

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Xagrid 0,5 mg kapsułki twarde.

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda kapsułka twarda zawiera 0,5 mg anagrelidu (jako chlorowodorek anagrelidu).

Substancje pomocnicze o znanym działaniu

Każda kapsułka twarda zawiera laktozę jednowodną (53,7 mg) oraz laktozę bezwodną (65,8 mg).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Kapsułka twarda.

Nieprzezroczysta biała kapsułka twarda z nadrukowanym symbolem „S 063”.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Xagrid jest wskazany do stosowania w celu zmniejszenia zwiększonej liczby płytek krwi u zagrożonych pacjentów z nadpłytkowością samoistną (NS), którzy nie tolerują bieżącego leczenia lub, u których zwiększona liczba płytek krwi nie zmniejsza się do zadowalających wartości podczas stosowania bieżącego leczenia.

Pacjent zagrożony z nadpłytkowością samoistną

Zagrożenie pacjenta z nadpłytkowością samoistną określa się na podstawie obecności jednego lub więcej z następujących czynników:

- wiek powyżej 60 lat,
- liczba płytek krwi $> 1000 \times 10^9/l$ lub
- przebyte zdarzenia zakrzepowo-krwotoczne.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie produktem Xagrid powinien rozpocząć klinicysta z odpowiednim doświadczeniem w zakresie postępowania z nadpłytkowością samoistną.

Dawkowanie

Zalecana dawka początkowa anagrelidu wynosi 1 mg/dobę, podawany doustnie w dwóch podzielonych dawkach (0,5 mg/dawkę).

Dawkę początkową należy utrzymać przez co najmniej jeden tydzień. Po tygodniu dawkę można dostosować indywidualnie do pacjenta tak, aby osiągnąć najmniejszą skuteczną dawkę wymaganą do zmniejszenia i (lub) utrzymania liczby płytek krwi poniżej $600 \times 10^9/l$, najlepiej w zakresie od $150 \times 10^9/l$ do $400 \times 10^9/l$. Tempo zwiększania dawki nie może być większe niż 0,5 mg na dobę w ciągu jednego tygodnia, a zalecana maksymalna dawka jednorazowa nie powinna przekraczać 2,5 mg (patrz punkt 4.9). W trakcie badań klinicznych stosowano dawki 10 mg/dobę.

Skuteczność leczenia anagrelidem musi być regularnie monitorowana (patrz punkt 4.4). Jeśli dawka początkowa jest większa niż 1 mg/dobę, należy oznaczać liczbę płytek krwi co dwa dni w trakcie pierwszego tygodnia leczenia, a następnie co najmniej raz w tygodniu, aż do osiągnięcia stałej dawki

podtrzymującej. Zwykle zmniejszenie liczby płytek krwi obserwuje się w ciągu od 14 do 21 dni od rozpoczęcia leczenia, a u większości pacjentów właściwa odpowiedź terapeutyczna następuje i zostaje utrzymana podczas stosowania dawki od 1 do 3 mg/dobę (więcej informacji dotyczących działania klinicznego przedstawiono w punkcie 5.1).

Pacjenci w podeszłym wieku

Obserwowana różnica w farmakokinetyce pomiędzy osobami w podeszłym wieku a młodymi pacjentami z NS (patrz punkt 5.2) nie daje podstaw do stosowania innego dawkowania początkowego lub innych etapów dostosowania dawki do indywidualnego, zoptymalizowanego programu dawkowania anagrelidu.

Około 50% pacjentów leczonych anagrelidem w trakcie badań klinicznych stanowiły osoby powyżej 60 lat, jednak nie były konieczne u tych pacjentów żadne zmiany wielkości dawki związane z wiekiem. Jak jednak można było się spodziewać, częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych (głównie związanych z sercem) była w tej grupie wiekowej pacjentów dwukrotnie większa.

Zaburzenia czynności nerek

Istnieją ograniczone dane dotyczące farmakokinetyki w tej grupie pacjentów. Potencjalne ryzyko i korzyści z leczenia anagrelidem u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek należy ocenić przed rozpoczęciem leczenia (patrz punkt 4.3).

Zaburzenia czynności wątroby

Istnieją ograniczone dane dotyczące farmakokinetyki w tej grupie pacjentów. Jednakże z uwagi na fakt, że metabolizm wątrobowy stanowi główną drogę eliminacji anagrelidu z organizmu, można się spodziewać, że czynność wątroby będzie wpływać na ten proces. Z tego względu nie zaleca się stosowanie anagrelidu u pacjentów z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby. Potencjalne ryzyko i korzyści z leczenia anagrelidem u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby należy ocenić przed rozpoczęciem leczenia (patrz punkty 4.3 i 4.4).

Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności anagrelidu u dzieci. Doświadczenie dotyczące stosowania u dzieci i młodzieży jest bardzo ograniczone. Należy zachować ostrożność podczas stosowania anagrelidu w tej grupie pacjentów. Ponieważ wytyczne dla dzieci i młodzieży nie są dostępne, uważa się, że odpowiednie jest stosowanie kryteriów diagnostycznych WHO stosowanych w rozpoznawaniu NS u pacjentów dorosłych. Należy ściśle stosować się do wytycznych dotyczących diagnostyki nadpłytkowości samoistnej, a jeżeli pojawiają się wątpliwości, diagnozę należy poddawać okresowej ocenie. Należy zwrócić szczególną uwagę na rozróżnienie nadpłytkowości samoistnej od nadpłytkowości dziedzicznej lub wtórnej; konieczne może być przeprowadzenie analizy genetycznej i biopsji szpiku kostnego.

Leczenie cytoredukujące stosuje się zazwyczaj u dzieci i młodzieży z grupy wysokiego ryzyka.

Leczenie anagrelidem należy rozpocząć wyłącznie, jeżeli u pacjenta wystąpią oznaki progresji choroby lub jeżeli u pacjenta wystąpią zakrzepy. Jeżeli leczenie zostanie rozpoczęte, należy regularnie dokonywać oceny stosunku korzyści do ryzyka oraz okresowo dokonywać oceny konieczności dalszego leczenia.

Docelowa liczba płytek krwi jest szacowana przez lekarza prowadzącego indywidualnie dla każdego pacjenta.

Jeżeli u leczonego dziecka lub pacjenta w wieku młodzieńczym po około 3 miesiącach nie wystąpi zadowalająca odpowiedź na leczenie, należy rozważyć zaprzestanie leczenia (patrz punkt 4.4).

Aktualne dane przedstawiono w punktach 4.4, 4.8, 5.1 i 5.2, ale brak zaleceń dotyczących dawkowania.

Sposób podawania

Podanie doustne. Kapsułki należy połykać w całości. Nie rozgniatać kapsułek ani nie rozcieńczać ich zawartości w płynach.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na anagrelid lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1. Pacjenci z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby.

