

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).

Substancja(e) pomocnicza(e) 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 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.

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 prac 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 punkt 5.1).

Osoby w podeszłym wieku

Obserwowana różnica w farmakokinetyce pomiędzy osobami w podeszłym wieku a młodymi pacjentami cierpiącymi na 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 klinicznych prac badawczo-rozwojowych 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 u tej grupy pacjentów. Potencjalne ryzyko i korzyści leczenia anagrelidem pacjenta z zaburzeniami czynności nerek należy ocenić przed rozpoczęciem leczenia.

Zaburzenia czynności wątroby

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

Dzieci i młodzież

Doświadczenie dotyczące stosowania u dzieci jest ograniczone. Należy zachować ostrożność podczas stosowania anagrelidu u tej grupy pacjentów). Aktualne dane przedstawiono w punktach 5.1 i 5.2, ale brak zaleceń dotyczących dawkowania.

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

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) oraz badania czynności nerek (stężenie kreatyniny i mocznika w surowicy krwi).

Płytki krwi

Liczba płytek krwi zwiększy się w ciągu 4 dni od zaprzestania leczenia kapsułkami Xagrid i powróci do wartości sprzed leczenia w ciągu 10 do 14 dni.

Czynniki sercowo-naczyniowe

Zgłaszano poważne zdarzenia niepożądane ze strony układu sercowo-naczyniowego w tym kardiomiopatię, kardiomegalię, zastoinową niewydolność serca i arytmie (patrz punkt 4.8).

Anagrelid należy stosować z zachowaniem ostrożności u pacjentów ze stwierdzoną chorobą serca lub jej podejrzeniem, bez względu na wiek pacjenta. Ponadto, u pacjentów, u których nie podejrzewa się chorób serca oraz u pacjentów z prawidłową czynnością układu sercowo-naczyniowego przed leczeniem, występowały poważne zdarzenia niepożądane ze strony układu sercowo-naczyniowego.

Anergilid należy stosować jedynie, gdy potencjalne korzyści wynikające z leczenia przewyższają związane z nim potencjalne ryzyko.

Anagrelid jest inhibitorem fosfodiesterazy III cyklicznego adenozyńomofosforanu (cAMP) i ze względu na jego dodatnie działanie inotropowe zaleca się przeprowadzenie badania układu krążenia przed rozpoczęciem leczenia (w tym z dalszymi badaniami dodatkowymi, takimi jak badanie echokardiograficzne i elektrokardiograficzne). Pacjentów należy kontrolować w trakcie leczenia pod kątem wystąpienia działania na układ krążenia, które może wymagać dalszych badań serca i naczyń.

Dzieci i młodzież

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

Klinicznie istotne interakcje

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

Substancje pomocnicze

Produkt Xagrid zawiera laktozę. Produktu leczniczego nie należy stosować 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.

Interakcje lekowe: wpływ innych substancji na anagrelid

- Anagrelid jest metabolizowany głównie przez enzym CYP1A2. Wiadomo, że kilka produktów leczniczych, w tym fluwoksamina i omeprazol, hamuje działanie CYP1A2. Takie produkty lecznicze mogłyby teoretycznie niekorzystnie wpływać na eliminację anagrelidu z organizmu.
- Badania interakcji *in vivo* u ludzi wykazały, że digoksyna i warfaryna nie wpływają na właściwości farmakokinetyczne anagrelidu.

Interakcje lekowe: wpływ anagrelidu na inne substancje

- 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 każdego z leków, 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 i korzyści 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 jedynie 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 Xagrid nie jest zalecany do stosowania w okresie ciąży.

Jeśli Xagrid był 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 chlorowodorek anagrelidu/metabolity przenikają do mleka. Nie można wykluczyć zagrożenia dla noworodków/dzieci. Podczas stosowania produktu Xagrid należy przerwać karmienie piersią.

