

PRILOG I.
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Xagrid 0,5 mg tvrde kapsule

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna tvrda kapsula sadrži 0,5 mg anagrelida (u obliku anagrelidklorida).

Pomoćna(e) tvar(i) s poznatim učinkom

Jedna tvrda kapsula sadrži laktozu hidrat (53,7 mg) i bezvodnu laktozu (65,8 mg).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tvrda kapsula.

Neprozirna, bijela, tvrda kapsula s utisnutom oznakom S 063.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Xagrid je indiciran za smanjenje povećanog broja trombocita u rizičnih bolesnika s esencijalnom trombocitemijom (ET) koji ne podnose dobro trenutno primjenjivanu terapiju ili kojima se primjenjivanom terapijom povećani broj trombocita nije smanjio na prihvatljivu razinu.

Rizični bolesnik

Rizičnog bolesnika s esencijalnom trombocitemijom određuje jedno ili više od sljedećih obilježja:

- dob iznad 60 godina ili
- broj trombocita $> 1000 \times 10^9/l$ ili
- trombohemoragijski događaji u anamnezi.

4.2 Doziranje i način primjene

Liječenje lijekom Xagrid treba započeti kliničar s iskustvom u liječenju esencijalne trombocitemije.

Doziranje

Preporučena početna doza anagrelida je 1 mg/dan, a treba je primjenjivati peroralno podijeljeno u dvije odvojene doze (0,5 mg/dozi).

Početnu dozu treba uzimati najmanje tjedan dana. Nakon jednog tjedna doza se može titrirati u svakog bolesnika pojedinačno, kako bi se postigla najniža učinkovita doza koja je potrebna da se broj trombocita smanji i/ili održi ispod $600 \times 10^9/l$, a idealno na razinama između $150 \times 10^9/l$ i $400 \times 10^9/l$. Povećanje doze ne smije prelaziti više od 0,5 mg/dan u bilo kojem tjednu, a preporučena najviša jednokratna doza ne smije prelaziti 2,5 mg (vidjeti dio 4.9). Tijekom kliničkog razvoja primjenjivane su doze od 10 mg/dan.

Učinke liječenja anagrelidom treba redovito nadzirati (vidjeti dio 4.4). Ako je početna doza > 1 mg/dan, broj trombocita treba kontrolirati svaka dva dana u prvom tjednu liječenja te poslije toga barem jedanput tjedno, sve dok se ne dosegne stabilna doza održavanja. Obično se pad broja trombocita opaža unutar 14 do 21 dan od početka liječenja i u većine bolesnika odgovarajući terapijski odgovor bit će primijećen i održan pri dozi od 1 do 3 mg/dan (za više podataka o kliničkim učincima vidjeti dio 5.1).

Stariji bolesnici

Farmakokinetičke razlike opažene između starijih i mlađih bolesnika s esencijalnom trombocitemijom (vidjeti dio 5.2) ne nalažu primjenu različitog početnog režima ili različitog postupka pri titraciji doze kako bi se postigao režim anagrelida najbolji za pojedinog bolesnika.

Tijekom kliničkog razvoja približno je 50% bolesnika liječenih anagrelidom bilo starije od 60 godina i za te bolesnike nije bilo potrebno mijenjati dozu zbog njihove dobi. Međutim, kao što se i očekivalo, incidencija ozbiljnih štetnih događaja u bolesnika te dobne skupine bila je dvostruko veća (uglavnom sa srcem).

Oštećenje funkcije bubrega

Za ovu populaciju bolesnika postoje ograničeni farmakokinetički podaci. U bolesnika s oštećenom funkcijom bubrega potrebno je prije početka liječenja procijeniti moguće rizike i koristi od terapije anagrelidom (vidjeti dio 4.3).

Oštećenje funkcije jetre

Za ovu populaciju bolesnika postoje ograničeni farmakokinetički podaci. Međutim, budući da jetreni metabolizam predstavlja glavni put klirensa anagrelida, može se očekivati da jetrena funkcija utječe na taj proces. Stoga se preporučuje da se bolesnike s umjerenim ili teškim oštećenjem funkcije jetre ne liječi anagrelidom. Moguće rizike i koristi terapije anagrelidom u bolesnika s blagim oštećenjem jetrene funkcije treba procijeniti prije početka liječenja (vidjeti dijelove 4.3 i 4.4).

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost anagrelida u djece nisu ustanovljene. U djece i adolescenata iskustva su vrlo ograničena; u toj skupini bolesnika anagrelid treba primjenjivati s oprezom. U nedostatku smjernica namijenjenih posebno pedijatrijskoj populaciji, za postavljanje dijagnoze esencijalne trombocitemije u pedijatrijskoj populaciji smatraju se primjenjivima dijagnostički kriteriji Svjetske zdravstvene organizacije za odrasle. Treba se pažljivo pridržavati dijagnostičkih smjernica za esencijalnu trombocitemiju, a u slučaju nesigurnosti, dijagnozu ponovno periodički procjenjivati, uz posebno nastojanje da se esencijalna trombocitemija razluči od hereditarne ili sekundarne trombocitoze, što može uključiti genetsku analizu i biopsiju koštane srži.

U visokorizičnih pedijatrijskih bolesnika obično se razmatra provedba citoredukcijske terapije.

Liječenje anagrelidom smije se započeti samo kada bolesnik pokazuje znakove napredovanja bolesti ili boluje od tromboze. Ako se liječenje započne, koristi i rizike liječenja anagrelidom mora se redovito nadzirati, a potrebu za nastavkom liječenja periodički procjenjivati.

Ciljne vrijednosti broja trombocita određuje nadležni liječnik za svakog bolesnika pojedinačno.

Prestanak liječenja treba razmotriti u pedijatrijskih bolesnika koji ne postignu zadovoljavajući odgovor na terapiju nakon otprilike 3 mjeseca (vidjeti dio 4.4).

Trenutno dostupni podaci opisani su u dijelovima 4.4, 4.8, 5.1 i 5.2, ali nije moguće dati preporuku o doziranju.

Način primjene

Za peroralnu primjenu. Kapsule se moraju progutati cijele. Nemojte ih drobiti ili otapati njihov sadržaj u tekućini.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na anagrelid ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

Bolesnici s umjerenim ili teškim oštećenjem funkcije jetre.

Bolesnici s umjerenim ili teškim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina < 50 ml/min).

