

**DODATEK I**  
**POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA**

## 1. IME ZDRAVILA

Xagrid 0,5 mg trda kapsula

## 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Vsaka kapsula vsebuje 0,5 mg anagrelida (v obliki 0,61 mg anagrelidijevega klorida)  
Za pomožne snovi glejte 6.1.

## 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Kapsula, trda  
Bela neprozorna trda kapsula z natisnjeno oznako S 063

## 4. KLINIČNI PODATKI

### 4.1 Terapevtske indikacije

Xagrid je namenjen zmanjšanju povečanega števila krvnih ploščic pri pacientih, ki so izpostavljeni tveganju za pojav esencialne trombocitemije in ki se ne odzivajo na trenutno zdravljenje, ali pri pacientih, katerih povišano število krvnih ploščic se s trenutnim načinom zdravljenja ni zmanjšalo na sprejemljivo raven.

*Pacient, ki je izpostavljen tveganju*

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

starost nad 60 let ali

število krvnih ploščic, ki je višje od  $1000 \times 10^9/l$ , ali

že doživeti trombohemoragični primeri.

### 4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje s Xagrid kapsulami mora vpeljati klinični zdravnik, ki ima izkušnje z zdravljenjem esencialne trombocitemije (ET).

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

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

Učinke zdravljenja z anagrelidom je treba redno spremljati (glejte poglavje 4.4). Če je začetni odmerek večji od 1 mg dnevno, je treba štetje krvnih ploščic v prvem tednu zdravljenja opravljati vsaka dva dni, potem pa vsaj enkrat tedensko, dokler ne dosežete primerne vzdrževalnega odmerka. Običajno opazimo padec števila krvnih ploščic v 14 do 21 dneh od začetka zdravljenja in pri večini pacientov bo ustrezen terapevtski odgovor opazen in vzdrževan pri odmerku od 1 do 3 mg dnevno (za dodatne informacije o kliničnih učinkih glejte poglavje 5.1).

*Starejši*

Pri tej skupini pacientov ni bilo opravljenih posebnih farmakokinetičnih raziskav. Vendar pa je bilo med kliničnim razvojem 50 % pacientov, zdravljenih z anagrelidom, starejših od 60 let in za te paciente ni bilo treba posebej spreminjati odmerka zaradi njihove starosti. A kot je bilo pričakovano,

so pacienti v tej starostni skupini dvakrat pogosteje doživljali hude težave (v glavnem s srcem). Odmerek titriramo pri vsakem pacientu posamezno.

#### *Otroci in mladostniki*

Esencialna trombocitemija se redko pojavi pri otrocih. Zato niso opravili nobenih formalnih kliničnih raziskav, da bi ugotovili varnost in učinkovitost pri tej skupini pacientov. Med kliničnim razvojem so z anagrelidom zdravili omejeno število (12) otrok (v starosti 5 – 17 let) z esencialno trombocitemijo. Pri tej skupini pacientov je treba anagrelid do pridobitve nadaljnjih podatkov uporabljati previdno.

#### *Oslabljene ledvice*

Trenutno ni posebnih farmakokinetičnih podatkov za to skupino pacientov in pred začetkom zdravljenja je treba ugotoviti morebitno tveganje in koristi ob zdravljenju z anagrelidom pri pacientih s poslabšanim delovanjem ledvic. Količino odmerka titriramo pri vsakem pacientu posamezno. Paciente z rahlo do huje oslABLjenimi ledvicami so zdravili z enakimi odmerki anagrelida kot paciente z zdravimi ledvicami (glejte poglavji 4.3 in 4.4).

#### *Oslabljena jetra*

Trenutno ni posebnih farmakokinetičnih podatkov za to skupino pacientov. Vendar predstavlja jetrna presnova glavno pot, po kateri se razgrajuje zdravilo in delovanje jeter tako morda vpliva na ta potek. Zato je priporočljivo, da pacientov z zelo oslABLjenimi jetri ne zdravimo z anagrelidom. Pred začetkom zdravljenja je treba ugotoviti morebitna tveganja in koristi ob zdravljenju z anagrelidom pri pacientih z blagim do hudim poslabšanim delovanjem jeter (glejte poglavji 4.3 in 4.4).

### **4.3 Kontraindikacije**

Preobčutljivost na anagrelid ali katerokoli pomožno snov v zdravilu.  
Pacienti z močno oslABLjenim delovanjem jeter (Child-Pugh klasifikacija C).  
Pacienti z močno oslABLjenimi ledvicami (očistek kreatinina <30 ml v minuti).

### **4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi**

*Oslabljena jetra:* (glejte poglavji 4.2 in 4.3) Pred začetkom zdravljenja je treba ugotoviti morebitno tveganje in koristi ob zdravljenju z anagrelidom pri pacientih z blagim ali zmernim poslabšanjem delovanja jeter. Ni priporočljivo pri pacientih s povišanimi transaminazami (>5-krat večje od zgornje meje normalnih).