Pacjenci z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny < 50 ml/min).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Zaburzenia czynności wątroby

Potencjalne ryzyko i korzyści z leczenia anagrelidem pacjenta z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby należy ocenić przed rozpoczęciem leczenia. Nie zaleca się stosowania produktu u pacjentów ze zwiększoną aktywnością aminotransferaz (większą niż pięciokrotność górnej granicy normy) (patrz punkty 4.2 i 4.3).

Zaburzenia czynności nerek

Potencjalne ryzyko i korzyści z leczenia anagrelidem pacjenta z zaburzeniami czynności nerek należy ocenić przed rozpoczęciem leczenia (patrz punkty 4.2 i 4.3).

Ryzyko powikłań zakrzepowych

Należy unikać nagłego przerywania leczenia ze względu na ryzyko nagłego zwiększenia liczby płytek krwi, co może prowadzić do śmiertelnych powikłań zakrzepowych, takich jak udar mózgu. Pacjentów należy poinformować, jak rozpoznawać wczesne objawy przedmiotowe i podmiotowe wskazujące na powikłania zakrzepowe, takie jak udar mózgu oraz, że w przypadku wystąpienia objawów należy zwrócić się o pomoc lekarską.

Przerwanie leczenia

W przypadku przerwania stosowania lub zakończenia leczenia zwiększanie się liczby płytek krwi z odbicia jest zmienne, ale liczba płytek krwi zacznie się zwiększać w ciągu 4 dni od zaprzestania leczenia anagrelidem i powróci do wartości sprzed leczenia w ciągu 10 do 14 dni, prawdopodobnie przekraczając wartość początkową. W związku z tym należy często kontrolować liczbę płytek krwi (patrz punkt 4.2).

Monitoring

Podczas leczenia wymagany jest ścisły nadzór kliniczny nad pacjentem, który obejmuje pełną morfologię krwi (hemoglobina, liczba krwinek białych i liczba płytek krwi), ocenę czynności wątroby (AlAT i AspAT) i nerek (stężenie kreatyniny i mocznika w surowicy krwi) oraz analizę stężenia elektrolitów (potasu, magnezu i wapnia).

Czynniki sercowo-naczyniowe

Zgłaszano ciężkie zdarzenia niepożądane ze strony układu sercowo-naczyniowego w tym przypadki torsade de pointes, częstoskurcz komorowy, kardiomiopatię, kardiomegalię i zastoinową niewydolność serca (patrz punkt 4.8).

Anagrelid należy stosować z zachowaniem ostrożności u pacjentów ze znanymi czynnikami ryzyka wydłużenia odstępu QT, takimi jak wrodzony zespół wydłużonego odstępu QT, nabyty zespół wydłużonego odstępu QTc w wywiadzie, przyjmowanie produktów leczniczych mogących wydłużać odstępn QTc oraz hipokalemia.

Należy również zachować ostrożność w przypadku grupy pacjentów, u których może wystąpić większe maksymalne stężenie w osoczu (C_{max}) anagrelidu lub jego aktywnego metabolitu, 3-hydroksyanagrelidu, np. u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby lub przyjmujących inhibitory CYP1A2 (patrz punkt 4.5).

Zaleca się dokładne kontrolowanie wpływu na odstęp QTc.

U wszystkich pacjentów zaleca się przeprowadzenie badania układu krążenia przed rozpoczęciem leczenia, w tym wykonanie początkowego badania elektrokardiograficznego i echokardiograficznego w celu ustalenia stanu wyjściowego przed rozpoczęciem leczenia anagrelidem. Wszystkich pacjentów należy regularnie kontrolować w trakcie leczenia (np. EKG lub echokardiografia) w celu wykrycia wpływu na układ krążenia, co może wymagać dalszych badań serca i naczyń. Przed podaniem anagrelidu należy skorygować istniejącą hipokalemię lub hipomagnezemię, a następnie okresowo kontrolować stężenie potasu i magnezu podczas leczenia.

Anagrelid jest inhibitorem fosfodiesterazy III cyklicznego adenozymonofosforanu (cAMP) i ze względu na jego dodatnie działanie inotropowe oraz chronotropowe, anagrelid należy stosować z zachowaniem ostrożności u pacjentów ze stwierdzoną chorobą serca lub jej podejrzeniem, bez względu na wiek pacjenta. Ponadto, ciężkie zdarzenia niepożądane ze strony układu sercowo-naczyniowego występowały u pacjentów, u których nie podejrzewano choroby serca oraz u pacjentów z prawidłową czynnością układu sercowo-naczyniowego przed leczeniem.

Anagrelid należy stosować jedynie, gdy potencjalne korzyści wynikające z leczenia przewyższają związane z nim potencjalne ryzyka.

Nadciśnienie płucne

Zgłaszano przypadki nadciśnienia płucnego u pacjentów leczonych anagrelidem. Przed rozpoczęciem i w czasie leczenia anagrelidem pacjentów należy obserwować w celu wykrycia objawów przedmiotowych i podmiotowych chorób układu krążeniowo-oddechowego.

Dzieci i młodzież

Dostępne są bardzo ograniczone dane dotyczące stosowania anagrelidu w populacji dzieci i młodzieży, dlatego anagrelid należy ostrożnie stosować w tej grupie pacjentów (patrz punkty 4.2, 4.8, 5.1 i 5.2).

Podobnie jak u dorosłych, przed rozpoczęciem leczenia i regularnie w okresie leczenia należy przeprowadzać badania obejmujące pełną morfologię krwi oraz ocenę czynności serca, wątroby i nerek. Choroba może rozwinąć się do mielofibrozy lub ostrej białaczki szpikowej. Chociaż nie jest znane tempo progresji choroby, u dzieci ma ona charakter bardziej długotrwały i w związku z tym ryzyko przemiany złośliwej jest większe niż u dorosłych. Należy regularnie kontrolować pacjentów w celu wykrycia progresji choroby, zgodnie ze standardowymi praktykami klinicznymi, takimi jak badanie fizykalne, ocena odpowiednich markerów choroby oraz biopsja szpiku kostnego.

W przypadku wystąpienia jakichkolwiek nieprawidłowości należy poddać je natychmiastowej ocenie i zastosować odpowiednie środki, co może również wiązać się ze zmniejszeniem dawki, przerwaniem lub zaprzestaniem leczenia.

Klinicznie istotne interakcje

Anagrelid jest inhibitorem fosfodiesterazy III (PDE III) cyklicznego adenozymonofosforanu (cAMP). Nie zaleca się jednoczesnego stosowania anagrelidu z innymi inhibitorami PDE III, takimi jak milrynon, amrynon, enoksymon, olprynon i cylostazol.

Jednoczesne stosowanie anagrelidu i kwasu acetylosalicylowego może prowadzić do występowania poważnych przypadków krwawień (patrz punkt 4.5).

Substancje pomocnicze

Xagrid zawiera laktozę. Produkt leczniczy nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy (typu Lapp) lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Przeprowadzono ograniczone badania właściwości farmakokinetycznych i (lub) farmakodynamicznych określające możliwe interakcje między anagrelidem i innymi produktami leczniczymi.