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Oštećenje funkcije jetre

Moguće rizike i koristi terapije anagrelidom u bolesnika s blagim oštećenjem funkcije jetre treba procijeniti prije početka liječenja. Liječenje se ne preporučuje u bolesnika s povišenim transaminazama (> 5 puta iznad gornje granice normalnih vrijednosti) (vidjeti dijelove 4.2 i 4.3).

Oštećenje funkcije bubrega

Moguće rizike i koristi terapije anagrelidom u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega treba procijeniti prije početka liječenja (vidjeti dijelove 4.2 i 4.3).

Rizik od tromboze

Potrebno je izbjeći nagli prekid liječenja zbog rizika od naglog povećanja broja trombocita, što može dovesti do potencijalno smrtonosnih trombotičkih komplikacija, kao što je moždani udar. Bolesnicima treba savjetovati kako prepoznati rane znakove i simptome koji upućuju na trombotičke komplikacije, kao što je moždani udar, i da u slučaju pojave simptoma potraže liječničku pomoć.

Prekid liječenja

U slučaju privremenog ili trajnog prekida liječenja vraćanje broja trombocita na prethodne vrijednosti varira, ali broj trombocita će se početi povećavati unutar 4 dana nakon prestanka liječenja anagrelidom i vratit će se na razine prije liječenja unutar 10 do 14 dana, s tim da može narasti na razine iznad početne vrijednosti. Stoga treba često pratiti trombocite (vidjeti dio 4.2).

Nadzor

Terapija zahtijeva strogi klinički nadzor bolesnika, što uključuje kompletnu krvnu sliku (vrijednosti hemoglobina i broja leukocita te trombocita), procjenu funkcije jetre (ALT i AST), funkcije bubrega (kreatinin u serumu i urea) i elektrolite (kalij, magnezij i kalcij).

Kardiovaskularni učinci

Prijavljene su ozbiljne kardiovaskularne nuspojave uključujući slučajeve *torsade de pointes*, ventrikularne tahikardije, kardiomiopatije, kardiomegalije i kongestivnog zatajenja srca (vidjeti dio 4.8).

Potreban je oprez kad se anagrelid primjenjuje u bolesnika s poznatim čimbenicima rizika za produljenje QT intervala, kao što je kongenitalni sindrom dugog QT intervala, stečeno produljenje QTc intervala u anamnezi, lijekovi koji mogu produljiti QTc interval i hipokalemija.

Potreban je oprez i u populacija koje mogu imati više maksimalne koncentracije (C_{max}) anagrelida ili njegovog djelatnog metabolita u plazmi, 3-hidroksianagrelida, npr. oštećenje funkcije jetre ili primjena s inhibitorima CYP1A2 (vidjeti dio 4.5).

Savjetuje se pažljivo pratiti učinak na QTc interval.

Za sve bolesnike preporučuje se kardiovaskularni pregled, uključujući početni EKG i ehokardiografiju, prije započinjanja terapije anagrelidom. Sve bolesnike treba redovito pratiti za vrijeme liječenja (npr. EKG ili ehokardiografija) zbog dokaza o kardiovaskularnim učincima koji mogu zahtijevati daljnje kardiovaskularne preglede i pretrage. Hipokalemija ili hipomagnezemija moraju biti korigirane prije primjene anagrelida i mora ih se povremeno nadzirati tijekom terapije.

Anagrelid je inhibitor cikličke AMP fosfodiesteraze III pa ga zbog njegovih pozitivnih inotropnih i kronotropnih učinaka treba primjenjivati s oprezom u bolesnika bilo koje dobi s potvrdom ili sumnjom na srčanu bolest. Štoviše, ozbiljne kardiovaskularne nuspojave nastale su i u bolesnika bez sumnje na srčanu bolest te s normalnim nalazom na kardiovaskularnom pregledu prije liječenja.

Anagrelid se smije primjenjivati samo ako su moguće koristi terapije veće od mogućih rizika.

Plućna hipertenzija

U bolesnika liječenih anagrelidom zabilježeni su slučajevi plućne hipertenzije. Prije početka te tijekom terapije anagrelidom, potrebno je procijeniti imaju li bolesnici znakove i simptome osnovne kardiopulmonalne bolesti.

Pedijatrijska populacija

Dostupni su vrlo ograničeni podaci o primjeni anagrelida u pedijatrijskoj populaciji pa se u toj skupini bolesnika anagrelid treba primjenjivati s oprezom (vidjeti dijelove 4.2, 4.8, 5.1 i 5.2).

Kao i u slučaju odrasle populacije, potrebno je prije liječenja napraviti kompletnu krvnu sliku i procjenu funkcije srca, jetre i bubrega, a zatim provoditi te pretrage redovito tijekom liječenja. Bolest može napredovati u mijelofibrozu ili akutnu mijeloičnu leukemiju (AML). Iako brzina tog napredovanja nije poznata, budući da je u djece tijekom bolesti dulji, za njih može postojati veći rizik od zloćudne transformacije u odnosu na odrasle. Djecu treba redovito nadzirati zbog napredovanja bolesti prema standardima kliničke prakse, kao što su liječnički pregled, procjena relevantnih biljega bolesti i biopsija koštane srži.

Svaki poremećaj normalnih vrijednosti treba smjestiti i poduzeti odgovarajuće mjere, što može uključiti i snižavanje doze, privremenu obustavu ili prekid liječenja.

Klinički važne interakcije

Anagrelid je inhibitor cikličke AMP fosfodiesteraze III (PDE III). Ne preporučuje se istovremena primjena anagrelida s drugim inhibitorima PDE III kao što su milrinon, amrinon, enoksimon, olprinon i cilostazol.

Istovremena primjena anagrelida i acetilsalicilatne kiseline povezana je s velikim hemoragijskim događajima (vidjeti dio 4.5).

Pomoćne tvari

Xagrid sadrži laktozu. Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajima nepodnošenja galaktoze, nedostatkom laktaze ili malapsorpcijom glukoze i galaktoze ne bi trebali uzimati ovaj lijek.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Provedena su ograničena farmakokinetička i/ili farmakodinamička ispitivanja koja su istraživala moguće interakcije anagrelida i drugih lijekova.

Učinci drugih djelatnih tvari na anagrelid

- *In vivo* ispitivanja interakcija u ljudi dokazala su da digoksin i varfarin ne utječu na farmakokinetička svojstva anagrelida.