Płodność

Brak danych dotyczących wpływu anagrelidu na płodność.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie przeprowadzono badań nad wpływem produktu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

Podczas prac badawczo-rozwojowych często odnotowywano zawroty głowy. Pacjentów należy poinformować, aby nie prowadzili pojazdów ani nie obsługiwali maszyn, jeśli podczas stosowania produktu Xagrid wystąpią zawroty głowy.

4.8 Działania niepożądane

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 lekiem 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).

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

W tabeli poniżej przedstawiono działania niepożądane pochodzące z badań klinicznych, badań dotyczących bezpieczeństwa stosowania po dopuszczeniu 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 nie znana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

System klasyfikacji układów i narządów MedDRA	Częstość działań niepożądanych				
	<i>Bardzo często</i>	<i>Często</i>	<i>Niezbyt często</i>	<i>Rzadko</i>	<i>Częstość nie znana</i>
<i>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</i>		Niedokrwistość	Małopłytkowość Pancytopenia Wylewy podskórne Krwotok		
<i>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</i>		Retencja płynów	Obrzęk Zmniejszenie masy ciała	Zwiększenie masy ciała	
<i>Zaburzenia układu nerwowego</i>	Ból głowy	Zawroty głowy	Parestezje Bezsenność Depresja Dezorientacja Niedoczulica Nerwowość Suchość błony śluzowej jamy ustnej Niepamięć	Senność Nieprawidłowa koordynacja Dyzartria Migrena	
<i>Zaburzenia oka</i>				Zaburzenia widzenia Diplopia	
<i>Zaburzenia ucha i błędnika</i>				Szumy uszne	

System klasyfikacji układów i narządów MedDRA	Częstość działań niepożądanych				
	<i>Bardzo często</i>	<i>Często</i>	<i>Niezbyt często</i>	<i>Rzadko</i>	<i>Częstość nie znana</i>
<i>Zaburzenia serca</i>		Kołatanie serca Częstoskurcz	Zastoinowa niewydolność serca Nadciśnienie tętnicze Arytmia Migotanie przedsionków Częstoskurcz nadkomorowy Częstoskurcz komorowy Omdlenie	Dławica piersiowa Zawał serca Kardiomegalia Kardiomiopatia Wysięk osierdziowy Rozszerzenie naczyń Niedociśnienie ortostatyczne	
<i>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</i>			Duszność Krwawienie z nosa Wysięk opłucnowy Zapalenie płuc	Nadciśnienie płucne Nacieki w płucach	Alergiczne zapalenie pęcherzyków płucnych, w tym śródmiąższowa choroba płuc oraz zapalenie płuc
<i>Zaburzenia żołądka i jelit</i>		Nudności Biegunka Ból brzucha Wzdęcia, Wymioty	Niestrawność Jadłowstręt Zapalenie trzustki Zaparcie Krwotok z przewodu pokarmowego 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 Odbarwienie skóry Świąd	Suchość skóry	
<i>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</i>			Bóle mięśniowe Bóle stawowe Bóle pleców		
<i>Zaburzenia nerek i dróg moczowych</i>			Impotencja	Oddawanie moczu w nocy Niewydolność nerek	Kanalikowo-śródmiąższowe zapalenie nerek

System klasyfikacji układów i narządów MedDRA	Częstość działań niepożądanych				
	<i>Bardzo często</i>	<i>Często</i>	<i>Niezbyt często</i>	<i>Rzadko</i>	<i>Częstość nie znana</i>
<i>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</i>		Zmęczenie	Ból w klatce piersiowej Osłabienie Dreszcze Złe samopoczucie Gorączka	Astenia Ból Objawy grypopodobne	
<i>Badania diagnostyczne</i>				Zwiększone stężenie kreatyniny we krwi	

4.9 Przedawkowanie

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

Wykazano, że Xagrid 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.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

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

Specyficzny mechanizm działania anagrelidu, polegający na zmniejszeniu liczby płytek krwi, nie został jeszcze w pełni zrozumiany, chociaż na podstawie informacji z badań *in vitro* i *in vivo* potwierdzono wybiórcze oddziaływanie anagrelidu na płytki 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 adenozymonofosforanu (cAMP).

