

**PRÍLOHA I**  
**SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU**

## 1. NÁZOV LIEKU

Xagrid 0,5 mg tvrdé kapsuly

## 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá kapsula obsahuje 0,5 mg anagrelidu (0,61 mg anagrelidchloridu)  
Pomocné látky, pozri časť 6.1.

## 3. LIEKOVÁ FORMA

Kapsuly, tvrdé  
Matná tvrdá kapsula bielej farby s potlačou S 063

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikácie

Xagrid je indikovaný na redukciu zvýšeného počtu krvných doštičiek pre rizikových pacientov trpiacich primárnou trombocytémiou, ktorí sú neznášaví voči bežnej liečbe alebo ktorých zvýšený počet krvných doštičiek sa nepodarilo znížiť bežnou liečbou na prijateľnú úroveň.

#### *Rizikový pacient*

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

vek nad 60 rokov alebo

počet trombocytov väčší ako  $1000 \times 10^9/l$  alebo

výskyt trombo-hemoragických príhod v minulosti.

### 4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liečbu kapsulami Xagrid by mal zahájiť lekár so skúsenosťami v liečbe primárnej trombocytémie (essential thrombocythaemia - ET).

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

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

Účinky liečby anagrelidom je potrebné pravidelne monitorovať (pozri časť 4.4). Ak je počiatočná dávka vyššia ako 1 mg za deň, počet trombocytov by sa mal sledovať každé dva dni počas prvého týždňa liečby a potom minimálne raz do týždňa až kým sa nedosiahne stabilná udržiavacia dávka. Charakteristické je zaznamenanie poklesu počtu krvných doštičiek do 14 až 21 dní od začatia liečby a u väčšiny pacientov sa pozoruje adekvátna odpoveď na liečbu, ktorá sa udržiava pri dávkach od 1 do 3 mg/deň (podrobnejšie informácie o klinických účinkoch nájdete v časti 5.1).

#### *Starší pacienti*

Žiadne špecifické farmakokinetické štúdie neboli vykonané u tejto skupiny pacientov. Počas klinického vývoja bolo však približne 50% pacientov liečených anagrelidom vo veku nad 60 rokov a nevyžadovali si žiadne zvláštne úpravy v dávkovaní. Ako sa však očakávalo, u pacientov z tejto

vekovej kategórie sa vyskytli závažné nežiaduce účinky (najmä srdcové) v dvojnásobnej miere. Dávky sa titrujú podľa individuálnej potreby pacienta.

#### *Deti a mladiství*

Primárna trombocytémia je zriedkavým stavom u detí. Preto sa neuskutočnili žiadne formálne klinické štúdie na stanovenie bezpečnosti a účinnosti u tejto skupiny pacientov. Počas klinického vývoja sa anagrelidom liečil obmedzený počet (12) detí (vo veku od 5 do 17 rokov) s primárnou trombocytémiou. Anagrelid sa má používať u tejto skupiny pacientov s opatrnosťou, až kým nebudú dostupné ďalšie údaje.

#### *Porucha funkcie obličiek*

V súčasnosti neexistujú žiadne špecifické farmakokinetické údaje pre túto skupinu pacientov a pred zahájením liečby by sa mali najskôr stanoviť potenciálne riziká a prínosy liečby anagrelidom u pacientov s porušenou funkciou obličiek. Dávky sa titrujú podľa individuálnej potreby pacienta. Pacienti s miernou až ťažkou poruchou funkcie obličiek boli liečení anagrelidom rovnakými dávkami ako pacienti bez takejto poruchy (pozri časti 4.3 a 4.4).

#### *Porucha funkcie pečene*

V súčasnosti neexistujú žiadne špecifické farmakokinetické údaje pre túto skupinu pacientov. Avšak pečenný metabolizmus predstavuje hlavnú cestu vylučovania lieku a preto sa môže predpokladať, že funkcia pečene ovplyvní tento proces. Preto sa neodporúča liečiť anagrelidom pacientov s ťažkou poruchou funkcie pečene. Pred zahájením liečby by sa mali najskôr stanoviť potenciálne riziká a prínosy liečby anagrelidom u pacientov s miernou alebo stredne ťažkou poruchou funkcie pečene (pozri časti 4.3 a 4.4).

### **4.3 Kontraindikácie**

Precitlivenosť na anagrelid alebo na niektorú z pomocných látok lieku.

Pacienti so závažným poškodením funkcie pečene (Child-Pughova klasifikácia C)

Pacienti s ťažkou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu < 30 ml/min).

### **4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní**

*Porucha funkcie pečene:* (pozri časti 4.2 a 4.3) pred zahájením liečby by sa mali najskôr stanoviť potenciálne riziká a prínosy liečby anagrelidom u pacientov s miernou alebo stredne ťažkou poruchou funkcie pečene. Neodporúča sa u pacientov so zvýšenou hladinou transamináz (viac ako 5-násobné množstvo hornej hranice normálnych hodnôt).

*Porucha funkcie obličiek:* (pozri časti 4.2 a 4.3) pred zahájením liečby by sa mali najskôr stanoviť potenciálne riziká a prínosy liečby anagrelidom u pacientov s porušenou funkciou obličiek.