Inhibitori CYP1A2

- Anagrelid se prvenstveno metabolizira putem CYP1A2. Poznato je da CYP1A2 inhibira nekoliko lijekova, uključujući fluvoksamin i enoksacin, i takvi bi lijekovi u teoriji mogli štetno utjecati na klirens anagrelida.

Induktori CYP1A2

- Induktori CYP1A2 (kao što je omeprazol) mogu smanjiti izloženost anagrelidu (vidjeti dio 5.2). Posljedice za profil sigurnosti i djelotvornosti anagrelida nisu ustanovljene. Stoga se preporučuje kliničko i biološko praćenje bolesnika koji istodobno uzimaju induktore CYP1A2. Moguća je prilagodba doze anagrelida, ako je potrebno.

Učinci anagrelida na druge djelatne tvari

- Anagrelid pokazuje određeno ograničeno inhibicijsko djelovanje na CYP1A2, što može predstavljati teorijsku mogućnost za interakciju s drugim istovremeno primijenjenim lijekovima jednakog mehanizma klirensa, npr. teofilin.
- Anagrelid je inhibitor PDE III. Primjena anagrelida može pojačati učinke lijekova sličnih svojstava kao što su inotropni lijekovi milrinon, enoksimon, amrinon, olprinon i cilostazol.

- *In vivo* ispitivanja interakcija u ljudi dokazala su da anagrelid ne utječe na farmakokinetička svojstva digoksina i varfarina.
- U dozama preporučenim za primjenu u liječenju esencijalne trombocitemije anagrelid može pojačati učinke drugih lijekova koji inhibiraju ili mijenjaju funkciju trombocita, npr. acetilsalicilatna kiselina.
- Kliničko ispitivanje interakcija provedeno u zdravih ispitanika pokazalo je da istovremena ponovna primjena doze anagrelida 1 mg jedanput na dan i acetilsalicilatne kiseline 75 mg jedanput na dan može povećati antiagregacijske učinke svake djelatne tvari u usporedbi s primjenom samo acetilsalicilatne kiseline. U nekih bolesnika s esencijalnom trombocitemijom istovremeno liječenih acetilsalicilatnom kiselinom i anagrelidom nastupila su velika krvarenja. Stoga treba, prije početka liječenja, procijeniti moguće rizike istovremene primjene anagrelida s acetilsalicilatnom kiselinom, a osobito u bolesnika s visokim rizikom od krvarenja.
- Anagrelid može prouzročiti crijevne tegobe u nekih bolesnika i oslabiti apsorpciju oralne hormonske kontracepcije.

Interakcije s hranom

- Hrana odgađa apsorpciju anagrelida, ali ne mijenja značajno sistemsku izloženost.
- Učinci hrane na bioraspoloživost ne smatraju se klinički važnima za primjenu anagrelida.

Pedijatrijska populacija

Ispitivanja interakcija provedena su samo u odraslih.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene reproduktivne dobi

Žene reproduktivne dobi moraju primjenjivati odgovarajuće metode sprječavanja trudnoće tijekom liječenja anagrelidom.

Trudnoća

Nema odgovarajućih podataka o primjeni anagrelida u trudnica. Ispitivanja na životinjama pokazala su reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3). Mogući rizik za ljude nije poznat. Stoga se primjena lijeka Xagrid ne preporučuje tijekom trudnoće.

Ako se anagrelid primjenjuje u trudnoći ili ako bolesnica zatrudni tijekom primjene ovog lijeka, treba je upozoriti na mogući rizik za fetus.

Dojenje

Nije poznato izlučuju li se anagrelid/metaboliti u majčino mlijeko. Dostupni podaci u životinja pokazuju da se anagrelid/metaboliti izlučuju u mlijeko. Ne može se isključiti rizik za novorođenče/dojenče. Dojenje treba prekinuti za vrijeme liječenja anagrelidom.

Plodnost

Nema dostupnih podataka o utjecaju anagrelida na plodnost u ljudi. U mužjaka štakora nije bilo učinka anagrelida na plodnost ili reproduktivnu sposobnost. U ženki štakora, primjenom doza izvan terapijskog raspona, anagrelid je prekinuo implantaciju (vidjeti dio 5.3).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

U kliničkim ispitivanjima često je prijavljivana omaglica. U slučaju da osjete omaglicu, bolesnicima se savjetuje da ne voze ili ne upravljaju strojevima dok uzimaju anagrelid.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Sigurnost primjene anagrelida ispitivana je u 4 otvorena klinička ispitivanja. U 3 ispitivanja sigurnost je procjenjivana u 942 bolesnika koji su primali anagrelid u prosječnoj dozi od približno 2 mg/dan. U ovim ispitivanjima 22 bolesnika primala su anagrelid do 4 godine.

U kasnijem ispitivanju, sigurnost je procjenjivana u 3660 bolesnika koji su primali anagrelid u prosječnoj dozi od približno 2 mg/dan. U ovom ispitivanju 34 bolesnika primalo je anagrelid do 5 godina.

Najčešće prijavljene nuspojave povezane s anagrelidom bile su: glavobolja zabilježena u otprilike 14% ispitanika, palpitacije zabilježene u otprilike 9%, zadržavanje tekućine i mučnina, obje nuspojave javile su se u približno 6% ispitanika i proljev koji se javio u 5% ispitanika. Te su nuspojave očekivane s obzirom na farmakologiju anagrelida (inhibicija PDE III). Postupna titracija doze može pridonijeti smanjenju tih učinaka (vidjeti dio 4.2).

Tablični popis nuspojava

Nuspojave koje su se pojavile u kliničkim ispitivanjima, sigurnosnim ispitivanjima poslije odobrenja i u spontanijim prijavama, navedene su u tablici ispod. Unutar klasifikacije organskih sustava nuspojave su navedene prema sljedećim naslovima: vrlo često ($\geq 1/10$); često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$); manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$); rijetko ($\geq 1/10\,000$ i $< 1/1000$); vrlo rijetko ($< 1/10\,000$), nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka). Unutar svake skupine učestalosti nuspojave su prikazane u padajućem nizu prema ozbiljnosti.