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

*Splošno:* terapija zahteva natančen klinični nadzor pacienta, kar vključuje tudi popolno analizo krvi (ugotavljanje količine hemoglobina, števila belih krvničk in krvnih ploščic) in oceno delovanja jeter (ALT in AST) ter delovanja ledvic (serumski kreatinin in sečnina).

*Krvne ploščice:* Število krvnih ploščic bo v štirih dneh po prenehanju zdravljenja s kapsulami Xagrid naraslo, po 10 do 14 dneh pa se bo vrnilo na raven pred zdravljenjem.

*Kardiovaskularno:* Zabeležili so primere kardiomegalije in kongestivne srčne odpovedi (glejte poglavje 4.8). Pri pacientih kakršne koli starosti z znano ali domnevno boleznijo srca bi morali anagrelid uporabljati previdno in le v primeru, če so potencialne koristi zdravljenja večje od potencialnih tveganj. Anagrelid je zaviralec ciklične AMP fosfodiesteraze III in zaradi pozitivnih inotropnih učinkov pred zdravljenjem priporočamo pregled srca in ožilja (vključno z nadaljnjimi preiskavami kot npr. ehokardiografija, elektrokardiogram). Pri pacientih je treba med zdravljenjem spremljati znake kardiovaskularnih učinkov, zaradi katerih bi utegnili biti potrebna nadaljnja kardiovaskularna preiskava in pregled.

*Pediatrični pacienti:* (glejte poglavje 4.2) o uporabi anagrelida pri otroški populaciji je na voljo le malo podatkov, zato ga je pri tej skupini pacientov treba uporabljati previdno.

*Klinično pomembne interakcije:* anagrelid je zaviralec ciklične AMP fosfodiesteraze III (PDE III). Hkratna uporaba anagrelida z drugimi zaviralci fosfodiesteraze (PDE III), kot so milrinon, amrinon, enoksimon, olprinon in cilostazol, ni priporočljiva. Pred začetkom zdravljenja je treba ugotoviti morebitna tveganja in koristi ob hkratni uporabi anagrelida z acetilsalicilno kislino pri pacientih s številom krvnih ploščic večjim kot  $1500 \times 10^9/l$  in/ali že doživetimi hemoragičnimi primeri.

#### **4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij**

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

*Medsebojna delovanja z zdravili: učinki drugih snovi na anagrelid*

- Anagrelid se v glavnem metabolizira s CYP1A2. Znano je, da CYP1A2 zavirajo številna zdravila, med drugim tudi fluvoksamin in omeprazol, in ta zdravila utegnejo teoretično neugodno vplivati na očistek anagrelida.
- *In vivo* raziskave medsebojnega delovanja pri ljudeh so pokazale, da digoksin in varfarin ne vplivata na farmakokinetične lastnosti anagrelida.

*Medsebojna delovanja z zdravili: učinki anagrelida na druge snovi*

- Anagrelid kaže nekatere omejene zaviralne lastnosti napram CYP1A2, kar utegne predstavljati teoretično možnost za medsebojno delovanje z drugimi zdravili, ki so uporabljeni istočasno in ki si delijo ta mehanizem očistka, npr. teofilin.
- Anagrelid je zaviralec ciklične AMP fosfodiesteraze III (PDE III). Anagrelid utegne poslabšati učinke zdravil s podobnimi lastnostmi, kot so inotropna zdravila milrinon, enoksimon, amrinon, olprinon in cilostazol.
- *In vitro* študija človeške krvi je pokazala, da se antiagregacijski učinki acetilsalicilne kisline ob prisotnosti anagrelida seštevajo, vendar se ne povečujejo sinergistično.
- *In vivo* študije medsebojnega delovanja pri ljudeh so pokazale, da anagrelid ne vpliva na farmakokinetične lastnosti digoksina in varfarina.
- Pri priporočenih odmerkih pri zdravljenju esencialne trombocitemije utegne anagrelid teoretično okrepiti učinke drugih zdravil, ki zavirajo ali spreminjajo funkcijo krvnih ploščic, npr. učinke acetilsalicilne kisline. Vendar med kliničnim razvojem pri acetilsalicilni kislini niso opazili takih učinkov.
- Anagrelid utegne pri nekaterih pacientih povzročiti črevesne motnje in poslabšati absorpcijo hormonskih peroralnih kontracepcijskih sredstev.
- Predklinična *in vivo* farmakokinetična študija medsebojnega delovanja pri psih, ki je preiskovala morebiten učinek anagrelida in hidrokisečnine, ko so zdravili odmerjali skupaj, ni pokazala neugodnih učinkov na kinetiko ne enega ne drugega zdravila.