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 zaburzeniami 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.

Dzieci i młodzież

Otwarte badanie kliniczne z 3-miesięcznym okresem leczenia nie dostarczyło żadnych danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania anagrelidu u 17 pacjentów pediatrycznych (przedział wieku od 7 do 14 lat) z nadpłytkowością samoistną w porównaniu z grupą 18 osób dorosłych. Wcześniej w toku badań klinicznych, anagrelid stosowano u ograniczonej liczby (12) dzieci (przedział wieku od 5 do 17 lat) z nadpłytkowością samoistną.

Ten produkt leczniczy został dopuszczony do obrotu zgodnie z procedurą dopuszczenia w wyjątkowych okolicznościach.

Oznacza to, że ze względu na rzadkie występowanie choroby nie było możliwe uzyskanie pełnej informacji dotyczącej tego produktu leczniczego.

Europejska Agencja Leków dokona raz do roku przeglądu wszelkich nowych informacji i, w razie konieczności, ChPL zostanie zaktualizowana.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

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 dawki 0,5 mg. Okres półtrwania w osoczu jest krótki i wynosi około 1,3 godziny. Stwierdzono proporcjonalne zwiększenie stężenia do dawki w zakresie dawek od 0,5 mg do 2 mg.

Anagrelid jest metabolizowany głównie przez enzym CYP1A2, a mniej niż 1% stwierdza się w moczu w postaci anagrelidu. Zidentyfikowano dwa główne metabolity w moczu:

2-amino-5,6-dichloro-3,4-dihydrochinazolinę oraz 3-hydroksy anagrelid. Średnie stężenie 2-amino-5,6-dichloro-3,4-dihydrochinazoliny w moczu wynosi około 18-35% podanej dawki.

Dane farmakokinetyczne pochodzące od zdrowych ochotników wskazały, że pokarm zmniejsza C_{max} anagrelidu o 14%, ale zwiększa AUC o 20%. Pokarm wywierał większy wpływ na czynny metabolit i zmniejszał C_{max} o 29%, chociaż nie wywierał wpływu na AUC.

Jak się spodziewano, w oparciu o okres półtrwania, brak dowodów na kumulację anagrelidu w osoczu krwi. Ponadto uzyskane wyniki nie wskazują na autoindukcję eliminacji anagrelidu z organizmu.

Dzieci i młodzież

Dane farmakokinetyczne uzyskane z badań u dzieci i młodzieży (przedział wieku od 7 do 14 lat) z nadpłytkowością samoistną, którym podawano lek na czczo wskazują, że ekspozycja na lek po uwzględnieniu dawki i masy ciała, czyli C_{max} i AUC, były mniejsze u dzieci/młodzieży niż u dorosłych. Obserwacje te mogą odzwierciedlać efektywniejszy klirens metaboliczny u młodszych pacjentów.

Osoby w podeszłym wieku

Dane farmakokinetyczne pochodzące od poszczących pacjentów w podeszłym wieku, cierpiących na NS (przedział wieku od 65 do 75 lat) w porównaniu do danych pochodzących od poszczących dorosłych pacjentów (przedział wieku od 22 do 50 lat) 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

W badaniach nieklinicznych działanie toksyczne obserwowano jedynie w przypadku narażenia przekraczającego maksymalną ekspozycję u człowieka, co wskazuje na niewielkie znaczenie tych obserwacji w praktyce klinicznej.

Toksyczność wielokrotnych dawek

Po wielokrotnym podaniu anagrelidu w dawkach 1 mg/kg mc./dobę lub większych u psów wystąpiły krwotoki podwiesierdziowe i ogniskowa martwica mięśnia sercowego.