MedDRA – klasifikacija organskih sustava	Učestalosti nuspojava				
	<i>Vrlo često</i>	<i>Često</i>	<i>Manje često</i>	<i>Rijetko</i>	<i>Nepoznato</i>
<i>Poremećaji krvi i limfnog sustava</i>		Anemija	Pancitopenija Trombocitopenija Hemoragija Ekhimoz		
<i>Poremećaji metabolizma i prehrane</i>		Zadržavanje tekućine	Edem Gubitak težine	Porast težine	
<i>Poremećaji živčanog sustava</i>	Glavobolja	Omaglica	Depresija Amnezija Konfuzija Nesanica Parestezija Hipoestezija Nervoza Suha usta	Migrena Dizartrija Somnolencija Poremećaj koordinacije	Moždani udar*
<i>Poremećaji oka</i>				Diplopija Smetnje vida	
<i>Poremećaji uha i labirinta</i>				Tinitus	
<i>Srčani poremećaji</i>		Tahikardija Palpitacije	Ventrikularna tahikardija Kongestivno zatajenje srca Atrijska fibrilacija Supraventrikularna tahikardija Aritmija Hipertenzija Sinkopa	Infarkt miokarda Kardiomiopatija Kardiomegalija Perikardijalni izljev Angina pectoris Posturalna hipotenzija Vazodilatacija Prinzmetalova angina	<i>Torsade de pointes</i>
<i>Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja</i>			Plućna hipertenzija Pneumonija Pleuralni izljev Dispneja Epistaksa	Plućni infiltrati	Intersticijska bolest pluća, uključujući pneumonitis i alergijski alveolitis

MedDRA – klasifikacija organskih sustava	Učestalosti nuspojava				
	<i>Vrlo često</i>	<i>Često</i>	<i>Manje često</i>	<i>Rijetko</i>	<i>Nepoznato</i>
<i>Poremećaji probavnog sustava</i>		Proljev Povraćanje Abdominalna bol Mučnina Flatulencija	Gastrointestinalna hemoragija Pankreatitis Anoreksija Dispepsija Konstipacija Gastrointestinalni poremećaj	Kolitis Gastritis Krvarenje desni	
<i>Poremećaji jetre i žuči</i>			Povećani jetreni enzimi		Hepatitis
<i>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</i>		Osip	Alopecija Svrbež Promjena boje kože	Suha koža	
<i>Poremećaji mišićno- koštanog sustava i vezivnog tkiva</i>			Artralgija Mialgija Bol u leđima		
<i>Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava</i>			Impotencija	Zatajenje bubrega Nokturija	Tubulointersticijski nefritis
<i>Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene</i>		Umor	Bol u prsnom košu Vrućica Zimica Malaksalost Slabost	Sindrom sličan gripi Bol Astenija	
<i>Pretrage</i>				Povišeni kreatinin u krvi	

* Moždani udar (vidjeti dio 4.4 Rizik od tromboze)

Pedijatrijska populacija

U kliničkim ispitivanjima ili u okviru registra oboljelih, anagrelid je primao 48 bolesnika u dobi od 6 do 17 godina (19 djece i 29 adolescenata) u trajanju do 6,5 godina (vidjeti dio 5.1).

Većina opaženih nuspojava već se nalazila na popisu nuspojava u Sažetku opisa svojstava lijeka. Međutim, kako su podaci o sigurnosti ograničeni, nije moguća pouzdana usporedba između odraslih i pedijatrijskih bolesnika (vidjeti dio 4.4).

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

4.9 Predoziranje

Nakon stavljanja lijeka u promet zabilježeni su slučajevi namjernog predoziranja anagrelidom. Prijavljeni simptomi uključuju sinusnu tahikardiju i povraćanje. Simptomi su se povukli uz konzervativno liječenje.

Pokazalo se da anagrelid u dozama višim od preporučenih snižava krvni tlak uz povremene pojave hipotenzije. Jedna doza od 5 mg anagrelida može dovesti do pada krvnog tlaka obično popraćenog omaglicom.

Specifični antidot za anagrelid nije ustanovljen. U slučaju predoziranja, potreban je strogi klinički nadzor bolesnika; to uključuje praćenje broja trombocita zbog trombocitopenije. Dozu treba smanjiti ili obustaviti, kako je odgovarajuće, sve dok se broj trombocita ne vrati u raspon normalnih vrijednosti (vidjeti dio 4.4).

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Drugi antineoplastični lijekovi, ATK oznaka: L01XX35.

Mehanizam djelovanja

Točan mehanizam kojim anagrelid smanjuje broj trombocita u krvi nije poznat. U ispitivanjima provedenim na staničnim kulturama, anagrelid je potisnuo ekspresiju čimbenika transkripcije, uključujući GATA-1 i FOG-1 koji su potrebni za megakariocitopoezu, što konačno dovodi do smanjene proizvodnje trombocita.

Ispitivanjem ljudske megakariocitopoeze *in vitro* ustanovljeno je da su inhibicijska djelovanja anagrelida na stvaranje trombocita u čovjeka posredovana usporavanjem sazrijevanja megakariocita i smanjenjem njihove veličine i ploidnosti. Dokazi sličnih djelovanja *in vivo* opaženi su u biopsijama koštane srži liječenih bolesnika.

Anagrelid je inhibitor cikličke AMP fosfodiesteraze III.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Sigurnost i djelotvornost anagrelida kao sredstva za smanjenje broja trombocita procijenjene su u četiri otvorena nekontrolirana klinička ispitivanja (ispitivanja broj 700-012, 700-014, 700-999 i 13970-301) koja su uključila više od 4000 bolesnika s mijeloproliferativnim neoplazmama. U bolesnika s esencijalnom trombocitemijom potpuni odgovor definiran je kao smanjenje broja trombocita na $\leq 600 \times 10^9/l$ ili smanjenje $\geq 50\%$ u odnosu na početnu vrijednost te održavanje smanjenog broja tijekom još najmanje 4 tjedna. U ispitivanjima 700-012, 700-014, 700-999 i ispitivanju 13970-301 vrijeme do potpunog odgovora bilo je u rasponu od 4 do 12 tjedana. Klinička korist u smislu trombohemoragijskih događaja nije bila uvjerljivo dokazana.

Učinci na brzinu otkucaja srca i QTc interval

Učinak dvije različite doze anagrelida (jednostruke doze od 0,5 mg i 2,5 mg) na brzinu otkucaja srca i QTc interval bio je procijenjen u dvostruko slijepom, randomiziranom, placebom i djelatnom tvari kontroliranom ukriženom ispitivanju u zdravih odraslih muškaraca i žena.