*Medsebojno delovanje s hrano:*

- Hrana upočasni vsrkavanje anagrelida, a ne spremeni bistveno sistemske izpostavljenosti.
- Učinki hrane na biološko uporabnost niso klinično relevantni za uporabo anagrelida.
- Dokazali so, da sok grenivke zavira CYP1A2 in bi na ta način utegnil zmanjšati očistek anagrelida.

#### **4.6 Nosečnost in dojenje**

*Nosečnost:*

Ni dovoljšnjih podatkov o uporabi anagrelida pri nosečnicah.

Raziskave na živalih so pokazale reproduktivno toksičnost (glejte poglavje 5.3). Morebitno tveganje za ljudi ni znano.

Uporabe Xagrida med nosečnostjo ne priporočamo. V primeru uporabe Xagrida med nosečnostjo ali če pacientka v času uporabe zdravila zanosi, je nosečnico treba seznaniti z morebitnim tveganjem za zarodek.

Ženske v rodni dobi morajo med zdravljenjem z anagrelidom poskrbeti za učinkovito zaščito pred zanositvijo.

*Dojenje.* Ni znano, ali se anagrelidjev klorid izloča v mleku. Ker se številna zdravila izločajo v človeškem mleku in ker obstaja možnost, da pride do neželenih reakcij pri dojenih otrocih, bi morale matere prenehati z dojenjem, ko jemljejo Xagrid.

#### 4.7 Vplivi na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Študij o vplivu na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji niso izvedli. Pri kliničnem razvoju so pogosto poročali o omotici.

V primeru omotice ob jemanju Xagrida naj pacienti ne vozijo ali upravljajo s stroji.

#### 4.8 Neželeni učinki

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

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

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

Za navedbo pogostosti neželenih učinkov zdravila je bilo uporabljeno naslednje merilo: Zelo pogosto (>1/10); pogosto (>1/100, <1/10); občasno (>1/1000, <1/100); redko (>1/10000, <1/1000).

##### *Bolezni krvi in limfatičnega sistema*

Pogosto: anemija

Občasno: trombocitopenija, pancitopenija, ekhimoza, krvavitev.

##### *Presnovne in prehranske motnje*

Pogosto: zastajanje tekočine

Občasno: edem, izguba telesne mase

Redko: pridobivanje telesne mase

##### *Bolezni živčevja*

Zelo pogosto: glavobol

Pogosto: vrtoglavica

Občasno: parestezija, nespečnost, depresija, zmedenost, hipestezija, nervoza, suha usta, izguba spomina

Redko: dremavica, nenormalna koordinacija, disartrijska

##### *Posebni čuti*

Redko: nenormalen vid, tinitus, diplopija

##### *Srčne bolezni*

Pogosto: palpitacije, tahikardija

Občasno: kongestivna srčna odpoved, povišanje krvnega tlaka, aritmija, atrijska fibrilacija, supraventrikularna tahikardija, ventrikularna tahikardija, omedlevica

Redko: angina pectoris, miokardni infarkt, kardiomegalija, perikardni izliv, vazodilatacija, migrena, posturalna hipotenzija

##### *Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora*

Občasno: dispneja, epistaksa (krvavitev iz nosu), pleuralni izliv, pljučnica  
Redko: pljučni infiltrati

#### *Bolezni prebavil*

Pogosto: slabost, driska, bolečine v trebuhu, vetrovi, bruhanje  
Občasno: prebavne motnje, anoreksija, vnetje trebušne slinavke, zaprtje, gastrointestinalna krvavitev, gastrointestinalne motnje  
Redko: kolitis, gastritis, krvavitev dlesni

#### *Bolezni kože in podkožja*

Pogosto: izpuščaji  
Občasno: izpadanje las, razbarvanje kože, pruritus  
Redko: suha koža

#### *Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva*

Občasno: mialgija, artralgija, bolečine v križu

#### *Urogenitalne bolezni*

Občasno: impotenca  
Redko: nokturija, ledvična odpoved

#### *Preiskave*

Redko: povečan kreatinin v krvi

#### *Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije*

Pogosto: utrujenost  
Občasno: bolečina v prsih, šibkost, mrzlica, bolehnost, vročica  
Redko: splošna oslabelost, bolečina, gripi podobni sindrom

## **4.9 Preveliko odmerjanje**

Ni poročil o primerih prevelikega odmerjanja. Posebnega antidota za anagrelid ne poznamo. V primeru prevelikega odmerka je potreben strog klinični nadzor pacienta; to vključuje spremljanje števila krvnih ploščic zaradi trombocitopenije, odmerek je treba zmanjšati ali prekiniti dajanje, kot je primernejše, dokler se število krvnih ploščic ne povrne v normalno območje. Xagrid je pri višjih odmerkih od priporočenih povzročil padec krvnega tlaka z občasnimi primeri hipotenzije. Enkratno 5 mg odmerke anagrelida utegne povzročiti padec krvnega tlaka, ki ga ponavadi spremlja omotica.