Szkodliwy wpływ na reprodukcję

Po podaniu dawek toksycznych dla ciężarnych samic (60 mg/kg mc./dobę i większych) u szczurów i królików występowała zwiększona częstość resorpcji zarodków i obumarcia płodów.

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/dobę) i samic otrzymujących dawki 10 mg/kg/dobę i większe. Najmniejsza dawka u samców (3 mg/kg/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/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 mikrokrystaliczna (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 szczególnych środków ostrożności 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

Brak szczególnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Shire Pharmaceutical Contracts Ltd
Hampshire International Business Park
Chineham
Basingstoke
Hampshire RG24 8EP
Wielka Brytania

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/04/295/001

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 16 listopada 2004
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 16 listopada 2009

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(Y) ODPOWIEDZIALNY(I) 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**
- E. SZCZEGÓLNE ZOBOWIĄZANIA DO WYKONANIA PO WPROWADZENIU DO OBROTU W SYTUACJI, GDY POZWOLENIE NA WPROWADZENIE DO OBROTU JEST UDZIELONE W WYJĄTKOWYCH OKOLICZNOŚCIACH**

A. WYTWÓRCA(Y) ODPOWIEDZIALNY(I) ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy(ów) odpowiedzialnego za zwolnienie serii

Wasdell Packaging Limited, Units 6, 7, 8 Euro Way, Blagrove, Swindon, SN5 8YW, Wielka Brytania.

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.

• Okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania

Podmiot odpowiedzialny przedłoży okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania tych produktów zgodnie z wymogami określonymi w wykazie unijnych dat referencyjnych (ang. EURD list), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i który jest ogłaszany na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

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

• Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)

Nie dotyczy.

E. SZCZEGÓLNE ZOBOWIĄZANIA DO WYKONANIA PO WPROWADZENIU DO OBROTU, GDY POZWOLENIE NA WPROWADZENIE DO OBROTU JEST UDZIELONE W WYJĄTKOWYCH OKOLICZNOŚCIACH

To pozwolenie na dopuszczenie do obrotu zostało udzielone w procedurze dopuszczenia w wyjątkowych okolicznościach i zgodnie z art. 14 ust. 8 rozporządzenia (WE) nr 726/2004, podmiot odpowiedzialny wykona następujące czynności, zgodnie z określonym harmonogramem.

Aspekty kliniczne:

Opis

Termin

1. Firma Shire przeprowadzi badanie bezpieczeństwa leku po jego zatwierdzeniu (ang. Post Authorisation Safety Study – PASS). Badanie **SPD422-401**. Nieinterwencyjne badanie bezpieczeństwa leku po jego zatwierdzeniu, mające na celu ciągle monitorowanie bezpieczeństwa i przebiegu ciąży w kohorcie osób z ryzykiem wystąpienia nadpłytkowości samoistnej (ang. Essential Thrombocythaemia – ET) poddanych działaniu produktu Xagrid w porównaniu do osób poddanych innym konwencjonalnym sposobom leczenia cytotoredukcyjnego.

Corocznie jako część rocznego raportu z ponownej oceny.

Cele:

Pierwszorzędowy:

Ciągłe monitorowanie bezpieczeństwa i przebiegu ciąży w kohorcie osób z ryzykiem ET poddanych działaniu produktu Xagrid w porównaniu z osobami poddanymi innym konwencjonalnym sposobom leczenia cytoredukcyjnego.

Drugorzędowy:

Skuteczność (zmniejszenie liczby płytek, częstość występowania zdarzeń krwotocznych).

Zużycie leku (rodzaj leku, dawka leku, czas ekspozycji).

