin);
- druga zdravila, ki se uporabljajo za zdravljenje bolezni, ki vplivajo na trombocite, n.pr. klopidogrel;
- omeprazol, ki se uporablja za zmanjšanje nastajanja želodčne kisline;
- peroralna kontracepcija. Če dobite pri jemanju tega zdravila močno drisko, se lahko zmanjša učinkovitost delovanja peroralne kontracepcije, zato je priporočljiva uporaba dodatne kontracepcijske metode (n.pr. kondoma). Glejte navodila za uporabo kontracepcijskih tablet, ki jih jemljete.

Zdravilo Xagrid ali ta zdravila morda ne bodo imela pravega učinka, če jih boste jemali skupaj.

Če niste prepričani, za nasvet povprašajte zdravnika ali farmacevta.

Nosečnost in dojenje

Povejte zdravniku, če ste noseči ali načrtujete nosečnost. Zdravila Xagrid nosečnice ne bi smele jemati. Ženske, pri katerih obstaja tveganje, da zanosijo, morajo poskrbeti za uporabo učinkovite kontracepcije, ko jemljejo zdravilo Xagrid. Pogovorite se z zdravnikom, če potrebujete nasvet pri kontracepciji.

Povejte zdravniku, če dojite otroka ali če ga nameravate začeti dojiti. Zdravila Xagrid v času dojenja ne smete jemati. Če jemljete zdravilo Xagrid, morate prenehati z dojenjem.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Pri nekaterih bolnikih, ki so jemali zdravilo Xagrid, so poročali o omotici. Ne vozite avtomobila ali ne uporabljajte strojev, če ste omotični.

Zdravilo Xagrid vsebuje laktozo

Sestavina tega zdravila je laktoza. Če vam je zdravnik povedal, da ne prenašate nekaterih sladkorjev, se pred uporabo tega zdravila posvetujte z zdravnikom.

3. Kako jemati zdravilo Xagrid

Pri jemanju tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Količina zdravila Xagrid je lahko različna in je odvisna od stopnje vaše bolezni. Zdravnik vam bo predpisal primeren odmerek.

Običajen začetni odmerek zdravila Xagrid je 1 mg. Ta odmerek jemljete tako, da jemljete eno kapsulo po 0,5 mg dvakrat na dan vsaj en teden. Po tem obdobju vam utegne zdravnik povečati ali zmanjšati število kapsul, da odkrije odmerek, ki vam najbolj ustreza in ki je najbolj učinkovit za vašo bolezen.

Kapsule morate zaužiti cele s kozarcem vode. Ne smete jih zdrobiti ali raztopiti njihove vsebine v tekočini. Kapsule lahko zaužijete s hrano ali po obroku ali pa na prazen želodec. Kapsulo/-e je najbolje jemati vsak dan ob istem času.

Ne jemljite več ali manj kapsul, kot vam je priporočil zdravnik. Ne prenehajte jemati zdravila, ne da bi se prej posvetovali z zdravnikom. Tega zdravila ne smete nenadoma prenehati jemati sami.

Zdravnik vas bo v enakomernih intervalih napotil na krvne preiskave, da bo preveril, ali zdravilo učinkuje in ali vaša jetra in ledvice delujejo dobro.

Če ste vzeli večji odmerek zdravila Xagrid, kot bi smeli

Če ste vzeli večji odmerek zdravila Xagrid, kot bi smeli, ali če je zdravilo vzela kdo drug, o tem takoj obvestite zdravnika ali farmacevta. Pokažite mu embalažo zdravila Xagrid.

Če ste pozabili vzeti zdravilo Xagrid

Kapsule vzemite takoj, ko se spomnite. Naslednji odmerek vzemite kot običajno. Ne vzemite dvojnega odmerka, če ste pozabili vzeti prejšnji odmerek.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih. Če vas skrbi, se pogovorite s svojim zdravnikom.

Resni neželeni učinki:

Občasni: popuščanje srca (znaki vključujejo kratko sapo, bolečine v prsih, otekanje spodnjih udov zaradi kopičenja tekočine), velike težave s frekvenco ali ritmom srčnega utripa (ventrikularna tahikardija, supraventrikularna tahikardija ali atrijska fibrilacija), vnetje trebušne slinavke, ki povzroči: močno bolečino v trebuhu in križu (pankreatitis), bruhanje krvi ali iztrebljanje krvavega ali črnega blata, močno zmanjšanje krvničk, ki lahko povzroči oslabelost, podplutbe, krvavitve ali okužbe (pancitopenija), pljučna hipertenzija (znaki vključujejo kratko sapo, otekanje nog ali gležnjev, ustnice in koža lahko postanejo modrikaste).

Redki: odpoved ledvic (ko izločate malo ali nič urina), srčni napad.

Če opazite katerega od teh neželenih učinkov, se nemudoma obrnite na zdravnika.

Zelo pogosti neželeni učinki: (pojavi se pri več kot 1 od 10 bolnikov glavobol.