## **5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodinamične lastnosti**

Farmakoterapevtska skupina:

Oznaka ATC: L 01 X (Druga zdravila z delovanjem na novotvorbe (citostatiki))

Specifični mehanizem delovanja, s katerim anagrelid zmanjša število krvnih ploščic, še ni povsem znan, čeprav je bilo iz informacij *in vitro* in *in vivo* študij potrjeno, da je anagrelid selektiven do krvnih ploščic.

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

Anagrelid je zaviralec ciklične AMP fosfodiesteraze III.

Varnost in učinkovitost anagrelida kot sredstva za zniževanja krvnih ploščic so ovrednotili v štirih odprtih, nekontroliranih študijah, z vsem sodelujočim znanim zdravilom (številke študij 700-012, 700-

014, 700-999 in 13970-301), ki so vključevale več kot 4000 pacientov z mieloproliferativno boleznijo (MPD). Pri pacientih z esencialno trombocitemijo je bil popoln odziv opredeljen kot zmanjšanje števila krvnih ploščic na  $\leq 600 \times 10^9/l$  ali  $\geq 50$  % zmanjšanje od prvotne vrednosti in ohranitev zmanjšanja vsaj štiri tedne. V študijah 700-012, 700-014, 700-999 in študiji 13970-301 so za doseg popolnega odziva potrebovali od 4 do 12 tednov. Klinične koristi v smislu trombohemoragičnih dogodkov niso bile dovolj prepričljive.

## 5.2 Farmakokinetične lastnosti

Po peroralni uporabi anagrelida pri človeku se iz prebavnega trakta vsrka vsaj 70 %. Pri osebah, ki so bile tešče, se najvišja plazemska koncentracija doseže približno 1 uro po 0,5 mg odmerku; razpolovna doba v plazmi je kratka, približno 1,3 ure. Ugotovljena sorazmernost odmerka je v razponu od 0,5 mg do 2 mg.

Anagrelid se v glavnem metabolizira s CYP1A2; v seču ga manj kot 1 % najdemo kot anagrelid. Ugotovili so dva glavna sečna presnovka, 2-amino-5, 6-dikloro-3, 4-dihidrokinazolin in N-(5,6-dikloro-3,4-dihidrokinazolin-2-il)-2-oksoacetamid. Srednja rekuperacija 2-amino-5, 6-dikloro-3, 4-dihidrokinazolina v seču je približno 18-35 % danega odmerka.

Ko je bil 0,5 mg odmerek anagrelida vzet po zaužitju hrane, se je njegova biološka uporabnost (na osnovi AUC vrednosti) malenkost znižala, za povprečno 14 % v primerjavi s primeri, ko so zdravilo vzele iste osebe, ko so bile še tešče. Najvišja plazemska koncentracija se je zmanjšala za 45 % in je bila dosežena približno 3 ure po zaužitju odmerka. Izločanje glavnega sečnega presnovka se je rahlo zmanjšalo. Nobena sprememba, ki jo je povzročila hrana, ni veljala za klinično pomembno.

Kot je pričakovano glede na razpolovno dobo, ni dokazov, da bi se anagrelid kopičil v plazmi. Poleg tega ti izsledki ne vsebujejo dokazov o samoinduciranju očistka anagrelida.

## 5.3 Predklinični podatki o varnosti

*Toksičnost po ponavljajočem odmerjanju.*

Pri psih sta se pri ponavljajočem dajanju anagrelida v odmerku 1 mg na kilogram dnevno ali celo več pojavili subendokardialna krvavitev in osrednja miokardialna nekroza. Pri podganah ali opicah ni prišlo do srčne toksičnosti pri odmerkih do 360 oziroma 12 mg na kilogram dnevno.

*Reproduktivna toksikologija.*

Toksični odmerki anagrelida (60 mg na kg dnevno in več) pri brejih podganah in zajcih so povezani s povišanim vsrkavanjem zarodka in povišano umrljivostjo le-tega.

*Mutageni in karcinogeni potencial.*

Pri raziskavah genotoksičnega potenciala anagrelida niso odkrili mutagenih ali klastogenih učinkov. Dolgoročnih študij karcinogenosti anagrelida niso opravili.

## 6. FARMACEVTSKI PODATKI

### 6.1 Seznam pomožnih snovi

#### Vsebina kapsule

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

#### Ovojnica kapsule

Želatina  
titanov dioksid (E171)

**Tiskarsko črnilo**

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

**6.2 Inkompatibilnosti**

Navedba smiselno ni potrebna.