Wpływ innych substancji czynnych na anagrelid

- Badania interakcji *in vivo* u ludzi wykazały, że digoksyna i warfaryna nie wpływają na właściwości farmakokinetyczne anagrelidu.

Inhibitory CYP1A2

- Anagrelid jest metabolizowany głównie przez enzym CYP1A2. Wiadomo, że kilka produktów leczniczych, w tym fluwoksamina i enoksacyna, hamuje działanie CYP1A2. Takie produkty lecznicze mogłyby teoretycznie niekorzystnie wpływać na eliminację anagrelidu z organizmu.

Induktory CYP1A2

- Substancje indukujące CYP1A2 (takie jak omeprazol) mogą zmniejszać ekspozycję na anagrelid (patrz punkt 5.2). Nie został określony wpływ tego faktu na profil bezpieczeństwa i skuteczności anagrelidu. W związku z tym zaleca się kliniczne i biologiczne monitorowanie pacjentów, którzy przyjmują równocześnie induktory CYP1A2. Jeżeli jest to konieczne, możliwe jest dostosowanie dawki anagrelidu.

Wpływ anagrelidu na inne substancje czynne

- Anagrelid wykazuje pewną ograniczoną aktywność hamującą wobec enzymu CYP1A2, która teoretycznie może stwarzać ryzyko interakcji z innymi jednocześnie podawanymi produktami leczniczymi wykorzystującymi ten sam mechanizm eliminacji z organizmu, np. teofiliną.
- Anagrelid jest inhibitorem PDE III. Anagrelid może nasilać działanie produktów leczniczych o podobnych właściwościach, takich jak leki inotropowe milrynon, enoksymon, amrynon, olprynon i cylostazol.
- Badania interakcji *in vivo* u ludzi wykazały, że anagrelid nie wpływa na właściwości farmakokinetyczne digoksyny ani warfaryny.
- W dawkach zalecanych do stosowania w leczeniu nadpłytkowości samoistnej anagrelid może nasilać działanie innych produktów leczniczych, które hamują lub modyfikują czynność płytek krwi, np. kwasu acetylosalicylowego.
- W badaniu interakcji klinicznych, przeprowadzonym na zdrowych osobach wykazano, że jednoczesne podawanie powtarzanej dawki anagrelidu 1 mg raz na dobę i kwasu acetylosalicylowego 75 mg raz na dobę, może nasilać działanie hamujące agregację płytek krwi każdej z substancji czynnych, w porównaniu do samego kwasu acetylosalicylowego. U niektórych pacjentów z nadpłytkowością samoistną, którym równocześnie podawano kwas acetylosalicylowy i anagrelid, wystąpiły poważne krwotoki. W związku z tym, przed rozpoczęciem leczenia należy rozważyć potencjalne ryzyko jednoczesnego stosowania anagrelidu z kwasem acetylosalicylowym, w szczególności u pacjentów należących do grupy wysokiego ryzyka wystąpienia krwotoków.
- Anagrelid może wywoływać zaburzenia jelitowe u niektórych pacjentów i ograniczać wchłanianie hormonalnych środków antykoncepcyjnych.

Interakcje z pokarmem

- Pokarm opóźnia wchłanianie anagrelidu, ale nie zmienia istotnie ekspozycji ogólnoustrojowej.
- Wpływ pokarmu na biodostępność nie jest uważany za istotny klinicznie podczas stosowania anagrelidu.

Dzieci i młodzież

Badania dotyczące interakcji przeprowadzono wyłącznie u dorosłych.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym

Kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować odpowiednie środki zapobiegania ciąży w trakcie leczenia anagrelidem.

Ciąża

Brak jest wystarczających danych dotyczących stosowania anagrelidu u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3). Potencjalne zagrożenie dla człowieka nie jest znane. Dlatego produkt leczniczy Xagrid nie jest zalecany do stosowania w okresie ciąży.

Jeśli anagrelid jest stosowany w okresie ciąży lub jeśli pacjentka zajdzie w ciążę w trakcie stosowania produktu leczniczego, pacjentkę należy poinformować o potencjalnym ryzyku dla płodu.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy anagrelid/metabolity przenikają do mleka ludzkiego. Na podstawie dostępnych danych dotyczących zwierząt stwierdzono przenikanie anagrelidu/metabolitów do mleka. Nie można wykluczyć zagrożenia dla noworodków/dzieci. Podczas stosowania anagrelidu należy przerwać karmienie piersią.

Płodność

Brak danych dotyczących wpływu anagrelidu na płodność u ludzi. Anagrelid nie miał wpływu na płodność oraz reprodukcję samców szczurów. W przypadku samic szczurów, stosowanie dawek anagrelidu przekraczających dawkę terapeutyczną prowadziło do zaburzeń procesu zagnieżdżania się zarodka (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Podczas badań klinicznych często zgłaszano zawroty głowy. Pacjentów należy poinformować, aby nie prowadzili pojazdów ani nie obsługiwali maszyn, jeśli podczas stosowania anagrelidu wystąpią u nich zawroty głowy.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Bezpieczeństwo stosowania anagrelidu zbadano w czterech otwartych badaniach klinicznych. W trzech spośród nich dokonano oceny bezpieczeństwa u 942 pacjentów otrzymujących anagrelid w średniej dawce około 2 mg/dobę. W tych badaniach 22 pacjentów otrzymywało anagrelid przez okres do 4 lat.

W późniejszym badaniu przeprowadzono ocenę bezpieczeństwa u 3660 pacjentów otrzymujących anagrelid w średniej dawce około 2 mg/dobę. W badaniu tym 34 pacjentów otrzymywało anagrelid przez okres do 5 lat.

Najczęściej zgłaszane reakcje niepożądane związane z anagrelidem obejmowały ból głowy występujący u około 14% pacjentów, kołatanie serca u około 9% pacjentów, retencję płynów i nudności u około 6% pacjentów oraz biegunkę u 5% pacjentów. Takich reakcji niepożądanych spodziewano się w oparciu o właściwości farmakologiczne anagrelidu (inhibicja PDE III). Stopniowe dostosowywanie dawki może ograniczyć opisywane działanie (patrz punkt 4.2).

Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych

W tabeli poniżej przedstawiono działania niepożądane pochodzące z badań klinicznych, badań dotyczących bezpieczeństwa stosowania po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu oraz zgłoszeń spontanicznych. Działania wymienione są pod następującymi nagłówkami w ramach systemu klasyfikacji układów i narządów: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), częstość

nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych). Działania niepożądane w każdej grupie częstości zostały wymienione według malejącej ciężkości.