Povećanje brzine otkucaja srca povezano s dozom bilo je opaženo tijekom prvih 12 sati, s time da je najveće povećanje nastalo oko vremena najviše koncentracije. Najveća promjena srednje vrijednosti brzine otkucaja srca nastala je 2 sata nakon primjene i iznosila je +7,8 otkucaja u minuti kod doze od 0,5 mg, a +29,1 otkucaj u minuti kod doze od 2,5 mg.

Prolazno povećanje srednje vrijednosti QTc bilo je opaženo kod obje doze tijekom razdoblja povećavanja brzine otkucaja srca, a najveća promjena u srednjoj vrijednosti QTcF (Fridericijina korekcija) bila je +5,0 ms i nastala je 2 sata nakon doze od 0,5 mg te +10,0 ms i nastala je 1 sat nakon doze od 2,5 mg.

Pedijatrijska populacija

U otvorenom kliničkom ispitivanju provedenom u 8 djece i 10 adolescenata (uključujući bolesnike koji prethodno nisu bili liječeni anagrelidom ili koji su prije ispitivanja primali anagrelid do 5 godina), medijan broja trombocita smanjio se na kontrolirane razine nakon 12 tjedana liječenja. Prosječna dnevna doza bila je obično viša u adolescenata.

U ispitivanju na temelju registra pedijatrijskih bolesnika, uz liječenje anagrelidom medijan broja trombocita smanjio se od postavljanja dijagnoze i održao se do 18 mjeseci u 14 pedijatrijskih bolesnika s esencijalnom trombocitemijom (4 djeteta, 10 adolescenata). U prethodnim, otvorenim ispitivanjima, smanjenja medijana broja trombocita opažena su u 7 djece i 9 adolescenata liječenih između 3 mjeseca i 6,5 godina.

Prosječna ukupna dnevna doza anagrelida u svim ispitivanjima u pedijatrijskih bolesnika s esencijalnom trombocitemijom bila je visoko promjenjiva, ali sveukupni podaci pokazuju da adolescenti mogu primati početne doze i doze održavanja za odrasle, i da je za djecu stariju od 6 godina prikladnija niža početna doza od 0,5 mg na dan (vidjeti dijelove 4.2, 4.4, 4.8, 5.2). U svih pedijatrijskih bolesnika potrebna je pažljiva titracija doze na dnevnu dozu specifičnu za bolesnika.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Nakon peroralne primjene anagrelida u čovjeka, najmanje 70% apsorbira se iz gastrointestinalnog trakta. U primjeni natašte, vršne vrijednosti u plazmi pojavljuju se u bolesnika otprilike 1 sat nakon primjene. Farmakokinetički podaci u zdravih ispitanika pokazali su da hrana smanjuje C_{max} anagrelida za 14%, ali povećava AUC za 20%. Hrana je snizila i C_{max} aktivnog metabolita 3-hidroksianagrelida za 29%, iako to nije imalo učinka na AUC.

Biotransformacija

Anagrelid se prvenstveno metabolizira putem CYP1A2 te nastaje 3-hidroksianagrelid koji se dalje metabolizira putem CYP1A2 do neaktivnog metabolita 2-amino-5,6-dikloro-3,4-dihidrokinazolina.

Djelovanje omeprazola, induktora CYP1A2, na farmakokinetiku anagrelida ispitano je na 20 zdravih odraslih ispitanika nakon više doza od 40 mg primijenjenih jednom dnevno. Rezultati su pokazali da su $AUC_{(0-\infty)}$, $AUC_{(0-t)}$, i C_{max} anagrelida u prisutnosti omeprazola smanjeni za 27%, 26% odnosno 36%, a odgovarajuće vrijednosti za 3-hidroksianagrelid, metabolit anagrelida, za 13%, 14% odnosno 18%.

Eliminacija

Anagrelid ima kratki poluvijek u plazmi, približno 1,3 sata i kao što se i očekuje s obzirom na poluvijek, nema dokaza za akumulaciju anagrelida u plazmi. Manje od 1% otkrije se u mokraći kao anagrelid. Prosječna količina otkrivenog 2-amino-5,6-dikloro-3,4-dihidrokinazolina u mokraći čini približno 18-35% primijenjene doze.

Osim toga, ti rezultati ne daju dokaz o samoindukciji klirensa anagrelida.

Linearnost

Proporcionalnost dozi ustanovljena je u rasponu doze od 0,5 mg do 2 mg.

Pedijatrijska populacija

Farmakokinetički podaci za izloženost anagrelidu uzimanom natašte u djece i adolescenata s esencijalnom trombocitemijom (dobni raspon od 7 do 16 godina) pokazuju da su izloženost, C_{max} i AUC anagrelida normalizirani za dozu obično bili viši u djece/adolescenata nego u odraslih bolesnika. Također je postojala tendencija prema većoj izloženosti aktivnom metabolitu normaliziranoj za dozu.

Stariji bolesnici

Farmakokinetički podaci za anagrelid uziman natašte u starijih bolesnika s esencijalnom trombocitemijom (dobni raspon od 65 do 75 godina) u usporedbi s odraslim bolesnicima natašte (dobni raspon od 22 do 50 godina) pokazuju da su za anagrelid vrijednosti C_{max} bile za 36% više i AUC za 61% više u starijih bolesnika, ali su za djelatni metabolit, 3-hidroksi anagrelid, vrijednosti C_{max} bile za 42% i AUC za 37% niže u starijih bolesnika. Te su razlike vjerojatno posljedica slabijeg predsystemskeg metabolizma anagrelida u 3-hidroksianagrelid u starijih bolesnika.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Toksičnost ponovljene doze

Nakon ponovljene peroralne primjene anagrelida u pasa, subendokardijalna hemoragija i fokalna nekroza miokarda opažene su u mužjaka i ženki kod doza od 1 mg/kg na dan ili viših, s tim da su mužjaci bili osjetljiviji. Razina izloženosti pri kojoj nisu opaženi učinci (engl. *no-observed-effect level*, NOEL) za mužjake (0,3 mg/kg na dan) odgovara izloženosti 0,1; 0,1 i 1,6 puta većoj od AUC-a u ljudi za anagrelid u dozi od 2 mg na dan odnosno za metabolite BCH24426 i RL603.