**6.3 Rok uporabnosti**

3 leta

**6.4 Posebna navodila za shranjevanje**

Za shranjevanje ni posebnih navodil.

**6.5 Vrsta ovojnine in vsebina**

Steklenice iz polietilena visoke gostote (HDPE) s 100 kapsulami s sušilnim sredstvom in pokrovom, ki otrokom onemogoča odpiranje.

**6.6 Navodila za pripravo in ravnanje z zdravilom**

Ni posebnih zahtev.

**7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET**

Shire Pharmaceutical Contracts Ltd  
Hampshire International Business Park  
Chineham  
Basingstoke  
Hampshire RG24 8EP  
Velika Britanija

**8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET**

**9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET**

**10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**



## **DODATEK II**

- A. IMETNIK DOVOLJENJA ZA IZDELAVO ZDRAVILA,  
ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJE**
- B. POGOJI DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- C. POSEBNE ZAHTEVE, KI JIH MORA IZPOLNITI IMETNIK  
DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

**A. IMETNIK DOVOLJENJA ZA IZDELAVO ZDRAVILA, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJE**

Ime in naslov izdelovalca, odgovornega za sproščanje serije

Wasdell Packaging Limited, Upper Mills Estate, Bristol Road, Stonehouse, Gloucestershire, GL10 2BJ, Velika Britanija

**B. POGOJI DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

• **POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE, PREDPISANI IMETNIKU DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Izdaja zdravila je le na recept, določen s posebnim režimom (Glejte Dodatek I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, 4.2).

• **DRUGI POGOJI**

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

**C. POSEBNE ZAHTEVE, KI JIH MORA IZPOLNITI IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora v določenem časovnem okviru izvesti naslednji program študij, katerih rezultati služijo kot osnova za vsakoletno ponovno oceno razmerja koristi/tveganj.

Klinični vidiki:

1. Shire bo opravil naknadno postavtorizacijsko študijo o varnosti (PASS), študijo **SPD422-401**, neintervencijsko postavtorizacijsko študijo o varnosti, za kontinuiran monitoring izidov varnosti in nosečnosti v kohorti oseb, izpostavljenih nevarnosti esencialne trombocitemije (ET), zdravljenih z zdravilom Xagride, v primerjavi z drugimi konvencionalnimi citoreduktivnimi načini zdravljenja.

*Cilji:*

*Primarni*

Kontinuirani monitoring izidov varnosti in nosečnosti v kohorti oseb, izpostavljenih nevarnosti ET, zdravljenih z zdravilom Xagride, v primerjavi z drugimi konvencionalnimi citoreduktivnimi načini zdravljenja.

*Sekundarni*

*Učinkovitost (zmanjšanje števila trombocitov, incidenca trombohemoragičnih dogodkov).*

*Uporaba zdravila (vrsta zdravila, odmerek zdravila, trajanje jemanja zdravila).*

Posodobitve poročila in poročila o napredovanju pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom Xagrid, se bodo po odobritvi pripravljala 5 let in sicer v 6-mesečnih intervalih. Po 5-letni oceni se študijo lahko podaljša za dodatnih 5 let, da bi pridobili specifične informacije o: izidih nosečnosti in kontroli žensk v rodni dobi, hematoloških transformacijah.

Protokol je bil predložen CHMP (Odbor za zdravila za uporabo v humani medicini). Določen datum za začetek je januar 2005.

2. Shire bo opravil randomizirano, primerjalno študijo pri bolnikih z ET. Študija **SPD422-403**.

Faza IIIb, randomizirana študija za primerjavo učinkovitosti, prenašanja in varnosti anagrelidijevega klorida v primerjavi s hidroksisečnino pri bolnikih z esencialno trombocitemijo z visokim tveganjem.

*Cilji:*

*Primarni*

Primerjava varnosti anagrelida in hidroksisečnine pri kratkotrajnem in dolgotrajnem jemanju do treh let, s posebnim upoštevanjem kardiovaskularne varnosti (ocenjeno s pomočjo ehokardiografije).

*Sekundarni*

Primerjava učinkovitosti anagrelida in hidroksisečnine glede na število trombocitov po 6-ih mesecih zdravljenja.

Primerjava učinkovitosti anagrelida in hidroksisečnine glede na število trombocitov po 3-h mesecih zdravljenja.

Primerjava učinkovitosti anagrelida in hidroksisečnine glede na število bolnikov, pri katerih dosežemo popoln odgovor.

Primerjava citoreduktivnega vpliva anagrelida in hidroksisečnine na linije levkocitov in eritrocitov.

Študija prenašanja anagrelida in hidroksisečnine pri kratkotrajnem in dolgotrajnem jemanju do treh let.