System klasyfikacji układów i narządów MedDRA	Częstość występowania działań niepożądanych				
	<i>Bardzo często</i>	<i>Często</i>	<i>Niezbyt często</i>	<i>Rzadko</i>	<i>Częstość nieznana</i>
<i>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</i>		Niedokrwistość	Pancytopenia Małopłytkowość Krwotok Wylewy podskórne		
<i>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</i>		Retencja płynów	Obrzęk Zmniejszenie masy ciała	Zwiększenie masy ciała	
<i>Zaburzenia układu nerwowego</i>	Ból głowy	Zawroty głowy	Depresja Niepamięć Dezorientacja Bezsenność Parestezje Niedoczulica Nerwowość Suchość błony śluzowej jamy ustnej	Migrena Dyzartria Senność Nieprawidłowa koordynacja	Udar mózgu*
<i>Zaburzenia oka</i>				Diplopia Zaburzenia widzenia	
<i>Zaburzenia ucha i błędnika</i>				Szumy uszne	
<i>Zaburzenia serca</i>		Częstoskurcz Kołatanie serca	Częstoskurcz komorowy Zastoinowa niewydolność serca Migotanie przedsionków Częstoskurcz nadkomorowy Arytmia Nadciśnienie tętnicze Omdlenie	Zawał serca Kardiomiopatia Kardiomegalia Wysięk osierdziowy Dławica piersiowa Niedociśnienie ortostatyczne Rozszerzenie naczyń Dławica Prinzmetala	Torsade de pointes
<i>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</i>			Nadciśnienie płucne Zapalenie płuc Wysięk opłucnowy Duszność Krwawienie z nosa	Nacieki w płucach	Śródmiąższowa choroba płuc w tym zapalenie płuc oraz alergiczne zapalenie pęcherzyków płucnych

System klasyfikacji układów i narządów MedDRA	Częstość występowania działań niepożądanych				
	<i>Bardzo często</i>	<i>Często</i>	<i>Niezbyt często</i>	<i>Rzadko</i>	<i>Częstość nieznana</i>
<i>Zaburzenia żołądka i jelit</i>		Biegunka Wymioty Ból brzucha Nudności Wzdęcia	Krwotok z przewodu pokarmowego Zapalenie trzustki Jadłowstręt Niestrawność Zaparcie Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	Zapalenie okrężnicy Zapalenie żołądka Krwawienie z dziąseł	
<i>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</i>			Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych		Zapalenie wątroby
<i>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</i>		Wysypka	Łysienie Świąd Odbarwienie skóry	Suchość skóry	
<i>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</i>			Bóle stawowe Bóle mięśniowe Bóle pleców		
<i>Zaburzenia nerek i dróg moczowych</i>			Impotencja	Niewydolność nerek Oddawanie moczu w nocy	Kanalikowo-śródmiąższowe zapalenie nerek
<i>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</i>		Zmęczenie	Ból w klatce piersiowej Gorączka Dreszcze Złe samopoczucie Osłabienie	Objawy grypopodobne Ból Astenia	
<i>Badania diagnostyczne</i>				Zwiększone stężenie kreatyniny we krwi	

* Udar mózgu (patrz punkt 4.4 Ryzyko powikłań zakrzepowych)

Dzieci i młodzież

48 pacjentów w wieku od 6 do 17 lat włącznie (19 dzieci i 29 pacjentów w wieku młodzieńczym) otrzymywało anagrelid przez okres do 6,5 roku w czasie badań klinicznych lub w ramach zbierania danych dotyczących choroby (patrz punkt 5.1).

Większość spośród występujących działań niepożądanych była wymieniona w ChPL. Jednakże, dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania są ograniczone i dlatego nie ma możliwości przeprowadzenia wiarygodnego porównania między pacjentami dorosłymi a dziećmi i młodzieżą (patrz punkt 4.4).

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania

produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V.

4.9 Przedawkowanie

Po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu otrzymano raporty celowego przedawkowania anagrelidu. Stwierdzone objawy obejmowały częstoskurcz zatokowy i wymioty. Objawy ustępowały przy leczeniu zachowawczym.

Wykazano, że anagrelid w dawkach większych niż zalecane powoduje obniżenie ciśnienia krwi ze sporadycznymi epizodami niedociśnienia tętniczego. Pojedyncza dawka 5 mg anagrelidu może doprowadzić do obniżenia ciśnienia krwi, któremu zwykle towarzyszą zawroty głowy.

Nie zostało zidentyfikowane swoiste antidotum dla anagrelidu. W razie przedawkowania wymagana jest ścisła obserwacja kliniczna pacjenta, która obejmuje monitorowanie liczby płytek krwi w kierunku małopłytkowości. Dawkę należy zmniejszyć lub odstawić lek, w zależności od sytuacji, aż liczba płytek krwi powróci do prawidłowej wartości (patrz punkt 4.4).

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Inne leki przeciwnowotworowe, Kod ATC: L01XX35.

Mechanizm działania

Nie jest znany dokładny mechanizm, w jakim anagrelid zmniejsza liczbę płytek krwi. W badaniach wykorzystujących hodowle komórkowe, anagrelid hamuje ekspresję czynników transkrypcyjnych, w tym GATA-1 oraz FOG-1, które są niezbędne w procesie megakariocytopoezy. W efekcie prowadzi to do zmniejszonej produkcji płytek krwi.

W badaniach *in vitro* megakariocytopoezy u ludzi ustalono, że działanie anagrelidu, hamujące tworzenie się płytek krwi u człowieka, zachodzi poprzez opóźnienie dojrzewania megakariocytów oraz zmniejszenie ich rozmiarów i ploidii. Dowody na podobne działanie *in vivo* zaobserwowano w próbkach z biopsji szpiku kostnego od leczonych pacjentów.

Anagrelid jest inhibitorem fosfodiesterazy III cyklicznego adenozynomonofosforanu (cAMP).

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Bezpieczeństwo i skuteczność anagrelidu jako leku zmniejszającego liczbę płytek krwi poddano ocenie w czterech otwartych badaniach klinicznych bez grupy kontrolnej (badania kliniczne nr: 700-012, 700-014, 700-999 i 13970-301) z udziałem ponad 4000 pacjentów z nowotworami mieloproliferacyjnymi. U pacjentów z nadpłytkowością samoistną pełną odpowiedź zdefiniowano jako zmniejszenie liczby płytek krwi do wartości $\leq 600 \times 10^9/l$ lub zmniejszenie liczby płytek o $\geq 50\%$ w porównaniu do wartości wyjściowej i utrzymanie tego efektu przez co najmniej 4 tygodnie. W badaniach klinicznych 700-012, 700-014, 700-999 oraz 13970-301 czas do wystąpienia całkowitej odpowiedzi wahał się w granicach od 4 do 12 tygodni. Nie wykazano w przekonujący sposób korzyści klinicznych w zakresie incydentów zakrzepowo-krwotocznych.

Wpływ na częstość akcji serca i odstęp QTc

Wpływ anagrelidu podawanego w dwóch różnych dawkach (dawka pojedyncza 0,5 mg lub 2,5 mg) na częstość akcji serca oraz odstęp QTc oceniono w randomizowanym, podwójnie zaślepionym, kontrolowanym placebo i substancją czynną, krzyżowym badaniu w grupie zdrowych, dorosłych mężczyzn i kobiet.