*Všeobecne:* liečba vyžaduje prísny klinický dozor nad pacientom, ktorý zahŕňa úplné vyšetrenie krvného obrazu (hemoglobín a počet leukocytov a krvných doštičiek) a zhodnotenie výsledkov vyšetrení funkcie pečene (ALT a AST) a funkcie obličiek (sérový kreatinín a močovina).

*Krvné doštičky:* počet krvných doštičiek sa do 4 dní po zastavení liečby kapsulami Xagrid zvýši a vráti na úroveň pred začatím liečby do 10 až 14 dní.

*Kardiovaskulárne:* Hlásené boli prípady kardiomegálie a kongestívneho zlyhania srdca (pozri časť 4.8). Anagrelid by sa mal používať s opatrnosťou u pacientov akéhokoľvek veku, ktorí trpia na srdcové ochorenie alebo je u nich podozrenie na srdcové ochorenie, a to iba v prípade, ak potenciálne prínosy liečby prevážia potenciálne riziká. Anagrelid je inhibítorom cyklickej AMP-fosfodiesterázy III a pre jej pozitívne inotropné účinky sa odporúča pred zahájením liečby vykonať kardiovaskulárne vyšetrenie (vrátane podrobnejšieho vyšetrenia ako je echokardiografia alebo elektrokardiogram). Pacienti sa počas liečby musia monitorovať kvôli možným účinkom na kardiovaskulárnu sústavu, ktoré môžu vyžadovať ďalšie kardiovaskulárne vyšetrenie.

*Pediatrickí pacienti:* (pozri časť 4.2) dostupné sú len limitované údaje o používaní anagrelidu u pediatrickej populácie a anagrelid by sa mal používať u tejto skupiny pacientov s opatrnosťou.

*Klinicky relevantné interakcie:* anagrelid je inhibítorom cyklickej AMP-fosfodiesterázy III (PDE III). Súčasné používanie anagrelidu s inými inhibítormi fosfodiesterázy (PDE III) ako napríklad milrinon, amrinon, enoximon, olprinon a cilostazol sa neodporúča. Pred začatím liečby sa odporúča vyhodnotiť potenciálne prínosy a riziká súbežného používania anagrelidu s kyselinou acetylsalicylovou u pacientov s vyšším počtom krvných doštičiek ako je  $1500 \times 10^9/l$  a/alebo s anamnézou krvácania.

#### 4.5 Liekové a iné interakcie

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

*Liekové interakcie: účinky iných látok na anagrelid*

- Anagrelid je primárne metabolizovaný CYP1A2. Je známe, že CYP1A2 je inhibovaný niekoľkými liekmi, vrátane fluvoxamínu a omeprazolu, a tieto lieky by teoreticky mohli nepriaznivo ovplyvniť klírens anagrelidu.
- Štúdie interakcií *in vivo* na ľudských pacientoch ukázali, že digoxín a warfarín neovplyvňujú farmakokinetické vlastnosti anagrelidu.

*Liekové interakcie: účinky anagrelidu na iné látky*

- Anagrelid preukazuje limitovanú inhibičnú aktivitu voči CYP1A2, čo môže predstavovať teoretickú možnosť interakcie s inými spoločne podávanými liekmi, ktoré zdieľajú rovnaký mechanizmus klírensu, napríklad teofilín.
- Anagrelid je inhibítorom cyklickej AMP-fosfodiesterázy III (PDE III). Účinky liekov s podobnými vlastnosťami, ako sú inotropné látky milrinon, enoximon, amrinon, olprinon a cilostazol, môže anagrelid zhoršovať.
- Štúdia *in vitro* na ľudskej krvi ukázala, že protizhlukové účinky kyseliny acetylsalicylovej sa pri prítomnosti anagrelidu kumulatívne nie však synergicky zvýšili.
- Štúdie interakcie *in vivo* na ľudských pacientoch preukázali, že anagrelid neovplyvňuje farmakokinetické vlastnosti digoxínu alebo warfarínu.
- Pri odporúčanom dávkovaní pri liečbe primárnej trombocytémie môže anagrelid teoreticky umocniť účinky iných liekov, ktoré spomaľujú alebo pozmeňujú funkciu krvných doštičiek, napr. kyselina acetylsalicylová. Počas klinického skúšania však neboli pozorované žiadne takéto účinky s kyselinou acetylsalicylovou.
- Anagrelid môže u niektorých pacientov spôsobovať črevné poruchy a zhoršiť vstrebávanie hormonálnej perorálnej antikoncepcie.
- Predklinická *in vivo* štúdia farmakokinetickej interakcie na psoch, skúmajúca potenciálne účinky anagrelidu a hydroxymočoviny pri podaní v kombinácii, nepreukázala vedľajšie účinky na kinetiku žiadneho z týchto liekov.

*Interakcie s jedlom:*

- Jedlo spomaľuje vstrebávanie anagrelidu, ale významne nemení systémovú expozíciu.
- Účinky jedla na biologickú dostupnosť sa nepovažujú za klinicky relevantné k užívaniu anagrelidu.
- Ukázalo sa, že grapefruitová šťava je inhibítorom CYP1A2 a preto tiež môže obmedziť klírens anagrelidu.

#### 4.6 Gravidita a laktácia

*Gravidita:*

Nevyskytujú sa žiadne adekvátne údaje o používaní anagrelidu u gravidných žien.

Štúdie na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu (pozri časť 5.3). Nie je známe potenciálne riziko u ľudí.