Študija učinkov anagrelida in hidroksisečnine na incidenco bolezni, povezanih s trombotičnimi in hemoragičnimi dogodki.

Primerjava povprečnega časa, ki preteče do odgovora na zdravljenje z anagrelidom ali hidroksisečnino.

V študijo bo vključeno centralizirano in slepo ocenjevanje ehokardiografov kot del ocenjevanja učinka obeh načinov zdravljenja na LVEF.

Vmesna poročila o varnosti vsakih 6 mesecev. Posodobljena poročila o napredovanju in rekrutiranju bodo predložena hkrati s standardnimi PSUR-ji (z zadnjimi podatki dopolnjena redna poročila o varnosti). Končno poročilo o študiji bo predloženo 4 mesece po dokončanju baze podatkov.

Študija naj se začne v 6-ih mesecih po prejemu pozitivnega mnenja s strani CHMP (določen datum je januar 2005).

3. Osnutek protokola bo po odobritvi predložen v ocenjevanje in komentar poročevalcem in CHMP. **SPD422-203** Faza II, odprta, multicentrična, farmakokinetična, farmakodinamična in varnostna študija o anagrelidijevem kloridu med mladimi (18-50 let) in starejšimi ( $\geq 65$  let) bolniki z esencialno trombocitemijo.  
Končna verzija protokola in časovni načrt za začetek študije bosta predložena v septembru 2004.

*Cilji:*

*Primarni*

Primerjava stanja dinamičnega ravnovesja farmakokinetičnega profila anagrelida in njegovega aktivnega metabolita med mladimi (18-50 let) in starejšimi ( $\geq 65$  let) bolniki z esencialno trombocitemijo (ET).

*Sekundarni*

Ocenitev korelacije, če obstaja, med dnevnim odmerkom anagrelida, posledičnimi koncentracijami anagrelida v plazmi in spremembami izhodiščnega števila trombocitov med mladimi (18-50 let) in starejšimi ( $\geq 65$  let) bolniki z ET.

Ocenitev korelacije, če obstaja, med koncentracijo anagrelida v plazmi in njegovega aktivnega metabolita ter srčno frekvenco in krvnim tlakom med mladimi (18-50 let) in starejšimi ( $\geq 65$  let)

bolniki z ET.

Ocena varnosti in prenašanja anagrelida med mladimi (18-50 let) in starejšimi ( $\geq 65$  let) bolniki z ET.

V študijo bo vključenih 24 bolnikov (12 na starostno skupino).

Shire bo predložil farmakokinetične podatke iz kohorte starejših bolnikov. Posodobljena poročila o napredovanju in rekrutiranju bodo predložena hkrati s standardnimi PSUR-ji. Končno poročilo o študiji bo predloženo 4 mesece po zaključitvi baze podatkov.

Predvideva se, da bodo študijo začeli v 6-ih mesecih po prejemu dokončno oblikovanega predloga s strani odbora.

4. Shire bo predložil podatke o študiji SPD422-107: Prva faza, enocentrična, odprta, randomizirana, tri stopenjska navzkrižna študija med zdravimi moškimi prostovoljci za oceno farmakodinamičnih in farmakokinetičnih učinkov anagrelidijevega klorida in aspirina, kadar sta dana v kombinaciji.

Končno poročilo o študiji bo predloženo po odobritvi. Določen datum je 29. november 2004.

5. Shire bo predložil podatke o študiji SPD422-103: Odprta, prva faza študije z enkratnim odmerkom za primerjavo farmakokinetike in prenašanja anagrelida pri zdravih osebah in osebah z zelo oslABLJENIM delovanjem ledvic.

Končno poročilo o študiji bo predloženo po odobritvi. Določen datum je 29. november 2004.

6. Shire bo predložil podatke o študiji SPD422-104: Odprta, prva faza študije z enkratnim odmerkom za primerjavo farmakokinetike in prenašanja pri zdravih osebah in osebah z zmerno oslABLJENIM delovanjem ledvic.

Končno poročilo o študiji bo predloženo po odobritvi. Določen datum je 29. november 2004.

7. Shire bo predložil informacije o študiji številka SPD422-306 – retrospektivni zbirki podatkov o anagrelidu. Poročilo vsebuje podatke o uporabi zdravila Xagrid pri imenovanih bolnikih (named patient)/sočutna uporaba (compassionate use), ki poteka znotraj EU in drugih ozemelj.

*Cilji:*

*Primarni:* Raziskovanje varnosti in prenašanja terapije z anagrelidom za zdravljenje ET.

*Sekundarni:* Potrditev dosežene in vzdrževane kontrole trombocitov (učinkovitost) pri bolnikih, ki dobivajo anagrelid.