Reproduktivna toksikologija

Plodnost

U mužjaka štakora, nađeno je da anagrelid u peroralnim dozama do 240 mg/kg na dan (> 1000 puta doza od 2 mg na dan, na temelju površine tijela) nema učinka na plodnost i reproduktivnu sposobnost. U ženki štakora, povećanje u gubicima prije i poslije implantacije te smanjenje prosječnog broja živih embrija opaženo je pri dozi od 30 mg/kg na dan. Kod tog učinka, vrijednost NOEL-a (10 mg/kg na dan) bila je 143, 12 i 11 puta veća od AUC-a u ljudi nakon primjene doze anagrelida od 2 mg na dan i metabolita BCH24426 i RL603.

Ispitivanja embriofetalnog razvoja

Maternalno toksične doze anagrelida bile su u štakora i kunića povezane s povećanom resorpcijom embrija i fetalnom smrtnošću.

U ispitivanjima prenatalnog i postnatalnog razvoja u ženki štakora, anagrelid u peroralnim dozama od ≥ 10 mg/kg prouzročio je produljenje trajanja gestacije koje nije bilo štetno. Pri NOEL dozi (3 mg/kg na dan), vrijednosti AUC-a za anagrelid i metabolite BCH24426 i RL603 bile su 14, 2 i 2 puta veće od AUC-a u ljudi nakon primjene peroralne doze anagrelida od 2 mg na dan.

Anagrelid u dozi ≥ 60 mg/kg produljio je trajanje okota u ženki i povećao smrtnost fetusa. Pri NOEL dozi (30 mg/kg na dan), vrijednosti AUC-a za anagrelid i metabolite BCH24426 i RL603 bile su 425, odnosno 31 i 13 puta veće od AUC-a u ljudi nakon primjene peroralne doze anagrelida od 2 mg na dan.

Mutageni i karcinogeni potencijal

Ispitivanja genotoksičnog potencijala anagrelida nisu pokazala mutagene ili klastogene učinke.

U dvogodišnjem ispitivanju kancerogenosti u štakora, opaženi su i neoplastični nalazi i oni koji nisu bili neoplastični, a povezuju se ili pripisuju pretjeranom farmakološkom učinku. Među njima je incidencija adrenalnog feokromocitoma u odnosu na kontrolne životinje bila povećana u mužjaka pri svim razinama doze (≥ 3 mg/kg na dan), a u ženki pri dozi od 10 mg/kg na dan ili višoj. Najniža doza u mužjaka (3 mg/kg na dan) odgovara izloženosti 37 puta većoj od AUC-a u ljudi nakon doze od 1 mg dvaput na dan. Adenokarcinomi uterusa epigenetskog podrijetla mogu se povezati s indukcijom enzima iz CYP1 obitelji. Opaženi su u ženki koje su primale 30 mg/kg na dan, što odgovara izloženosti 572 puta većoj od vrijednosti AUC-a u ljudi nakon doze od 1 mg dvaput na dan.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Sadržaj kapsule

povidon (E1201)

laktoza, bezvodna

laktoza hidrat

celuloza, mikrokristalična (E460)

krospovidon

magnezijev stearat

Ovojnica kapsule
želatina
titanijev dioksid (E171)

Tinta za označavanje
šelak
jaka otopina amonijaka
kalijev hidroksid (E525)
željezov oksid, crni (E127)

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

4 godine

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Bočice od polietilena visoke gustoće (HDPE) sa zatvaračima sigurnim za djecu i sredstvom za sušenje koje sadrže 100 kapsula.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Nema posebnih zahtjeva.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/04/295/001

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 16. studenoga 2004.
Datum posljednje obnove odobrenja: 18. srpnja 2014.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove
<http://www.ema.europa.eu>.

PRILOG II.

- A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv(i) i adresa(e) proizvođača odgovornog(ih) za puštanje serije lijeka u promet

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

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Prilog I.: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2).

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Nositelj ovog odobrenja mora obavijestiti Europsku komisiju o marketinškim planovima vezanim za lijek odobren ovom odlukom.

- **Periodička izvješća o neškodljivosti (PSUR-evi)**

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

- **Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nije primjenjivo.

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**KUTIJA****1. NAZIV LIJEKA**

Xagrid 0,5 mg tvrde kapsule
anagrelid

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna tvrda kapsula sadrži 0,5 mg anagrelida (u obliku anagrelidklorida).

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Također sadrži laktozu. Za dodatne informacije vidjeti uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

100 tvrdih kapsula

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Kroz usta.
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/04/295/001

13. BROJ SERIJE

Serijski

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

Lijek se izdaje na recept.

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Xagrid

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI UNUTARNJEM PAKIRANJU**NALJEPNICA BOČICE****1. NAZIV LIJEKA**

Xagrid 0,5 mg tvrde kapsule
anagrelid

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna tvrda kapsula sadrži 0,5 mg anagrelida (u obliku anagrelidklorida).

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Također sadrži laktozu. Za dodatne informacije vidjeti uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

100 tvrdih kapsula

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Kroz usta.
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Takeda Pharmaceuticals International AG Ireland Branch
Dublin 2
Irska

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET
--

EU/1/04/295/001

13. BROJ SERIJE

Serija

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU
--

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD
--

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM
--

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika

Xagrid 0,5 mg tvrde kapsule anagrelid

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku ili ljekarniku.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Xagrid i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Xagrid
3. Kako uzimati Xagrid
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Xagrid
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Xagrid i za što se koristi

Xagrid sadrži djelatnu tvar, anagrelid. Xagrid je lijek koji ometa razvoj krvnih pločica (trombocita). Smanjuje broj krvnih pločica koje stvara koštana srž, a posljedica je smanjenje broja krvnih pločica u krvi prema normalnijoj razini. Zbog toga se primjenjuje za liječenje bolesnika s esencijalnom trombocitemijom.

Esencijalna trombocitemija je stanje koje nastaje kada koštana srž stvara previše krvnih stanica poznatih kao krvne pločice. Velik broj krvnih pločica u krvi može prouzročiti ozbiljne tegobe s cirkulacijom i zgrušavanjem krvi.

2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Xagrid

Nemojte uzimati Xagrid

- ako ste alergični na anagrelid ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6). Alergijska reakcija može se prepoznati kao osip, svrbež, otečenost lica ili usana ili nedostatak daha;
- ako imate umjerene ili teške tegobe s jetrom;
- ako imate umjerene ili teške tegobe s bubrezima.