Raporty dotyczące aktualizacji i przebiegu badania były wydawane w odstępach sześciomiesięcznych przez 5 lat po jego zatwierdzeniu na podstawie badań pacjentów leczonych produktem Xagrid. Rekrutacja do badania została zakończona w kwietniu 2009r., z zaznaczeniem, że wszyscy pacjenci będą monitorowani przez 5 lat, co pozwoli na uzyskanie szczegółowych informacji na temat: bezpieczeństwa oraz przebiegu i rozwiązania ciąży. Po 5 latach analizy zostaną dostarczone raporty roczne.

Rekrutacja do badania rozpoczęła się w maju 2005 roku. Należy przedłożyć roczny raport o bezpieczeństwie stosowania jako część Roczego Raportu z Ponownej Oceny.

- | | |
|--|---|
| 2. Firma Shire dokona corocznej aktualizacji wszystkich opublikowanych danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa anagrelidu u pacjentów z ET jako część Roczego Raportu z Ponownej Oceny. | Corocznie jako część rocznego raportu z ponownej oceny. |
|--|---|

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH ORAZ
OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH**

KARTON ZEWNĘTRZNY I ETYKIETA BUTELKI

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Xagrid 0,5 mg kapsułki twarde
Anagrelid

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

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

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera także laktozę.

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

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Brak szczególnych środków ostrożności dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

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

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Shire Pharmaceutical Contracts Ltd
Basingstoke
RG24 8EP
Wielka Brytania

12. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/04/295/001

13. NUMER SERII

Nr serii

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Xagrid (tylko na kartonie zewnętrznym)

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla użytkownika

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.
- Należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty w razie jakichkolwiek wątpliwości.
- 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 wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie możliwe objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie.

Spis treści ulotki:

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

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

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 (wymienione 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 zwrócić się do lekarza:

- W przypadku występowania lub podejrzenia występowania problemu z sercem;
- W przypadku problemów z wątrobą lub nerkami;
- Jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią;
- Jeżeli pacjent został poinformowany przez lekarza o występowaniu u niego nietolerancji na niektóre cukry.

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”).

Inne leki i Xagrid

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

Należy poinformować lekarza o stosowaniu któregokolwiek z następujących leków:

- Fluwoksaminy stosowanej w leczeniu depresji;
- Omeprazolu stosowanego w leczeniu problemów żołądkowo-jelitowych, takich jak refluksowe zapalenie przełyku oraz choroby wrzodowej żołądka lub dwunastnicy;
- Teofiliny stosowanej w leczeniu ciężkich przypadków astmy i problemów z oddychaniem;
- Leków stosowanych w leczeniu chorób serca, na przykład milrynonu, enoksymonu, amrynonu, olprynonu 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.

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

W przypadku wątpliwości należy poradzić się lekarza lub farmaceuty.

Xagrid z jedzeniem i piciem

Jedzenie i picie nie mają wpływu na sposób działania leku Xagrid. Informacja na temat sposobu przyjmowania leku znajduje się w punkcie 3.

Ciąża i karmienie piersią

Pacjentki w ciąży lub, które planują ciążę, powinny o tym fakcie poinformować 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 Xagrid.

Prowadzenie pojazdów i obsługa maszyn

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

Xagrid zawiera laktozę

Laktoza jest składnikiem tego leku. Jeśli stwierdzono wcześniej u pacjenta nietolerancję niektórych cukrów, przed zastosowaniem leku należy skonsultować to z lekarzem.

3. Jak stosować Xagrid

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

Zwykle dawka początkowa leku Xagrid to 1 mg (dwie kapsułki) na dobę—jedna kapsułka 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. Kapsułki można zażywać z posiłkiem, po posiłku lub na pusty żołądek. Najlepiej zażywać kapsułki codziennie o tej samej porze.

Nie należy przyjmować więcej kapsułek niż zalecił lekarz.

Lekarz zleci regularne wykonywanie badań krwi pacjenta, aby ustalić, czy przyjmowany lek jest skuteczny.