Užívanie Xagridu počas gravidity sa neodporúča. Ak sa Xagrid užíva počas tehotenstva alebo pacientka počas užívania lieku otehotnie, mala by byť upozornená na potenciálne riziko pre plod.

*Ženy vo fertilnom veku* by mali počas liečby anagrelidom používať primeranú antikoncepciu.

*Laktácia:* Nie je známe, či sa hydrochlorid anagrelidu vylučuje do materského mlieka. Keďže mnoho liekov sa do materského mlieka vylučuje, pre možnosť nežiaducich účinkov u dojčiat by mali matky počas užívania Xagridu prerušiť dojčenie.

#### **4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje**

Neuskutočnili sa žiadne štúdie o účinkoch na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Počas klinického vývoja boli bežne hlásené závraty.

Ak pacienti majú závraty počas užívania Xagridu, neodporúča sa viesť vozidlá alebo obsluhovať stroje.

#### **4.8 Nežiaduce účinky**

Bezpečnosť anagrelidu sa skúmala v 4 otvorených klinických štúdiách. V troch z týchto štúdií u 942 pacientov, ktorí dostávali anagrelid v priemernej dávke približne 2 mg/deň, sa zhodnotila bezpečnosť. V týchto štúdiách užívalo 22 pacientov anagrelid až po dobu 4 rokov. V neskoršej štúdii sa hodnotila bezpečnosť u 3660 pacientov, ktorí užívali anagrelid v priemernej dávke približne 2 mg/deň. V tejto štúdii dostávalo 34 pacientov anagrelid až po dobu 5 rokov. Najčastejšie nežiaduce účinky hlásené v súvislosti s týmto liekom boli bolesti hlavy, ktoré sa objavili u približne 14%, búšenie srdca u približne 9%, retencia tekutín a nevoľnosť u približne 6% a hnačky objavujúce sa u 5% pacientov. Tieto nežiaduce účinky lieku sa predpokladajú na základe farmakológie anagrelidu (inhibícia fosfodiesterázy III). Pozvoľná titrácia dávkovania môže pomôcť zredukovať tieto účinky (pozri časť 4.2).

Nasledovná konvencia sa používa na frekvenciu nežiaducich účinkov lieku: veľmi časté (>1/10); časté (>1/100, <1/10); menej časté (>1/1 000, <1/100); zriedkavé (>1/10 000, <1/1 000).

##### *Poruchy krvi a lymfatického systému*

Časté: anémia

Menej časté: trombocytopenia, pancytopenia, ekchymóza, krvácanie

##### *Poruchy metabolizmu a výživy*

Časté: retencia tekutín

Menej časté: edém, strata hmotnosti

Zriedkavé: prírastok hmotnosti

##### *Poruchy nervového systému*

Veľmi časté: bolesť hlavy

Časté : závraty

Menej časté: parestézia, nespavosť, depresia, zmätenosť, znížená citlivosť, nervozita, sucho v ústach, amnézia

Zriedkavé: somnolencia, abnormálna koordinácia, dyzartria

##### *Zvláštne zmysly*

Zriedkavo: abnormálne videnie, tinitus, diplopia

##### *Poruchy srdca*

Časté: palpitácie, tachykardia

Menej časté: kongestívne zlyhanie srdca, hypertenzia, arytmia, fibrilácia predsiení, supraventrikulárna tachykardia, komorová tachykardia, synkopa

Zriedkavé: angina pectoris, infarkt myokardu, kardiomegália, perikardiálny výpotok, vazodilatácia, migréna, posturálna hypotenzia

#### *Poruchy dýchacej sústavy a hrudníka*

Menej časté: dyspnoe, krvácanie z nosa, pleurálny výpotok, pneumónia  
Zriedkavé: pľúcne infiltráty

#### *Gastrointestinálne poruchy*

Časté: nevoľnosť, hnačka, abdominálna bolesť, plynatosť, zvracanie  
Menej časté: poruchy trávenia, anorexia, pankreatitída, zápcha, gastrointestinálne krvácanie, gastrointestinálne poruchy  
Zriedkavé: kolitída, gastritída, krvácanie z d'asienu

#### *Koža a podkožné tkanivo*

Bežne: vyrážka  
Nezvyčajne: alopecia, sfarbenie pokožky, pruritus  
Zriedkavo: suchá koža

#### *Poruchy kostrového svalstva, spojivových tkanív a kostí*

Nezvyčajne: myalgia, artralgia, bolesť chrbta

#### *Urogenitálne poruchy*

Nezvyčajne: impotencia  
Zriedkavo: noktúria, zlyhanie obličiek

#### *Vyšetrenia*

Zriedkavo: zvýšenie krvného kreatinínu

#### *Celkové poruchy a reakcie v mieste podania*

Bežne: únava  
Nezvyčajne: bolesť hrudníka, slabosť, triaška, nevoľnosť, horúčka  
Zriedkavo: asténia, bolesť, chrípkové príznaky

## **4.9 Predávkovanie**

Neboli hlásené žiadne prípady predávkovania. Špecifická protilátka pre anagrelid nebola určená. V prípade predávkovania je potrebný prísny lekársky dohľad, ktorý zahŕňa monitorovanie počtu krvných doštičiek pre možnú trombocytopeniu. Dávkovanie by sa malo znížiť, alebo ak je potrebné aj prerušiť, až kým sa počet trombocytov nevráti do normálnych hodnôt. Ukázalo sa, že Xagrid pri dávkach vyšších ako sa odporúča, spôsobuje zníženie krvného tlaku s príležitostnými prípadmi hypotenzie. Jediná 5 mg dávka anagrelidu môže viesť k poklesu krvného tlaku, ktorý vo väčšine prípadov sprevádzajú závraty.