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku prije nego uzmete Xagrid:

- ako imate ili mislite da biste mogli imati teškoća sa srcem;
- ako ste rođeni s produljenim QT intervalom ili je netko u obitelji imao produljeni QT interval (vidljiv na EKG-u, zapisu električne aktivnosti srca) ili uzimate druge lijekove koji dovode do abnormalnih promjena na EKG-u ili imate niske razine elektrolita, npr. kalija, magnezija ili kalcija (pogledajte dio „Drugi lijekovi i Xagrid“);

- ako imate bilo kakvih tegoba s jetrom ili bubrezima.

U kombinaciji s acetilsalicilatnom kiselinom (tvar prisutna u mnogim lijekovima koja se primjenjuje za ublažavanje bolova i snižavanje temperature, a također i za sprječavanje zgrušavanja krvi, poznata i kao aspirin), postoji povećani rizik za obilne hemoragije (krvarenja) (pogledajte dio „Drugi lijekovi i Xagrid“).

Dok uzimate lijek Xagrid, morate uzimati točnu dozu koju Vam je propisao liječnik. Nemojte prestati uzimati lijek prije nego što se posavjetujete s liječnikom. Ne smijete samoinicijativno naglo prestati uzimati lijek jer bi to moglo uzrokovati povećan rizik od moždanog udara.

Znakovi i simptomi moždanog udara mogu uključivati iznenadnu utrnulost ili slabost lica, ruke ili noge, osobito na jednoj strani tijela, iznenadnu zbunjenost, otežano izgovaranje ili poteškoće u razumijevanju govora, iznenadne probleme s vidom na jednom ili oba oka, iznenadne smetnje u hodu, omaglicu, gubitak ravnoteže ili nedostatak koordinacije i iznenadnu jaku glavobolju bez poznatog uzroka. Odmah potražite liječničku pomoć.

Djeca i adolescenti

Budući da su podaci o primjeni lijeka Xagrid u djece i adolescenata ograničeni, ovaj lijek treba primjenjivati s oprezom.

Drugi lijekovi i Xagrid

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove.

Obavijestite liječnika ako uzimate neki od ovih lijekova:

- lijekove koji mogu promijeniti srčani ritam, npr. sotalol, amiodaron;
- fluvoksamin, primjenjuje se za liječenje depresije;
- određene vrste antibiotika, kao što je enoksacin, koji se primjenjuju za liječenje infekcija;
- teofilin, primjenjuje se za liječenje teške astme i poteškoća s disanjem;
- lijekove za liječenje srčanih poremećaja, primjerice milrinon, enoksimon, amrinon, olprinon i cilostazol;
- acetilsalicilatnu kiselinu (tvar prisutna u mnogim lijekovima koja se primjenjuje za ublažavanje bolova i snižavanje temperature, a također i za sprječavanje zgrušavanja krvi, poznata je i kao aspirin);
- druge lijekove za liječenje stanja koja utječu na krvne pločice u Vašoj krvi, npr. klopidoogrel;
- omeprazol, primjenjuje se za smanjenje količine kiseline koju proizvodi želudac;
- oralne kontraceptive: ako Vam se pojavi teški proljev dok uzimate ovaj lijek, to bi moglo smanjiti djelovanje tableta za sprječavanje trudnoće pa se preporučuje upotreba još jedne metode zaštite od trudnoće (npr. kondom). Pogledajte što je navedeno u uputama priloženim uz kontracepcijske tablete koje uzimate.

Xagrid ili ti lijekovi možda neće pravilno djelovati ako se uzmu zajedno.

Ako niste sigurni, potražite savjet liječnika ili ljekarnika.

Trudnoća i dojenje

Obavijestite liječnika ako ste trudni ili planirate zatrudnjeti. Xagrid ne smiju uzimati trudnice. Žene u kojih postoji mogućnost da zatrudne moraju provjeriti primjenjuju li djelotvornu kontracepciju dok uzimaju Xagrid. Obratite se liječniku ako Vam je potreban savjet u vezi s kontracepcijom.

Obavijestite liječnika ako dojite ili namjeravate dojit. Xagrid se ne smije uzimati za vrijeme dojenja. Ako uzimate Xagrid morate prestati dojit.

Upravljanje vozilima i strojevima

Neki bolesnici koji su uzimali Xagrid prijavili su omaglicu. Ne upravljajte vozilima ili strojevima ako osjećate omaglicu.

Xagrid sadrži laktozu

Laktoza je sastojak ovog lijeka. Ako Vam je rečeno da ne podnosite neke šećere, obratite se svom liječniku prije nego što uzmete ovaj lijek.

3. Kako uzimati Xagrid

Uvijek uzmite Xagrid točno onako kako Vam je rekao liječnik. Provjerite s liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

Količina lijeka Xagrid koju ljudi uzimaju može biti različita, a to ovisi o Vašem stanju. Liječnik će propisati dozu koja je za Vas najbolja.

Uobičajena početna doza lijeka Xagrid je 1 mg. Uzimajte tu dozu kao jednu kapsulu od 0,5 mg dvaput na dan najmanje tjedan dana. Nakon toga liječnik može povećati ili smanjiti broj kapsula koje uzimate kako bi ustanovio dozu koja je za Vas najprikladnija te koja najdjelotvornije liječi Vaše stanje.

Kapsule morate progutati cijele uz čašu vode. Nemojte drobiti kapsule niti otapati njihov sadržaj u tekućini. Kapsule možete uzimati s hranom ili nakon obroka ili na prazan želudac. Najbolje je kapsulu (ili kapsule) uzimati svaki dan u isto vrijeme.

Ne uzimajte više ili manje kapsula nego što Vam je liječnik preporučio. **Nemojte** prestati uzimati lijek prije nego što se posavjetujete s liječnikom. Ne smijete samoinicijativno naglo prestati uzimati lijek.

Vaš liječnik će zatražiti da u redovitim vremenskim razmacima radite krvne pretrage kako bi se provjerilo ostvaruje li lijek učinak i rade li dobro Vaša jetra i bubrezi.

Ako uzmete više lijeka Xagrid nego što ste trebali

Ako uzmete više lijeka Xagrid nego što ste trebali ili ako je netko drugi uzeo Vaš lijek, odmah obavijestite liječnika ili ljekarnika. Pokažite im pakiranje lijeka Xagrid.