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

Ciężkie działania niepożądane:

Silny ból w klatce piersiowej, kołatanie serca z towarzyszącymi zawrotami głowy lub osłabieniem, omdlenie, silny ból brzucha lub w obrębie przewodu pokarmowego, krwawe wymioty lub oddawanie krwistych lub czarnych smolistych stolców, trudności w oddychaniu lub skrócenie oddechu, szczególnie, gdy wargi i skóra przybierają niebieskawy odcień. Powyższe działania niepożądane nie występowały często, jednak są poważne. **W razie wystąpienia któregokolwiek z powyżej wymienionych działań niepożądanych, należy niezwłocznie skontaktować się z lekarzem.**

Bardzo częste działania niepożądane (występują u więcej niż 1 użytkownika na 10):

ból głowy.

Częste działania niepożądane (występują u 1 do 10 użytkowników na 100):

Zawroty głowy (rzadko, przy podnoszeniu się lub wstawaniu z łóżka), zmęczenie, kołatanie serca (wyczuwanie silnych uderzeń serca, które mogą być szybkie lub nieregularne), nudności, biegunka, ból żołądka, niestrawność i oddawanie wiatrów, wymioty, niedokrwistość (niewielkie zmniejszenie liczby krwinek czerwonych i niedobór żelaza), zatrzymanie płynów w organizmie (w tym obrzęk stawów skokowych) lub wysypka.

Niezbyt częste działania niepożądane (występują u 1 do 10 użytkowników na 1 000):

Oslabienie lub złe samopoczucie, wysokie ciśnienie krwi, dreszcze lub gorączka, zgaga, jadłowstręt, zaparcie, siniaki, zlokalizowane obrzmienie z płynem (obrzęk), zmniejszenie masy ciała, bóle mięśniowe, bóle stawowe, ból pleców, ograniczone czucie lub mrowienie w palcach nóg i rąk, bezsenność, depresja, dezorientacja, nerwowość, suchość w jamie ustnej, zaniki pamięci, kaszel alergiczny, duszność, krwawienie z nosa, zakażenie płuc, wypadanie włosów, swędzenie i odbarwienie skóry, impotencja oraz zwiększona aktywność enzymów wątrobowych. Lekarz może zlecić wykonanie badania krwi, które może wykazać zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych.

Rzadkie działania niepożądane (występują u 1 do 10 użytkowników na 10 000):

Atak serca, krwawienie z dziąseł, zwiększenie masy ciała, choroba mięśnia sercowego, zaburzenia koordynacji ruchowej, trudności z mówieniem, suchość skóry, migrena, zaburzenia widzenia lub podwójne widzenie, szumy uszne oraz nasilona potrzeba oddawania moczu w nocy, ból, objawy grypopodobne.

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

- Żółtaczką (zapalenie wątroby), ze zwiększoną aktywnością enzymów wątrobowych;
- Alergiczne zapalenie pęcherzyków płucnych, w tym śródmiąższowa choroba płuc i zapalenie płuc;
- Kanalikowo-śródmiąższowe zapalenie nerek.

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie możliwe objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

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. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Brak szczególnych środków ostrożności dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

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 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) i czarny tlenek żelaza (E172).

Jak wygląda Xagrid i co zawiera opakowanie

Xagrid jest dostarczany w postaci przezroczystych, białych, twardych kapsułek. Każda kapsułka posiada oznaczenie „S 063”. Kapsułki są dostarczane w butelkach zawierających po 100 twardych kapsułek.