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina:  
Navrhovaný ATC kód: L 01 X (iné antineoplastiká)

Špecifický mechanizmus účinku, ktorým anagrelid znižuje počet krvných doštičiek, ešte nie je zatiaľ úplne známy, hoci sa na základe štúdií *in vitro* a *in vivo* potvrdil fakt, že anagrelid je trombocytoselektívny.

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

Anagrelid je inhibítorom cyklickej AMP-fosfodiesterázy III.

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

## 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Po perorálnom podaní anagrelidu u človeka sa minimálne 70% vstrebáva z gastrointestinálneho traktu. U jedincov držiacich pôst sa vyskytnú vrcholové hladiny plazmy o 1 hodinu po dávke 0,5 mg, počas rozpadu plazmy je krátky, približne 1,3 hodiny. Proporcionalita dávky sa našla v rozmedzí dávok 0,5 mg až 2 mg.

Anagrelid je primárne metabolizovaný CYP1A2; menej ako 1% sa vyskytuje v moči ako anagrelid. Boli určené dva hlavné močové metabolity, 2-amino-5, 6-dichloro-3, 4-dihydrochinazolín a N-(5,6-dichloro-3,4-dihydrochinazolín-2-yl)-2-oxoacetamid. V priemere sa v moči nachádza približne 18-35% 2-amino-5, 6-dichloro-3, 4-dihydrochinazolínu z podanej dávky.

V prípade podania 0,5 mg anagrelidu bezprostredne po jedle bola jeho biologická dostupnosť (založená na hodnotách AUC) mierne znížená v priemere o 14% v porovnaní s liekom podaným tým istým pacientom počas pôstu. Vrcholové hladiny plazmy sa znížili o 45% a objavili sa približne po 3 hodinách po podaní dávky. Exkrécia hlavných močových metabolitov sa mierne znížila. Žiadna z týchto zmien vyvolaných jedlom sa nepovažuje za klinicky významnú.

Ako sa predpokladá z polčasu rozpadu, neobjavili sa žiadne príznaky akumulácie anagrelidu v plazme. Navyše tieto výsledky nevykazujú známky samoindukcie klírensu anagrelidu.

## 5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

### *Toxicita po opakovanom podaní*

Na základe opakovaného podania anagrelidu, pri dávke 1 mg/kg/deň alebo vyššej, nastalo u psov subendokardiálne krvácanie a fokálna nekróza myokardu. Pri dávkach do 360 a 12 mg/kg/deň sa u potkanov ani opíc neobjavila žiadna srdcová toxicita.

### *Reprodukčná toxikológia*

Materské toxické dávky anagrelidu (60 mg/kg/deň a viac) u potkanov a králikov boli spojené so zvýšenou resorpciou embrya a úmrtnosťou plodu.

### *Mutagénny a karcinogénny potenciál*

Štúdie genotoxického potenciálu anagrelidu nezistili žiadne mutagénne alebo klastogénne účinky. Dlhodobé štúdie o karcinogenite anagrelidu neboli vykonané.

## 6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

### 6.1 Zoznam pomocných látok

#### Obsah kapsuly

Povidón (E1201)

Bezvodá laktóza

Monohydrát laktózy

Mikrokryštalická celulóza (E460)

Krospovidón

Magnéziumstearát

**Obal kapsuly**

Želatína

Oxid titaničitý (E171)

**Atrament na potlač**

Šelak

Silný roztok amoniaku

Hydroxid draselný (E525)

Čierny oxid železitý (E172)

**6.2 Inkompatibility**

Neaplikovateľné.

**6.3 Čas použiteľnosti**

3 roky

**6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie**

Žiadne zvláštne upozornenia na uchovávanie.

**6.5 Druh obalu a obsah balenia**

Polyetylénové fľaše s vysokou hustotou (HDPE) s obsahom vysúšadla s detským bezpečnostným uzáverom obsahujúce 100 kapsúl.

**6.6 Pokyny na použitie a zaobchádzanie s liekom <a likvidáciu>**

Žiadne zvláštne požiadavky.

**7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

Shire Pharmaceutical Contracts Ltd  
Hampshire International Business Park  
Chineham  
Basingstoke  
Hampshire RG24 8EP  
Veľká Británia

**8. REGISTRAČNÉ <ČÍSLO> <ČÍSLA>****9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/ PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE****10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**



## **PRÍLOHA II**

- A. DRŽITEĽ POVOLENIA NA VÝROBU ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY REGISTRÁCIE**
- C. OSOBITNÉ POVINNOSTI, KTORÉ MUSÍ SPLNIŤ DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

## A. DRŽITEĽ POVOLENIA NA VÝROBU ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

### Meno a adresa výrobcu zodpovedného za uvoľnenie šarže

Wasdell Packaging Limited, Upper Mills Estate, Bristol Road, Stonehouse, Gloucestershire, GL10 2BJ, Veľká Británia

## B. PODMIENKY REGISTRÁCIE

- **PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA DODÁVKY A POUŽITIA, KTORÉ SA VZŤAHUJÚ NA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

Liek na lekársky predpis s obmedzením predpisovania (pozri prílohu I: Súhrn charakteristických vlastností lieku, 4.2).