Zaobserwowano zależne od dawki zwiększenie częstości akcji serca w czasie pierwszych 12 godzin, z najwyższą częstością obserwowaną w okresie, kiedy produkt występował w najwyższym stężeniu. Maksymalna zmiana średniej częstości akcji serca występowała po 2 godzinach od podania i wynosiła +7,8 uderzeń na minutę dla dawki 0,5 mg oraz +29,1 uderzeń na minutę dla dawki 2,5 mg.

Zaobserwowano przemijające zwiększenie średniego odstępu QTc dla obydwu dawek w okresie zwiększonej częstości akcji serca. Maksymalna zmiana w średnim QTcF (skorygowanym wg. Fridericia) wynosiła +5,0 ms po 2 godzinach dla dawki 0,5 mg oraz +10,0 ms po 1 godzinie dla dawki 2,5 mg.

Dzieci i młodzież

W otwartym badaniu klinicznym z udziałem 8 dzieci i 10 pacjentów w wieku młodzieńczym (w tym pacjentów uprzednio nieleczonych anagrelidem oraz otrzymujących anagrelid przez okres do 5 lat przed rozpoczęciem badania), mediana liczby płytek u pacjentów spadła do kontrolowanego poziomu po 12 tygodniach leczenia. Średnia dawka dobową była wyższa u pacjentów w wieku młodzieńczym.

W ramach zbierania danych dotyczących choroby u dzieci i młodzieży stwierdzono, że mediana liczby płytek krwi była mniejsza niż w momencie rozpoznania. Zmniejszona liczba płytek utrzymała się przez okres do 18 miesięcy u 14 pacjentów z grupy dzieci i młodzieży z NS (4 dzieci, 10 pacjentów w wieku młodzieńczym) leczonych anagrelidem. We wcześniejszych badaniach otwartych obniżenie mediany liczby płytek obserwowano u 7 dzieci i 9 pacjentów w wieku młodzieńczym leczonych przez okres od 3 miesięcy do 6,5 lat.

Średnia całkowita dawka dobową anagrelidu u pacjentów we wszystkich badaniach z udziałem dzieci i młodzieży z NS była wysoce zmienna, ale z uzyskanych danych wynika, że pacjenci w wieku młodzieńczym mogą otrzymywać podobne dawki początkowe i podtrzymujące jak dorośli.

W przypadku dzieci powyżej 6 lat właściwe wydaje się zastosowanie niższej dawki początkowej, 0,5 mg/dobę (patrz punkty 4.2, 4.4, 4.8, 5.2). W przypadku wszystkich pacjentów z grupy dzieci i młodzieży konieczne jest staranne dopasowanie dawki do pacjenta.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Po podaniu anagrelidu drogą doustną u ludzi co najmniej 70% jest wchłaniane z przewodu pokarmowego. U pacjentów na czczo, maksymalne stężenia w osoczu występują około 1 godzinę po podaniu. Dane farmakokinetyczne pochodzące od zdrowych ochotników wskazały, że przyjęcie pokarmu zmniejsza C_{max} anagrelidu o 14%, ale zwiększa AUC o 20%. Przyjęcie pokarmu zmniejszało również C_{max} aktywnego metabolitu, 3-hydroksyanagrelidu, o 29%, nie wpływając jednocześnie na AUC.

Metabolizm

Anagrelid jest metabolizowany głównie przez enzym CYP1A2 do 3-hydroksyanagrelidu, który jest następnie metabolizowany przez enzym CYP1A2 do nieaktywnego metabolitu, 2-amino-5,6-dichloro-3,4-dihydrochinazoliny.

Wpływ omeprazolu, induktora CYP1A2, na farmakokinetykę anagrelidu po podaniu wielokrotnym dawki 40 mg raz na dobę zbadano u 20 zdrowych, dorosłych ochotników. Wyniki wykazały, że w obecności omeprazolu wartości $AUC_{(0-\infty)}$, $AUC_{(0-t)}$ oraz C_{max} anagrelidu uległy zmniejszeniu odpowiednio o 27%, 26% i 36%; a odpowiadające wartości 3-hydroksyanagrelidu, który jest metabolitem anagrelidu, uległy zmniejszeniu odpowiednio o 13%, 14% i 18%.

Eliminacja

Okres półtrwania anagrelidu w osoczu krwi jest krótki i wynosi około 1,3 godziny. Jak się spodziewano w oparciu o okres półtrwania, brak dowodów na kumulację anagrelidu w osoczu krwi. Mniej niż 1% dawki jest odzyskiwane z moczu w postaci anagrelidu. Średni odzysk 2-amino-5,6-dichloro-3,4-dihydrochinazoliny z moczu wynosi 18-35% podanej dawki.

Ponadto uzyskane wyniki nie wskazują na autoindukcję eliminacji anagrelidu z organizmu.

Liniowość

Stwierdzono zwiększenie stężenia jest proporcjonalne do dawki w zakresie dawek od 0,5 mg do 2 mg.

Dzieci i młodzież

Dane farmakokinetyczne uzyskane z badań u dzieci i młodzieży (przedział wieku od 7 do 16 lat włącznie) z nadpłytkowością samoistną, którym podawano lek na czczo, wskazują, że ekspozycja na anagrelid po uwzględnieniu dawki, C_{max} i AUC były zazwyczaj większe u dzieci/młodzieży niż u dorosłych. Obserwowano także tendencję w kierunku wyższej, normalizowanej dawką, ekspozycji na czynny metabolit.

Osoby w podeszłym wieku

Dane farmakokinetyczne uzyskane po zastosowaniu leku na czczo u pacjentów z NZ w podeszłym wieku (przedział wiekowy od 65 do 75 lat włącznie), w porównaniu do dorosłych pacjentów przyjmujących lek na czczo (przedział wieku od 22 do 50 lat włącznie) wskazują, że C_{max} oraz AUC anagrelidu były odpowiednio o 36% i 61% wyższe u pacjentów w podeszłym wieku, natomiast C_{max} oraz AUC aktywnego metabolitu, 3-hydroksy anagrelidu były odpowiednio niższe o 42% i 37% u pacjentów w podeszłym wieku. Różnice te prawdopodobnie wynikają z obniżonego poziomu metabolizmu anagrelidu do 3-hydroksy anagrelidu w czasie pierwszego przejścia u osób w podeszłym wieku.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Toksyczność wielokrotnych dawek

Po wielokrotnym, doustnym podaniu anagrelidu psom w dawkach 1 mg/kg mc./dobę lub większych u psów wystąpiły krwotoki podścieliskowe i ogniskowa martwica mięśnia sercowego. Samce były bardziej wrażliwe. Dawka na poziomie NOEL (*ang. no observed effect level*) u samców psów (0,3 mg/kg mc./dobę) odpowiada 0,1-, 0,1- oraz 1,6-krotności wartości AUC u ludzi odpowiednio, dla anagrelidu oraz metabolitów BCH24426 oraz RL603.