Podmiot odpowiedzialny

Shire Pharmaceutical Contracts Limited
Hampshire International Business Park
Chineham, Basingstoke
Hampshire
RG24 8EP
Wielka Brytania
Tel.: +44(0) 1256 894000
Faks: +44(0) 1256 894708
E-mail: medinfo@shire.com

Wytwórca:

Wasdell Packaging Limited
Units 6, 7, 8 Euro Way
Blagrove
Swindon
SN5 8YW
Wielka Brytania

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

**България, Česká Republika, Latvija, Lietuva,
Magyarország, Österreich, Polska, România,
Slovenija, Slovenská republika**

Shire Pharmaceuticals Ltd
Hampshire International Business Park
Chineham, Basingstoke
Hampshire, RG24 8EP
Великобритания, Velká Británie, Lielbritānija,
Jungtinė Karalystė, Nagy-Britannia, Vereinigtes
Königreich, Wielka Brytania, Marea Britanie,
Velika Britanija, Vel'ká Británia
Тел/Тел: +44(0) 1256 894 000

**België/Belgique/Belgien/
Luxembourg/Luxemburg/Nederland**

Shire Belgium BVBA
Lambroekstraat 5C
B-1831 Diegem
België/Belgique
Тél/Tel: +32 2 711 02 30

Danmark

Shire Sweden AB
Svärdvägen 11D
SE-182 33 Danderyd
Sverige
Tlf: +46 8 544 964 00

Deutschland

Shire Deutschland GmbH
Friedrichstraße 149
D-10117 Berlin
Tel: +49 30 206 582 0

Italia

Shire Italia S.p.A
Piazza della Repubblica, 6
I-50123, Firenze
Tel: +39 055 288860

Κύπρος

Genesis Pharma (Cyprus) Ltd
Αθαλάσσης & Ι. Χατζηιωσήφ,
Αναστάσιο Μέγαρο, 4^{ος} όροφος
Γρ. 402, 2024 Στρόβολος, Λευκωσία
Τηλ: +357 22 76 99 46

Malta

Vivian Corporation Ltd
Sanitas Building, Tower Str.
Msida MSD 1824
Tel: +356 21 320338

Eesti

Grove Healthcare Baltic UAB
Sauletekio al. 15
LT-10229 Vilnius,
Lithuania
Tel: +372 55596234

Ελλάδα

Genesis Pharma S.A.
Λ. Κηφισίας 274
Χαλάνδρι, GR-152 32
Αθήνα
Τηλ: +30 210 877 1500

España

Shire Pharmaceuticals Ibérica, S.L.
Avenida Partenón 16-18, 4ª planta
E-28042 Madrid
Tel: +34 915 500 691

France

Shire France S.A.
88, rue du Dôme
F-92514 Boulogne-Billancourt Cedex
Tél: +33 1 46 10 90 00

Ireland

Shire Pharmaceuticals Ltd
Hampshire International Business Park
Chineham, Basingstoke
Hampshire, RG24 8EP
United Kingdom
Tel: 1800 818 016

Ísland

Shire Sweden AB
Svärdvägen 11D
SE-182 33 Danderyd
Svíþjóð
Sími: +46 8 544 964 00

Norge

Shire Sweden AB
Svärdvägen 11D
SE-182 33 Danderyd
Sverige
Tlf: +46 8 544 964 00

Portugal

Shire Pharmaceuticals Portugal Lda
Avenida João Crisóstomo, 30-1º
P-1050-127 Lisboa
Tel: +351 213 303 730

Suomi/Finland

Shire Sweden AB
Svärdvägen 11D
SE-182 33 Danderyd
Ruotsi
Puh/Tel: +46 8 544 964 00

Sverige

Shire Sweden AB
Svärdvägen 11D
SE-182 33 Danderyd
Tel: +46 8 544 964 00

United Kingdom

Shire Pharmaceuticals Ltd
Hampshire International Business Park
Chineham, Basingstoke
Hampshire, RG24 8EP
Tel: 0800 055 6614

Data ostatniej aktualizacji ulotki

Ten lek został dopuszczony do obrotu w wyjątkowych okolicznościach. Oznacza to, że ze względu na rzadkie występowanie choroby nie było możliwe uzyskanie pełnej informacji dotyczącej tego leku.

Europejska Agencja Leków dokona co roku przeglądu wszystkich nowych informacji o leku i, w razie konieczności treść tej ulotki zostanie zaktualizowana.

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.