- **ĎALŠIE PODMIENKY**

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

## C. OSOBITNÉ POVINNOSTI, KTORÉ MUSÍ SPLNIŤ DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná v určenom časovom rámci nasledujúci program štúdií, ktorých výsledky budú tvoriť základ každoročného prehodnotenia pomeru prínosu a rizika.

### Klinické aspekty:

1. Shire vykoná postregistračnú bezpečnostnú štúdiu (Post Authorisation Safety Study – PASS). Štúdia **SPD422-401**: Neintervenná postregistračná bezpečnostná štúdia, ktorá nepretržite sleduje výsledky bezpečnosti a gravidity u skupín jedincov ohrozených esenciálnou trombocytémiou (ET), ktoré boli vystavené pôsobeniu prípravku Xagrid, v porovnaní s inými bežnými cytoredukčnými spôsobmi liečby.

#### *Ciele:*

##### *Primárne:*

Nepretržite sledovať výsledky bezpečnosti a tehotenstva u skupiny jedincov ohrozených esenciálnou trombocytémiou, ktoré boli vystavené pôsobeniu prípravku Xagrid, v porovnaní s inými bežnými cytoredukčnými spôsobmi liečby.

##### *Sekundárne:*

*Účinnosť (zníženie počtu krvných doštičiek, výskyt trombohemoragických príhod).*

*Využitie lieku (typ lieku, dávkovanie, trvanie účinku).*

V 6-mesačných intervaloch po dobu 5 rokov od schválenia lieku sa budú vydávať aktualizácie a správy o priebehu terapie u pacientov liečených prípravkom Xagrid. Po 5-ročnej revízii môže štúdia pokračovať ďalších 5 rokov s cieľom získať konkrétne informácie o výsledkoch gravidity a ďalšom sledovaní žien vo fertilnom veku, a o hematologických transformáciách.

Protokol bol predložený CHMP. Cieľovým termínom začatia je január 2005.

2. Shire vykoná randomizovanú komparatívnu štúdiu u pacientov s ET. Štúdia **SPD422-403**: Randomizovaná štúdia fázy IIIb pre porovnanie účinnosti, tolerancie a bezpečnosti anagrelidchloridu oproti hydroxymočovine u vysoko rizikových pacientov s esenciálnou

trombocytémiou.

*Ciele:*

*Primárne:*

Porovnať bezpečnosť anagrelidu a hydroxymočoviny pri krátkodobom a dlhodobom používaní po dobu až troch rokov so zvláštnym zreteľom na kardiovaskulárnu bezpečnosť (vyhodnotenú echokardiografiou).

*Sekundárne:*

Porovnať účinnosť anagrelidu a hydroxymočoviny z hľadiska počtu krvných doštičiek po 6 mesiacoch liečby.

Porovnať účinnosť anagrelidu a hydroxymočoviny z hľadiska počtu krvných doštičiek po 3 mesiacoch liečby.

Porovnať účinnosť anagrelidu a hydroxymočoviny z hľadiska počtu pacientov s celkovou odpoveďou na liek.

Porovnať cytoredukčný dopad anagrelidu a hydroxymočoviny na línie bielych a červených krviniek.

Skúmať toleranciu anagrelidu a hydroxymočoviny pri krátkodobom a dlhodobom používaní po dobu až troch rokov.

Skúmať účinky anagrelidu a hydroxymočoviny na výskyt trombotických a hemoragických príhod spájajúcich sa s chorobou.

Porovnať priemernú dobu odpovede na liečbu anagrelidom alebo hydroxymočovinou.

Štúdia bude obsahovať centralizovanú a zaslepenú revíziu echokardiografov ako súčasť zhodnotenia účinku oboch druhov liečby na LVEF.

Každých 6 mesiacov predbežné bezpečnostné správy. Aktualizácie pokroku a náboru sa budú vydávať spolu so štandardnými PSUR. Záverečná správa o štúdiu bude poskytnutá 4 mesiace po uzavretí databázy.

Štúdia sa začne do 6 mesiacov po prijatí kladného stanoviska z CHMP (cieľovým termínom je január 2005).

3. Po schválení predložia rapportéri a CHMP koncept protokolu ku kontrole a pripomienkam. **SPD422-203:** Otvorená, multicentrická, farmakokinetická, farmakodynamická a bezpečnostná štúdia fázy II anagrelidchloridu u mladších (18-50 rokov) a starších ( $\geq 65$  rokov) pacientov s esenciálnou trombocytémiou. Záverečná verzia protokolu a harmonogramy pre začatie tejto štúdie budú poskytnuté v priebehu septembra 2004.

*Ciele:*

*Primárne:*

Porovnať farmakokinetický profil anagrelidu a jeho aktívneho metabolitu v ustálenom stave u mladších pacientov (18-50 rokov) oproti starším ( $\geq 65$  rokov) pacientom s esenciálnou trombocytémiou (ET).