Ako ste zaboravili uzeti Xagrid

Uzmite kapsule čim se sjetite. Svoju sljedeću dozu uzmite u uobičajeno vrijeme. Nemojte uzeti dvostruku dozu kako biste nadoknadili zaboravljenu dozu.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, Xagrid može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga. Ako ste zabrinuti, razgovarajte sa svojim liječnikom.

Ozbiljne nuspojave:

Manje česte: zatajenje srca (znakovi uključuju nedostatak zraka, bol u prsnoj koži, oticanje nogu zbog nakupljanja tekućine), teške tegobe s brzinom ili ritmom otkucaja srca (ventrikularna tahikardija, supraventrikularna tahikardija ili atrijska fibrilacija), upala gušterače koja uzrokuje jake bolove u trbuhu i u leđima (pankreatitis), povraćanje krvi ili krvava ili crna stolica, izrazito smanjenje broja krvnih stanica što može uzrokovati slabost, nastanak modrica, krvarenje ili infekcije (pancitopenija),

plućna hipertenzija (znakovi uključuju nedostatak zraka, oticanje nogu ili gležnjeva, a usne i koža mogu poprimiti plavkastu boju).

Rijetke: zatajenje bubrega (kada mokrite malo ili uopće ne mokrite), srčani udar.

Ako primijetite bilo koju od tih nuspojava, odmah se obratite liječniku.

Vrlo česte nuspojave: mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba

Glavobolja.

Česte nuspojave: mogu se javiti u do 1 na 10 osoba

Omaglica, umor, brzi otkucaji srca, nepravilan ili snažan osjećaj lupanja srca (palpitacije), mučnina, proljev, bol u želucu, vjetrovi, povraćanje, sniženje broja crvenih krvnih stanica (slabokrvnost), zadržavanje tekućine ili osip.

Manje česte nuspojave: mogu se javiti u do 1 na 100 osoba

Osjećaj slabosti ili osjećaj da Vam nije dobro, visoki krvni tlak, nepravilni otkucaji srca, nesvjestica, zimica ili vrućica, probavne smetnje, gubitak apetita, zatvor stolice, modrice, krvarenje, oticanje (edem), gubitak težine, bolovi u mišićima, bolni zglobovi, bol u leđima, smanjenje ili gubitak osjeta ili osjećaj kao što je utrnutost osobito kože, neprirodan osjećaj ili osjećaj bockanja i trnci, nesanica, depresija, smetenost, nervoza, suha usta, gubitak pamćenja, nedostatak zraka, krvarenje iz nosa, ozbiljna infekcija pluća s vrućicom, nedostatkom zraka, kašljanjem, sluzi, gubitak kose, svrbež kože ili promjena boje kože, impotencija, bol u prsnom košu, smanjenje broja krvnih pločica što povećava opasnost od krvarenja ili nastanka modrica (trombocitopenija), nakupljanje tekućine oko pluća ili porast vrijednosti jetrenih enzima. Liječnik Vam može napraviti krvnu pretragu koja može pokazati porast jetrenih enzima.

Rijetke nuspojave: mogu se javiti u do 1 na 1000 osoba

Krvarenje iz desni, dobivanje na težini, teška bol u prsnom košu (angina pectoris), bolest srčanog mišića (znakovi uključuju umor, bol u prsnom košu i osjećaj lupanja srca), prošireno srce, nakupljanje tekućine oko srca, bolan grč krvnih žila na srcu (tijekom odmaranja, obično noću ili rano ujutro) (Prinzmetalova angina), gubitak koordinacije, teškoće pri govoru, suha koža, migrena, poremećaj vida ili dvoslike, zvonjava u ušima, omaglica pri ustajanju (osobito pri ustajanju iz sjedećeg ili ležećeg položaja), povećana potreba za mokrenjem noću, bol, simptomi slični gripi, pospanost, širenje krvnih žila, upala debelog crijeva (znakovi uključuju proljev, obično uz prisutnost krvi i sluzi, bol u trbuhu, vrućicu), upala želuca (znakovi uključuju bol, mučninu, povraćanje), područje nenormalne gustoće u plućima, povišena razina kreatinina u pretragama krvi što može biti znak tegoba s bubrezima.

Slijede nuspojave koje su bile prijavljene, ali nije točno poznato koliko se često javljaju:

- nepravilni otkucaji srca koji mogu biti opasni po život (*Torsade de pointes*);
- upala jetre, simptomi uključuju mučninu, povraćanje, svrbež, žutu boju kože i očiju, promjenu boje stolice i mokraće (hepatitis);
- upala pluća (znakovi uključuju vrućicu, kašalj, teškoće s disanjem, piskanje pri disanju; koja uzrokuje stvaranje ožiljaka na plućima) (alergijski alveolitis, uključujući intersticijsku bolest pluća, pneumonitis);
- upala bubrega (tubulointersticijski nefritis);
- moždani udar (pogledajte dio 2).

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: **navedenog u Dodatku V**. Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Xagrid

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji i naljepnici bočice iza oznake „Rok valjanosti“. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

Ako Vam liječnik obustavi liječenje ovim lijekom, ne čuvajte preostale kapsule osim ako Vam liječnik tako kaže. Nikada nemojte nikakve lijekove bacati u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Xagrid sadrži

Djelatna tvar je anagrelid. Jedna kapsula sadrži 0,5 mg anagrelida (u obliku anagrelidklorida).

Drugi sastojci su:

Sadržaj kapsule: povidon (E1201); krosipovidon; laktoza, bezvodna; laktoza hidrat; celuloza, mikrokristalična (E460) i magnezijev stearat.

Ovojnica kapsule: želatina i titanijev dioksid (E171).

Tinta za označavanje: šlak; jaka otopina amonijaka; kalijev hidroksid (E525); crni željezov oksid (E127).

Kako Xagrid izgleda i sadržaj pakiranja

Xagrid dolazi u obliku neprozirnih, bijelih, tvrdih kapsula. Na njima je utisnuta oznaka 'S 063'. Kapsule se nalaze u bočicama koje sadrže 100 tvrdih kapsula. U bočici se nalazi i mali zatvoren spremnik sa sredstvom za sušenje koji kapsule održava suhima. Ostavite zatvoreni spremnik u bočici. Nemojte izvaditi ili progutati sredstvo za sušenje.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet i proizvođač

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

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

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

Ova uputa je zadnji puta revidirana u.

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>. Tamo se također nalaze poveznice na druge internetske stranice o rijetkim bolestima i njihovom liječenju.