Na vojo so podatki o 70-ih bolnikih, najdaljše trajanje zdravljenja je bilo 10 let.

Končno poročilo o študiji bo predloženo po odobritvi. Določen datum je 29. november 2004. Informacije, ki so jih zbrali identificirani centri, so bile vključene v retrospektivno poročilo o klinični študiji, ki je bilo dokončano 12. decembra 2003.

8. Shire bo predložil letne posodobitve vseh objavljenih podatkov, ki zadevajo učinkovitost in varnost anagrelida pri bolnikih z ET, hkrati z vsakoletnim PSUR-jem (od 1. do 4. leta po odobritvi kot del obnove predloga).

**DODATEK III**  
**OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO**

## **A. OZNAČEVANJE**

**PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI ALI STIČNI OZ. PRIMARNI OVOJNINI, KADAR ZUNANJE NI**

**(ZUNANJA OVOJNINA IN NALEPKA)**

**1. IME ZDRAVILA**

Xagrid 0,5 mg trde kapsule.  
Anagrelid (v obliki klorida).

**2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN**

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

**3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**

**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

100 trdih kapsul.

**5. POSTOPEK IN POT UPORABE ZDRAVILA**

Peroralna uporaba.

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

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

**7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**

Pred uporabo natančno preberite navodilo!

**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

Uporabno do {MM/LLLL}

**9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**

Za shranjevanje ni posebnih navodil.

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

**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Shire Pharmaceutical Contracts Ltd  
Basingstoke, RG24 8EP, Velika Britanija

**12. ŠTEVILKA DOVOLJENJA ZA PROMET**

EU/0/00/000/000

**13. IZDELOVALČEVA ŠTEVILKA SERIJE IZDELAVE ZDRAVILA**

SERIJA

**14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**

Izdaja zdravila je le na recept.

**15. NAVODILA ZA UPORABO**



## **B. NAVODILO ZA UPORABO**

## NAVODILO ZA UPORABO

### **Pred začetkom jemanja zdravila natančno preberite navodilo.**

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.

### **Navodilo vsebuje:**

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

### **Xagrid 0,5 mg trde kapsule. anagrelid (v obliki klorida).**

Zdravilna učinkovina je anagrelid. Vsaka kapsula vsebuje 0,5 mg anagrelida (v obliki klorida).

Druge sestavine so:

Povidon (E1201), krosopovidon, brezvodna laktoza, laktoza monohidrat, mikrokristalna celuloza (E460), magnezijev stearat.

Ovojnica kapsule: želatina in titanov dioksid (E171)

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

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom: Shire Pharmaceutical Contracts Limited, Hampshire International Business Park, Chineham, Basingstoke, Hampshire RG24 8EP, Velika Britanija.

Izdelovalec: Wasdell Packaging Limited, Upper Mills Estate, Bristol Road, Stonehouse, Gloucestershire, GL10 2BJ, Velika Britanija.

## **1. KAJ JE ZDRAVILO XAGRID IN ZA KAJ GA UPORABLJAMO**

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

Kapsule so na voljo v steklenicah, v katerih je po 100 trdih kapsul.

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

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

## **2. KAJ MORATE VEDETI, PREDEN BOSTE VZELI ZDRAVILO XAGRID**

**Zdravila Xagrid ne jemljite:**

- Če ste imeli alergično reakcijo na anagrelid ali katero koli drugo sestavino v zdravilu Xagrid. Preberite zgodnji odstavek in preverite sestavine. Alergična reakcija se utegne pokazati v obliki izpuščaja, srbečice, oteklega obraza ali ustnic ali zasoplosti.
- Če imate hude težave z jetri ali hude težave z ledvicami

**Pri jemanju zdravila Xagrid bodite posebno pozorni:**

Posvetujte se z zdravnikom, preden začnete jemati to zdravilo:

- Če imate ali mislite, da imate težavo s srcem
- Če imate težave z jetri ali ledvicami
- Če ste noseči ali dojite

**Otroci in mladostniki:**

Ni priporočljivo, da Xagrid jemljejo otroci.

**Nosečnost:**

Povejte zdravniku, če ste noseči ali načrtujete nosečnost. Xagrida nosečnice ne bi smele jemati.

Ženske, pri katerih obstaja tveganje, da zanosijo, morajo poskrbeti za uporabo učinkovite kontracepcije, ko jemljejo zdravilo Xagrid. Pogovorite se z zdravnikom, če potrebujete nasvet pri kontracepciji.

**Dojenje:**

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

**Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji:**

Pri nekaterih pacientih, ki so jemali Xagrid, so zabeležili pojave vrtoglavice. Ne vozite avtomobila ali ne uporabljajte strojev, če ste pod vplivom zdravila.