Szkodliwy wpływ na reprodukcję

Płodność

U samców szczurów, anagrelid w dawkach doustnych do 240 mg/kg mc./dobę (dawka >1000 razy większa od dawki 2 mg/dobę, w oparciu o powierzchnię ciała) nie miał wpływu na płodność i reprodukcję. U samic szczurów przy podawaniu produktu w dawce 30 mg/kg mc./dobę obserwowano zwiększoną częstość utraty zarodków przed i po zagnieżdżeniu oraz zmniejszenie średniej liczby żywych zarodków. Po podawaniu dawki na poziomie NOEL dla tego objawu (10 mg/kg mc./dobę), wartości AUC dla anagrelidu oraz metabolitów BCH24426 i RL603 wyniosły odpowiednio 143- oraz 12- i 11-krotnie więcej niż wartości AUC u ludzi po podaniu dawki doustnej anagrelidu 2 mg/dobę.

Badania dotyczące rozwoju zarodkowo-płodowego

Po podaniu dawek toksycznych dla ciężarnych samic u szczurów i królików występowała zwiększona częstość resorpcji zarodków i obumarcia płodów.

W badaniu przeprowadzonym na samicach szczurów, dotyczącym rozwoju pre- oraz postnatalnego anagrelid w dawkach doustnych ≥ 10 mg/kg mc. powodował wydłużenie okresu ciąży, jednak działanie to nie miało charakterystyki działania niepożądanego. Po podawaniu dawki na poziomie NOEL (3 mg/kg mc./dobę), wartości AUC dla anagrelidu oraz metabolitów BCH24426 i RL603 wyniosły odpowiednio 14-, 2- oraz 2-krotnie więcej niż wartości AUC u ludzi po podaniu dawki doustnej anagrelidu 2 mg/dobę.

Podawanie anagrelidu w dawkach ≥ 60 mg/kg mc. przedłużało poród u suk i zwiększało śmiertelność płodów. Po podawaniu dawki na poziomie NOEL (30 mg/kg mc./dobę), wartości AUC dla anagrelidu

oraz metabolitów BCH24426 i RL603 wyniosły odpowiednio 425-, 31- oraz 13-razy więcej niż wartości AUC u ludzi po podaniu dawki doustnej anagrelidu 2 mg/dobę.

Działanie mutagenne i rakotwórcze

W badaniach genotoksyczności anagrelidu nie stwierdzono żadnych działań mutagennych ani klastogennych.

W dwuletnim badaniu rakotwórczości na szczurach stwierdzono zmiany nowotworowe i nienowotworowe, spowodowane lub związane z nadmiernym działaniem farmakologicznym. Wśród nich zaobserwowano wzrost częstości występowania guzów chromochłonnych nadnerczy w stosunku do grupy kontrolnej samców otrzymujących wszelkie wielkości dawek (≥ 3 mg/kg mc./dobę) i samic otrzymujących dawki 10 mg/kg mc./dobę i większe. Najmniejsza dawka u samców (3 mg/kg mc./dobę) odpowiada 37-krotnemu zwiększeniu wartości AUC u ludzi po podawaniu dawki 1 mg leku dwa razy na dobę. Występowanie gruczolakoraków macicy pochodzenia epigenetycznego może być związane z indukcją enzymu z rodziny CYP1. Zaobserwowano je u samic otrzymujących dawkę 30 mg/kg mc./dobę, odpowiadającą 572-krotnemu zwiększeniu wartości AUC u ludzi po podawaniu dawki 1 mg leku dwa razy na dobę.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Zawartość kapsułki

Powidon (E1201)

Laktoza bezwodna

Laktoza jednowodna

Celuloza mikrokryształiczna (E460)

Krospowidon

Stearynian magnezu

Otoczka kapsułki

Żelatyna

Dwutlenek tytanu (E171)

Nadruk

Szelak

Stężony roztwór amonu

Wodorotlenek potasu (E525)

Czarny tlenek żelaza (E172)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

4 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Butelki z polietylenu o dużej gęstości (HDPE) z zamknięciem zabezpieczającym przed otwarciem opakowania przez dzieci oraz ze środkiem osuszającym, zawierające 100 kapsułek

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Bez specjalnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/04/295/001

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 16 listopada 2004
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 18 lipca 2014

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

ANEKS II

- A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

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

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania (patrz aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2).

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

Podmiot posiadający niniejsze pozwolenie na dopuszczenie do obrotu musi powiadomić Komisję Europejską o planach związanych z obrotem produktem leczniczym posiadającym pozwolenie na mocy tej decyzji.

- **Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs)**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

D. WARUNKI I OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

- **Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)**

Nie dotyczy.

ANEKS III
OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**KARTON ZEWNĘTRZNY****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Xagrid 0,5 mg kapsułki twarde
anagrelid

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNYCH

Jedna kapsułka twarda zawiera 0,5 mg anagrelidu (jako chlorowodorek anagrelidu).

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera także laktozę. W celu uzyskania dalszych informacji należy zapoznać się z treścią ulotki dla pacjenta.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

100 kapsułek twardych

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Podanie doustne.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)
EXP

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/04/295/001

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)
Lot

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Xagrid

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH**ETYKIETA BUTELKI****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Xagrid 0,5 mg kapsułki twarde
anagrelid

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNYCH

Jedna kapsułka twarda zawiera 0,5 mg anagrelidu (jako chlorowodorek anagrelidu).

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera także laktozę. W celu uzyskania dalszych informacji należy zapoznać się z treścią ulotki dla pacjenta.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

100 kapsulek twardych

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Podanie doustne.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)
EXP

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO
--

Takeda Pharmaceuticals International AG Ireland Branch
Dublin 2
Irlandia

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/04/295/001

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)
Lot

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D
--

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

Xagrid 0,5 mg kapsułki twarde anagrelid

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiekolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki:

1. Co to jest lek Xagrid i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Xagrid
3. Jak stosować lek Xagrid
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Xagrid
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Xagrid i w jakim celu się go stosuje

Lek Xagrid zawiera substancję czynną anagrelid. Xagrid to lek, który hamuje rozwój płytek krwi. Lek ten ogranicza liczbę płytek krwi wytwarzanych przez szpik kostny, co prowadzi do zmniejszenia liczby płytek krwi we krwi do bardziej prawidłowej wartości. Z tego względu jest stosowany w leczeniu pacjentów z nadpłytkowością samoistną.