*Sekundárne:*

Vyhodnotiť koreláciu, ak existuje, medzi dennou dávkou anagrelidu, výslednými koncentraciami anagrelidu v plazme a zmenami počtu krvných doštičiek od základnej hodnoty u mladších (18-50 rokov) a starších ( $\geq 65$  rokov) pacientov s ET.

Vyhodnotiť koreláciu, ak existuje, medzi koncentráciou anagrelidu a jeho aktívneho metabolitu v plazme a frekvenciou tepu a krvným tlakom u mladších (18-50 rokov) a starších ( $\geq 65$  rokov) pacientov s ET.

Zhodnotiť bezpečnosť a toleranciu anagrelidu u mladších (18-50 rokov) a starších ( $\geq 65$  rokov) pacientov s ET.

Do štúdie sa zaradí 24 pacientov (po 12 z každej vekovej skupiny).

Shire poskytne farmakokinetické údaje zo skupiny starších pacientov. Aktualizácie pokroku a nábory sa budú vydávať spolu so štandardnými PSUR. Záverečná správa o štúdiu bude vydaná 4 mesiace po uzavretí databázy.

Očakáva sa, že štúdia sa začne do 6 mesiacov od prijatia konečných pokynov z komisie.

4. Shire poskytne údaje zo štúdie SPD422-107: Jednostranne otvorená, randomizovaná, cez 3 obdobia skrížená štúdia fázy 1 u zdravých mužských dobrovoľníkov pre zhodnotenie farmakodynamických a farmakokinetických účinkov anagrelidchloridu a aspirínu, ak sú podávané v kombinácii.

Záverečná správa o štúdiu bude vydaná po schválení. Cieľovým termínom je 29. november 2004.

5. Shire poskytne údaje zo štúdie SPD422-103: Otvorená, jednodávková štúdia fázy 1 pre porovnanie farmakokinetiky a tolerancie anagrelidu u zdravých jedincov a jedincov s ťažkým poškodením obličiek.

Záverečná správa o štúdiu bude vydaná po schválení. Cieľovým termínom je 29. november 2004.

6. Shire poskytne údaje zo štúdie SPD422-104: Otvorená, jednodávková štúdia fázy 1 pre porovnanie farmakokinetiky a tolerancie u zdravých jedincov a jedincov s miernym poškodením funkcie pečene.

Záverečná správa o štúdiu bude vydaná po schválení. Cieľovým termínom je 29. november 2004.

7. Shire poskytne informácie zo štúdie SPD422-306 – Retrospektívny súbor údajov o anagrelide. Správa obsahuje údaje od menovaných pacientov o používaní prípravku Xagrid, ktoré prebieha v rámci EÚ a na ďalších územiach.

*Ciele:*

*Primárne:* Skúmať bezpečnosť a toleranciu terapie anagrelidom pri liečbe ET.

*Sekundárne:* Potvrdiť dosiahnutie a zachovanie kontroly krvných doštičiek (účinnosti) u pacientov, ktorí dostávajú anagrelid.

K dispozícii sú údaje od 70 pacientov a maximálna doba liečby bola 10 rokov.

Záverečná správa o štúdiu bude vydaná po schválení. Cieľovým termínom je 29. november 2004. Informácie získané z určených stredísk boli začlenené do retrospektívnej správy o klinickej štúdiu, ktorá bola dokončená 12. decembra 2003.

8. Shire poskytne každoročnú aktualizáciu všetkých zverejnených údajov týkajúcich sa účinnosti a bezpečnosti anagrelidu u pacientov s ET, spolu s každoročnými PSUR (1 – 4 roky po schválení a ako súčasť žiadosti o predĺženie).

**PRÍLOHA III**  
**OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽOV**

## **A. OZNAČENIE OBALU**

**ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE ALEBO AK LIEK NEMÁ VONKAJŠÍ OBAL, NA VNÚTORNOM OBALE**

**(VONKAJŠÍ OBAL A ŠTÍTOK)**

**1. NÁZOV LIEKU**

Xagrid 0,5 mg tvrdé kapsuly  
Anagrelid (vo forme hydrochloridu)

**2. LIEČIVO**

Jedna kapsula obsahuje 0,5 mg anagrelidu (vo forme hydrochloridu)

**3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK**

**4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH**

100 obalených kapsúl

**5. SPÔSOB A CESTA PODANIA**

Perorálne použitie

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

Uchovávajte mimo dosahu a dohľadu detí.

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

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľov.

**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP {MM/RRRR }

**9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**

Žiadne zvláštne upozornenia na uchovávanie.

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

**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

Shire Pharmaceutical Contracts Ltd  
Basingstoke, RG24 8EP, Veľká Británia

**12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)**

EU/0/00/000/000

**13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Č. šarže: LOT

**14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**

Liek len na lekársky predpis.

**15. POKYNY NA POUŽITIE**



## **B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽOV**

## PÍ SOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽOV

### **Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu skôr, ako začnete užívať tento liek.**

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.
- Tento liek bol predpísaný iba vám a nemali by ste ho dávať nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké príznaky ako vy.

### **V tejto písomnej informácii pre používateľov:**

1. Čo je Xagrid a na čo sa používa
2. Skôr ako užíjete Xagrid
3. Ako užívať Xagrid
4. Možné vedľajšie účinky
5. Uchovávanie Xagridu
6. Ďalšie informácie

### **Xagrid 0,5 mg tvrdé kapsuly anagrelid (vo forme hydrochloridu)**

Liečivo je anagrelid. Každá kapsula obsahuje 0,5 mg anagrelidu (vo forme hydrochloridu).