Pogosti neželeni učinki: pojavijo se pri največ 1 od 10 bolnikov

vrtočlavliva, utrujenost, pospešen srčni utrip, nereden ali močan srčni utrip (palpitacije), siljenje na bruhanje (navzea), driska, bolečine v trebuhu, vetrovi, bruhanje, zmanjšanje števila rdečih krvničk (anemija), zastajanje tekočine ali izpuščaji.

Občasni neželeni učinki: pojavijo se pri največ 1 od 100 bolnikov

občutek šibkosti ali slabo počutje, visok krvni tlak, nereden srčni utrip, omedlevica, mrzlica ali vročica, prebavne težave, izguba teka, zaprtje, modrice, krvavitve, otekanje (edem), izguba telesne mase, bolečine v mišicah, bolečine v sklepih, bolečine v križu, zmanjšanje ali izguba občutka ali zaznavanja, n.pr. odrevenelost, posebno v koži, nenormalen občutek ali zaznavanje, n.pr. zbadanje in mravljinčenje, nespečnost, depresija, zmedenost, nervoja, suha usta, izguba spomina, zasoplost, krvavenje iz nosa, resna okužba pljuč z vročino, kratko sapo, kašljem, gnojnim izkašljevanjem, izpadanje las, srbenje ali razbarvanje kože, impotenca, bolečina v prsih, zmanjšanje koncentracije krvnih ploščic, ki zveča tveganje krvavitev ali podplutb (trombocitopenija), kopičenje tekočine okrog pljuč ali zvišanje jetrnih encimov. Zdravnik lahko odredi tudi odvzem krvi in tako ugotovi morebitno zvišanje jetrnih encimov.

Redki neželeni učinki: pojavijo se pri največ 1 od 1.000 bolnikov

krvavenje dlesni, pridobitev telesne mase, močna bolečina v prsih (angina pektoris), obolenje srčne mišice (znaki vključujejo utrujenost, bolečino v prsih in palpitacije), zvečanje srca, kopičenje tekočine okrog srca, boleči spazem krvnih žil srca (med počitkom, običajno ponoči ali zgodaj zjutraj) (Prinzmetalova angina), izguba koordinacije, težave z govorom, suha koža, migrenski glavobol, poslabšanje vida ali dvojni vid, zvonjenje v ušesih, omedlevica v pokončnem položaju (posebno pri vstajanju iz sedečega ali ležečega položaja), povečana potreba po odvajanju vode ponoči, bolečine, gripi podobni simptomi, zaspanost, razširitev krvnih žil, vnetje debelega črevesa (znaki vključujejo: drisko, navadno s krvjo in sluzjo, bolečine v trebuhu, vročino), vnetje želodca (znaki vključujejo: bolečino, navzeo, bruhanje), predel nenormalne gostote v pljučih, zvečana koncentracija kreatinina pri krvnih preiskavah, ki je lahko znak težav z ledvicami.

Poročali so o naslednjih neželenih učinkih, ni pa natančno znano, kako pogosto se pojavljajo:

- potencialno smrtno nevaren nereden srčni ritem (torsade de pointes);
- vnetje jeter, simptomi vključujejo navzeo, bruhanje, srbenje, rumeno obarvanje kože in oči, razbarvanje blata in urina (hepatitis);
- vnetje pljuč (znaki vključujejo zvišano telesno temperaturo, kašelj, oteženo dihanje, sopenje; ki povzroči brazgotinjenje pljuč) (alergijski alveolitis, vključno z intersticijsko boleznijo pljuč, pnevmonitis);
- vnetje ledvic (tubulointersticijski nefritis);

- možganska kap (glejte poglavje 2).

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na **nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V**. S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Xagrid

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli in etiketi steklenice poleg oznake EXP. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

Če zdravnik prekine zdravljenje z zdravilom, ne hranite neporabljenih kapsul, razen če vam tega ne naroči zdravnik. Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Xagrid

Učinkovina je anagrelid. Ena kapsula vsebuje 0,5 mg anagrelida (v obliki anagrelidijevega klorida).

Druge sestavine zdravila so:

Vsebina kapsule: povidon (E1201), krospovidon; laktoza, brezvodna; laktoza monohidrat; celuloza, mikrokristalna (E460) in magnezijev stearat.

Ovojnica kapsule: želatina in titanov dioksid (E171).

Tiskarsko črnilo: šelak; močna raztopina amoniaka; kalijev hidroksid (E525); črni železov oksid (E172).

Izgled zdravila Xagrid in vsebina pakiranja

Zdravilo Xagrid je na voljo v neprozornih, belih, trdih kapsulah. Označene so z 'S 063'.

Kapsule so na voljo v plastenkah, v katerih je po 100 trdih kapsul. Steklenica vsebuje tudi majhen zatesnjen vsebnik. V njem je sredstvo za sušenje, ki skrbi, da ostanejo kapsule suhe. Zatesnjeni vsebnik naj ostane v plastenki. Ne odstranite in ne pojejte sredstva za sušenje.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom in proizvajalec

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

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavnštvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne.

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila <http://www.ema.europa.eu>, kjer so na voljo tudi povezave do drugih spletnih strani o redkih boleznih in zdravljenju.