Nadpłytkowość samoistna to choroba, która występuje, gdy szpik kostny wytwarza zbyt dużą liczbę komórek krwi znanych jako płytki krwi. Duża liczba płytek krwi we krwi może prowadzić do ciężkich zaburzeń krążenia i krzepnięcia krwi.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Xagrid

Kiedy nie stosować leku Xagrid

- Jeśli pacjent ma uczulenie na anagrelid lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6). Reakcja uczuleniowa objawia się w postaci wysypki, świądu, obrzęku twarzy lub warg oraz duszności;
- Jeśli u pacjenta występują umiarkowane lub ciężkie zaburzenia czynności wątroby;
- Jeśli u pacjenta występują umiarkowane lub ciężkie zaburzenia czynności nerek.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem stosowania leku Xagrid należy omówić to z lekarzem:

- W przypadku występowania lub podejrzenia występowania problemu z sercem;
- Jeśli u pacjenta występuje od urodzenia lub stwierdzono w wywiadzie rodzinnym zwiększenie odstępu QT (widoczne na EKG, zapisie elektrycznej pracy serca) lub jeżeli pacjent przyjmuje inne leki powodujące zmiany w EKG lub jeżeli u pacjenta występuje zmniejszone stężenie elektrolitów, np. potasu, magnezu lub wapnia (patrz punkt „Inne leki i Xagrid”);

- W przypadku problemów z wątrobą lub nerkami;

W przypadku jednoczesnego podawania z kwasem acetylosalicylowym (substancją, znaną również pod nazwą aspiryna, obecną w wielu lekach stosowanych w łagodzeniu bólu oraz do obniżenia gorączki, jak też w lekach zapobiegających krzepnięciu krwi) występuje zwiększone ryzyko poważnego krwotoku (krwawienia) (patrz punkt „Inne leki i Xagrid”).

Lek Xagrid należy przyjmować dokładnie w dawce zaleconej przez lekarza. Nie należy przerywać przyjmowania leku bez wcześniejszej konsultacji z lekarzem. Nie należy nagle przerywać przyjmowania tego leku bez konsultacji z lekarzem. Nagłe odstawienie leku może prowadzić do zwiększonego ryzyka udaru.

Objawy udaru mogą obejmować nagle drętwienie lub osłabienie twarzy, ręki lub nogi, zwłaszcza po jednej stronie ciała, nagle splątanie, trudności w mówieniu lub trudności w rozumieniu mowy, nagle problemy z widzeniem w jednym lub obu oczach, nagle problemy z chodzeniem, zawroty głowy, utrata równowagi lub brak koordynacji i nagły silny ból głowy bez znanej przyczyny. Należy natychmiast zwrócić się o pomoc medyczną.

Dzieci i młodzież

Doświadczenie dotyczące stosowania leku Xagrid u dzieci i młodzieży jest ograniczone. Należy zachować ostrożność podczas stosowania tego leku u tej grupy pacjentów.

Lek Xagrid a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować.

Należy poinformować lekarza o stosowaniu któregośkolwiek z następujących leków:

- leki, które mogą zmieniać rytm pracy serca, np. sotalol, amiodaron;
- fluwoksaminy stosowanej w leczeniu depresji;
- określonych rodzajów antybiotyków stosowanych w leczeniu zakażeń, takich jak enoksacyna;
- teofiliny stosowanej w leczeniu ciężkich przypadków astmy i problemów z oddychaniem;
- leków stosowanych w leczeniu chorób serca, na przykład milrynonu, enoksymonu, amrynonu, olptrynonu i cylostazolu;
- kwasu acetylosalicylowego (substancji, znanej również pod nazwą aspiryna, obecnej w wielu lekach stosowanych w łagodzeniu bólu oraz do obniżenia gorączki, jak też w lekach zapobiegających krzepnięciu krwi);
- innych leków stosowanych w leczeniu chorób wpływających na liczbę płytek krwi, np. kłopidogrel;
- omeprazol, stosowany w celu zmniejszenia ilości produkowanego w żołądku kwasu;
- doustnych środków antykoncepcyjnych: wystąpienie silnej biegunki w trakcie przyjmowania tego leku może zmniejszyć skuteczność stosowanego doustnego środka antykoncepcyjnego i w związku z tym zaleca się zastosowanie dodatkowej metody antykoncepcyjnej (np. prezerwatywy). Należy zapoznać się z zaleceniami zawartymi w ulotce dla pacjenta, załączonej do opakowania doustnej pigułki antykoncepcyjnej

Działanie leku Xagrid lub wymienionych leków może być nieprawidłowe, jeśli będą przyjmowane jednocześnie.

W przypadku wątpliwości należy poradzić się lekarza lub farmaceuty.

Ciąża i karmienie piersią

Jeśli pacjentka jest w ciąży lub planuje mieć dziecko, powinna poinformować o tym lekarza. Kobiety w ciąży nie powinny przyjmować leku Xagrid. Kobiety, które mogą zajść w ciążę, powinny stosować

skuteczne środki antykoncepcyjne w okresie przyjmowania leku Xagrid. Porady odnośnie metod antykoncepcji może udzielić lekarz.

Pacjentki karmiące piersią lub, które planują karmić piersią dziecko powinny o tym fakcie poinformować lekarza. Nie należy stosować leku Xagrid w okresie karmienia piersią. Pacjentka powinna zaprzestać karmienia piersią, jeśli stosuje lek Xagrid.

Prowadzenie pojazdów i obsługa maszyn

U niektórych pacjentów stosujących lek Xagrid występowały zawroty głowy. W razie wystąpienia zawrotów głowy nie należy prowadzić pojazdów ani obsługiwać maszyn.

Lek Xagrid zawiera laktozę

Laktoza jest składnikiem tego leku. Jeśli stwierdzono wcześniej u pacjenta nietolerancję niektórych cukrów, pacjent powinien skontaktować się z lekarzem przed przyjęciem leku.

3. Jak stosować lek Xagrid

Lek Xagrid należy zawsze stosować zgodnie z zaleceniami lekarza. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

Ilość leku Xagrid przyjmowana przez poszczególnych pacjentów może być zróżnicowana i zależy od stanu pacjenta. Lekarz przepisze odpowiednią dawkę dla każdego pacjenta.

Zwykle dawka początkowa leku Xagrid to 1 mg. Pacjent przyjmuje tę dawkę, jako jedną kapsułkę (0,5 mg) dwa razy na dobę przez co najmniej tydzień. Po upływie tego okresu lekarz może zwiększyć lub zmniejszyć liczbę przyjmowanych kapsułek, aby ustalić najodpowiedniejszą dawkę dla pacjenta, która umożliwi najskuteczniejsze leczenie.

Kapsułki należy połykać w całości, popijając szklanką wody. Nie rozgniatać kapsułek ani nie rozcieńczać ich zawartości w płynach. Pacjent może przyjmować kapsułki z posiłkiem, po posiłku lub na pusty żołądek. Najlepiej zażywać kapsułkę (kapsułki) codziennie o tej samej porze.

Nie należy przyjmować więcej ani mniej kapsułek niż zalecił lekarz. **Nie należy** przerywać przyjmowania leku bez wcześniejszej konsultacji z lekarzem. Nie należy nagle, samodzielnie przerywać przyjmowania tego leku.

Lekarz zleci regularne wykonywanie badań krwi pacjenta, aby ustalić, czy przyjmowany lek jest skuteczny oraz czy wątroba i nerki pracują prawidłowo.

Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku Xagrid

W razie zażycia większej dawki leku Xagrid niż zalecona lub zażycia leku przez inną osobę należy niezwłocznie powiadomić o tym lekarza lub farmaceutę. Należy pokazać opakowanie z lekiem.