Ďalšie zložky sú:

Povidón (E1201), krosopovidón, bezvodá laktóza, monohydrát laktózy, mikrokryštalická celulóza (E460), magnéziumstearát.

Obal kapsuly: želatína a oxid titaničitý (E171)

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

Držiteľ rozhodnutia o registrácii: Shire Pharmaceutical Contracts Limited, Hampshire International Business Park, Chineham, Basingstoke, Hampshire RG24 8EP, Veľká Británia.

Výrobca: Wasdell Packaging Limited, Upper Mills Estate, Bristol Road, Stonehouse, Gloucestershire, GL10 2BJ, Veľká Británia.

## **1. ČO JE XAGRID A NA ČO SA POUŽÍVA**

Xagrid sa dodáva v podobe matných bielych tvrdých kapsúl. Označené sú znakom „S 063“.

Kapsuly sa dodávajú vo fľaštičkách obsahujúcich 100 tvrdých kapsúl.

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

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

## **2. SKÔR AKO UŽIJETE XAGRID**

### **Neužívajte Xagrid:**

- keď sa u vás prejavila alergická reakcia na anagrelid alebo na niektorú z ďalších zložiek Xagridu. V horeuvedenej časti si preverte zložky lieku. Alergická reakcia sa môže prejaviť ako vyrážka, svrbenie, opuch tváre alebo pier, alebo dýchavičnosť.

- keď trpíte závažnými pečeňovými problémami alebo závažnými obličkovými problémami

#### **Buďte zvlášť opatrný pri užívaní Xagridu:**

Predtým ako začnete brať tento liek informujte svojho lekára:

- keď v súčasnosti máte alebo si myslíte, že by ste mohli mať problémy so srdcom
- keď máte nejaké problémy s pečeňou alebo obličkami
- keď ste tehotná alebo dojčíte

#### **Deti a dorast:**

Neodporúča sa užívanie Xagridu deťmi.

#### **Gravidita:**

Informujte svojho lekára, ak ste tehotná alebo plánujete otehotnieť. Tehotné ženy by nemali užívať Xagrid.

Ženy, ktoré môžu otehotnieť, musia pri užívaní Xagridu používať účinnú antikoncepciu. Ak potrebujete podrobnejšie informácie o vhodnej antikoncepcii, poraďte sa s lekárom.

#### **Dojčenie:**

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

#### **Vedenie vozidla a obsluha strojov:**

Niektorí pacienti liečení Xagridom hlásili závraty. Ak máte závraty, nevedzte ani neobsluhujte žiadne nástroje alebo stroje.

#### **Užívanie iných liekov:**

Ak užívate alebo ste v poslednom čase užívali ešte iné lieky, aj tie, ktoré nie sú viazané na lekársky predpis, vždy o tom informujte svojho lekára alebo lekárnika.

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

- Fluvoxamín na liečbu depresie
- Omeprazol používaný na liečbu gastrointestinálnych problémov ako sú reflux pažeráka a dvanástnika a žalúdočné vredey
- Teofilín používaný pri liečbe ťažkej astmy a problémov s dýchaním
- Lieky používané na liečbu srdcových porúch, napríklad milrinon, enoximon, amrinon, olprinon a cilostazol
- Kyselina acetylsalicylová (aspirín) používaná pri liečbe slabej až miernej bolesti, napríklad bolesti hlavy
- Iné lieky používané na liečbu stavov ovplyvňujúcich krvné doštičky v krvi.

Xagrid alebo tieto lieky nemusia pri vzájomnom užívaní správne účinkovať.

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

### **3. AKO UŽÍVAŤ XAGRID**

Vždy užívajte kapsuly presne podľa pokynov svojho lekára, inak nebudete mať plný osov z vašich liekov. Ak si nie ste niečím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika.

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

Zvyčajná počiatočná dávka Xagridu je 1 mg (2 kapsuly) na deň, jedna kapsula dvakrát denne, po dobu minimálne jeden týždeň.

Po tomto čase vám lekár môže zvýšiť alebo znížiť počet kapsúl, aby zistil dávku, ktorá je pre vás najvhodnejšia a ktorá váš stav lieči najefektívnejšie.

Kapsuly by ste mali prehltnúť celé a zapiť pohárom vody. Mali by sa užiť s jedlom alebo po jedle prípadne na prázdny žalúdok. Najlepšie je užiť kapsuly v tom istom čase každý deň.

**Neužívajte** Xagrid s grapefruitovou šťavou alebo kúskami grapefruitu, čo môže liek ovplyvniť.

**Neprekročte** dávkovanie odporučené vašim lekárom.

Váš lekár vás požiada o pravidelné krvné testy, aby skontroloval, že váš liek pôsobí účinne.

**Ak ste užili viac Xagridu ako ste mali:**

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

**Ak ste zabudli užiť Xagrid:**

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

#### 4. MOŽNÉ VEDĽAJŠIE ÚČINKY

Tak ako všetky lieky, Xagrid môže mať vedľajšie účinky. Ak máte obavy, poraďte sa s vašim lekárom.