Pominięcie zastosowania leku Xagrid

Pacjent powinien zażyć kapsułki, jak tylko sobie o tym przypomni. Kolejną dawkę należy zażyć o zwykłej porze. Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek Xagrid może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią. W razie jakichkolwiek niepokojących objawów należy poradzić się lekarza.

Ciężkie działania niepożądane:

Niezbyt często: niewydolność serca (objawy obejmują duszności, ból w klatce piersiowej, obrzęk kończyn dolnych ze względu na gromadzenie się płynu), poważne zaburzenia częstości pracy serca lub rytmu serca (częstoskurcz komorowy, częstoskurcz nadkomorowy lub migotanie przedsionków), zapalenie trzustki powodujące silny ból brzucha i pleców, krwawe wymioty lub oddawanie krwistych lub smolistych stolców, poważny spadek liczby krwinek, który może powodować osłabienie, siniaczenie, krwawienia lub zakażenia (pancytopenia), nadciśnienie płucne (objawy obejmują duszności, obrzęk nóg lub kostek, możliwe sine zabarwienie warg i skóry).

Rzadko: niewydolność nerek (oddawanie bardzo małej ilości moczu lub zatrzymanie moczu), zawał serca.

W razie wystąpienia któregośkolwiek z powyżej wymienionych działań niepożądanych, należy niezwłocznie skontaktować się z lekarzem.

Bardzo często występujące działania niepożądane (mogą wystąpić u więcej niż 1 osoby na 10)

Ból głowy.

Często występujące działania niepożądane (mogą wystąpić u nie więcej niż 1 osoby na 10):

Zawroty głowy, zmęczenie, szybkie, nieregularne lub silne uderzenia serca (kołatanie serca), nudności, biegunka, ból brzucha, wzdęcia, wymioty, niewielkie zmniejszenie liczby krwinek czerwonych (niedokrwistość), zatrzymanie płynów w organizmie lub wysypka.

Niezbyt często występujące działania niepożądane (mogą wystąpić u nie więcej niż 1 osoby na 100):

Oslabienie lub złe samopoczucie, wysokie ciśnienie krwi, nieregularny rytm serca, omdlenia, dreszcze lub gorączka, niestrawność, utrata apetytu, zaparcie, siniaki, krwawienia, obrzęk, zmniejszenie masy ciała, bóle mięśniowe, bóle stawowe, ból pleców, ograniczone czucie lub utrata czucia albo uczucie drętwienia, szczególnie w skórze, nieprawidłowe czucie lub wrażenie drętwienia lub mrowienia, bezsenność, depresja, dezorientacja, nerwowość, suchość w jamie ustnej, zaniki pamięci, duszność, krwawienie z nosa, ciężkie zakażenie płuc z gorączką, dusznościami, kaszlem i odkrztuszaniem płwociny, wypadanie włosów, swędzenie i odbarwienie skóry, impotencja, ból w klatce piersiowej, spadek liczby płytek krwi zwiększający ryzyko wystąpienia krwawień lub siniaczenia (małopłytkowość), gromadzenie się płynu wokół płuc oraz zwiększona aktywność enzymów wątrobowych. Lekarz może zlecić wykonanie badania krwi, które może wykazać zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych.

Rzadko występujące działania niepożądane (mogą wystąpić u nie więcej niż 1 osoby na 1 000):

Krwawienie z dziąseł, zwiększenie masy ciała, silny ból w klatce piersiowej (dusznicza bolesna), choroba mięśnia sercowego (objawy obejmują zmęczenie, ból w klatce piersiowej i kołatanie serca), powiększenie serca, nagromadzenie płynu wokół serca, bolesny skurcz naczyń krwionośnych serca (w stanie spoczynku, zazwyczaj w nocy lub wcześniej rano) (dławica Prinzmetal), zaburzenia koordynacji ruchowej, trudności z mówieniem, suchość skóry, migrena, zaburzenia widzenia lub podwójne widzenie, szumy uszne, zawroty głowy przy wstawaniu (zwłaszcza z pozycji siedzącej lub leżącej), nasilona potrzeba oddawania moczu w nocy, ból, objawy grypopodobne, senność, rozszerzenie naczyń krwionośnych, zapalenie jelita grubego (objawy obejmują biegunkę, zwykle zawierającą krew i śluz, ból żołądka, gorączkę), zapalenie żołądka (objawy obejmują ból, mdłości, wymioty), występowanie w płucach regionów o zmienionej gęstości, zwiększone stężenie kreatyniny w badaniach krwi, co może być objawem zaburzenia czynności nerek.

Zgłaszano również następujące działania niepożądane, jednakże ich częstość występowania jest nieznana:

- Potencjalnie zagrażające życiu zaburzenia pracy serca (torsade de pointes);
- Zapalenie wątroby objawiające się mdłościami, wymiotami, świądem, zażółceniem skóry i białek oczu oraz zmianą barwy stolca i moczu (żółtaczka);
- Zapalenie płuc (objawy obejmują gorączkę, kaszel, trudności z oddychaniem, świszczący oddech; choroba może prowadzić do zbliznowacenie tkanki płucnej) (alergiczne zapalenie pęcherzyków płucnych, w tym śródmiąższowa choroba płuc, zapalenie płuc);

- Zapalenie nerek (kanalikowo-śródmiąższowe zapalenie nerek).
- Udar (patrz punkt 2).

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w załączniku V. Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Xagrid

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na opakowaniu i etykiecie butelki po: EXP. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania leku.

Jeśli lekarz zaleci przerwanie stosowania leku przez pacjenta, nie należy zatrzymywać żadnych niewykorzystanych kapsułek, chyba że takie są zalecenia lekarza. Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Xagrid

Substancją czynną leku jest anagrelid. Każda kapsułka zawiera 0,5 mg anagrelidu (jako chlorowodorek).

Pozostałe składniki to:

Zawartość kapsułki: Powidon (E1201), krospowidon, laktoza bezwodna, laktoza jednowodna, celuloza mikrokryształiczna (E460) i stearynian magnezu.

Otoczka kapsułki: żelatyna i dwutlenek tytanu (E171).

Nadruk: szelak; stężony roztwór amonu; wodorotlenek potasu (E525); czarny tlenek żelaza (E172).

Jak wygląda lek Xagrid i co zawiera opakowanie

Xagrid jest dostarczany w postaci nieprzezroczystych, białych, kapsułek twardych. Każda kapsułka posiada oznaczenie „S 063”. Kapsułki są dostarczane w butelkach zawierających po 100 kapsułek twardych. Butelka zawiera również niewielkie, szczelnie zamknięte opakowanie, zawierające środek suszący, którego zadaniem jest utrzymanie kapsułek w stanie suchym. Szczelnie zamknięte opakowanie należy pozostawić w butelce. Nie należy usuwać ani spożywać środka suszącego.

Podmiot odpowiedzialny i wytwórca

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

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji dotyczących tego leku należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

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 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

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
medinfoEMA@takeda.com

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Data ostatniej aktualizacji ulotki.

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>. Znajdują się tam również linki do stron internetowych o rzadkich chorobach i sposobach leczenia.