*Niektorí pacienti zaznamenali počas užívania Xagridu nasledovné časté vedľajšie účinky:* bolesti hlavy, závraty, únava, palpitácie (pocit silného búšenia srdca, ktoré môže byť rýchle alebo nepravidelné), nevoľnosť, hnačky, bolesti žalúdka, tráviace ťažkosti a plynatosť, zvracanie, anémia (mierne zníženie počtu červených krviniek a nedostatok železa), zadržiavanie tekutín alebo vyrážka.

*Niektorí pacienti zaznamenali závažné vedľajšie účinky. Tieto sa neobjavili často, ale ak spozorujete akékoľvek z nasledovných účinkov, okamžite skontaktujte lekára:* ťažká bolesť hrudníka, búšenie srdca spojené so závratmi alebo pocitom mdloby, mdloby, silné bolesti brucha alebo tráviaceho traktu, zvracanie krvi alebo prechodne krvavá či čierna stolica, ťažkosti s dýchaním alebo dýchavičnosť.

*Iné menej časté vedľajšie účinky zahŕňajú:* pocit slabosti alebo nezdravia, triašky alebo horúčky, pálenie záhy, anorexia, zápcha, podliatiny, lokalizované tekuté opuchy (edémy), strata hmotnosti, svalová bolesť, bolestivé kĺby, bolesti chrbta, znížená citlivosť alebo trpnutie v prstoch na nohách alebo rukách, nespavosť, depresia, zmätenosť, nervozita, sucho v ústach, strata pamäti, dušnosť, krvácanie z nosa, infekcia pľúc, vypadávanie vlasov, zmena farby pleti, impotencia. Ak vám niektorý z týchto vedľajších účinkov spôsobuje problém, poraďte sa s vašim lekárom.

*Málo pacientov zaznamenalo nasledovné zriedkavé vedľajšie účinky:* krvácaivé d'asné, prírastok na hmotnosti, strata koordinácie, problémy s rozprávaním, suchá koža, poruchy zraku alebo dvojité videnie, pískanie v ušiach, umocnené nutkanie na močenie v noci.

Ak spozorujete vedľajšie účinky, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii pre používateľov, informujte o nich svojho lekára alebo lekárnik.

#### 5. UCHOVÁVANIE XAGRIDU

Uchovávajte mimo dosahu a dohľadu detí.

Xagrid si nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie v rámci Európskych krajín.

Ak vám váš lekár preruší liečbu, nenechávajte si žiadne zvyšné kapsuly, ak vám to nepovie lekár. Vráťte všetky nepoužité kapsuly vášmu lekárnikovi, ktorý sa postará o ich bezpečné odstránenie.

Nepoužívajte po dátume expirácie uvedenom na fľaši.

## 6. ĎALŠIE INFORMÁCIE

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

**België/Belgique/Belgien**  
Shire Pharmaceuticals Ltd  
Tel: +44 1256 894000

**Luxembourg/Luxemburg**  
Shire Pharmaceuticals Ltd  
Tel: +44 1256 894000

**Česká republika**  
Shire Pharmaceuticals Ltd  
Tel: +44 1256 894000

**Magyarország**  
Shire Pharmaceuticals Ltd  
Tel: +44 1256 894000

**Danmark**  
Swedish Orphan A/S  
Tel: +45 32 96 68 69

**Malta**  
Shire Pharmaceuticals Ltd  
Tel: +44 1256 894000

**Deutschland**  
Shire Deutschland GmbH & Co KG  
Tel: +49 221 88047 30

**Nederland**  
Shire Pharmaceuticals Ltd  
Tel: +44 1256 894000

**Eesti**  
Shire Pharmaceuticals Ltd  
Tel: +44 1256 894000

**Norge**  
Swedish Orphan AS  
Tlf: 47 66 82 34 00

**Ελλάδα**  
Genesis Pharma SA  
Τηλ: +30 10 68 56 860

**Österreich**  
Shire Deutschland GmbH & Co KG  
Tel: +49 221 88047 30

**España**  
Shire Pharma Ibérica  
Tel: +34 915 500 691

**Polska**  
Shire Pharmaceuticals Ltd  
Tel: +44 1256 894000

**France**  
Shire France S.A.  
Tél: +33 1 46 10 90 00

**Portugal**  
Shire Pharma Ibérica  
Tel: +34 915 500 691

**Ireland**  
Shire Pharmaceuticals Ltd  
Tel: +44 1256 894000

**Slovenija**  
Shire Pharmaceuticals Ltd  
Tel: +44 1256 894000

**Ísland**  
Swedish Orphan A/S  
Tel: + 354 540 8080

**Slovenská republika**  
Shire Pharmaceuticals Ltd  
Tel: +44 1256 894000

**Italia**  
Shire Italia S.p.A  
Tel: +39 055 302 5050

**Suomi/Finland**  
Oy Swedish Orphan Ab  
Puh/Tel: +358 9 8520 2150

**Κύπρος**

Genesis Pharma SA  
Τηλ: +30 10 68 56 860

**Sverige**

Swedish Orphan AB  
Tel: +46 8 412 9800

**Latvija**

Shire Pharmaceuticals Ltd  
Tel: +44 1256 894000

**United Kingdom**

Shire Pharmaceuticals Ltd  
Tel: +44 1256 894000

**Lietuva**

Shire Pharmaceuticals Ltd  
Tel: +44 1256 894000

**Τάτο písomná informácia pre používateľov bola schválená {dátum}**