**Jemanje drugih zdravil:**

Zdravniku ali farmacevtu vedno povejte, če jemljete ali ste pred kratkim jemali druga zdravila, vključno s tistimi, ki niso izdana na recept.

Zdravniku povejte, če jemljete katero od naslednjih zdravil:

- Fluvoksamin za zdravljenje depresij
- Omeprazol, ki se uporablja za zdravljenje prebavnih težav, kot so refluksni ezofagitis in razjeda na dvanajsterniku in želodčna razjeda
- Teofilin, ki se uporablja za zdravljenje hude astme in težav z dihanjem
- Zdravila, ki se uporabljajo za zdravljenje motenj srca, npr. milrinon, enoksimon, amrinon, olprinon in cilostazol
- Acetilsalicilna kislina (aspirin), ki se uporablja za zdravljenje blagih do zmernih bolečin, npr. glavobola
- Druga zdravila, ki se uporabljajo za zdravljenje bolezni, ki vplivajo na krvne ploščice.

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

Če niste prepričani, za nasvet povprašajte zdravnika ali farmacevta.

### 3. KAKO JEMATI ZDRAVILO XAGRID

Kapsule jemljite po zdravnikovih navodilih, drugače ne boste izkoristili celotnega potenciala zdravila.

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

Običajen začetni odmerek zdravila Xagrid je 1 mg (2 kapsuli) na dan, tako da jemljete eno kapsulo dvakrat na dan vsaj en teden.

Po tem obdobju vam utegne zdravnik povečati ali zmanjšati število kapsul, da odkrije odmerek, ki vam najbolj ustreza in ki je najbolj učinkovit za vašo bolezen.

Kapsule morate zaužiti cele s kozarcem vode. Lahko jih zaužijete s hrano ali po obroku ali pa na prazen želodec. Kapsule je najboljše jemati vsak dan ob istem času.

Zdravila Xagrid **ne** jemljite z grenivkinim sokom ali krljji grenivke, ker lahko vplivajo na zdravilo.

**Ne** jemljite več kapsul, kot vam je priporočil zdravnik.

Zdravnik vas bo v enakomernih intervalih napotil na krvne preiskave, da bo preveril, ali zdravilo učinkuje.

**Če ste vzeli večji odmerek zdravila Xagrid, kot bi smeli:**

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

**Če ste pozabili vzeti zdravilo Xagrid:**

Kapsule vzemite takoj, ko se spomnite. Naslednji odmerek vzemite kot običajno. Pozabljenega odmerka ne skušajte nadomestiti z dvojnimi odmerki.

#### **4. MOŽNI NEŽELENI UČINKI**

Kot vsa zdravila ima lahko tudi zdravilo Xagrid neželene učinke. Če vas skrbi, se pogovorite s svojim zdravnikom.

**Pri nekaterih pacientih so se med jemanjem zdravila Xagrid pojavili naslednji pogosti neželeni učinki:** glavobol, vrtoglavica, utrujenost, palpitacije (močno razbijanje srca, ki je lahko hitro ali neenakomerno), slabost, driska, bolečine v trebuhu, slaba prebava in vetrovi, bruhanje, anemija (majhno zmanjšanje števila rdečih krvničk), zastajanje tekočine ali izpuščaji.

**Pri nekaterih pacientih so se pojavili resni neželeni učinki. Naslednji neželeni učinki niso pogosti, a če opazite katerega izmed njih, o tem nemudoma obvestite zdravnika:** hude bolečine v prsni, palpitacije, ki jih spremlja vrtoglavica ali občutek omedlevice, omedlevica, hude trebušne ali gastrointestinalne bolečine, bljuvanje krvi ali krvavih ali črnih delcev, težave z dihanjem ali zasoplost.

**Drugi manj pogosti neželeni učinki:** občutek šibkosti ali slabo počutje, mrzlica ali vročica, zgaga, anoreksija, zaprtje, modrice, otekanje z nabiranjem tekočine v tkivih (edem), izguba telesne mase, bolečine v mišicah, bolečine v sklepih, bolečine v križu, zmanjšan otip ali mravljinčavost v prstih na nogah ali rokah, nespečnost, depresija, zmedenost, nervoja, suha usta, izguba spomina, zasoplost, krvavenje iz nosa, okužba pljuč (pljučnica), izpadanje las, razbarvanje kože, impotenca. Če vam kateri od teh neželenih učinkov povzroča težave, se posvetujte z zdravnikom.

**Pri nekaj pacientih so se pojavili naslednji redki neželeni učinki:** krvavenje dlesni, pridobitev telesne mase, izguba koordinacije, težave z govorom, suha koža, poslabšanje vida ali dvojni vid, zvonjenje v ušesih, povečana potreba po odvajanju vode ponoči.

Če opazite kakšen neželen učinek, ki ni omenjen v tem navodilu, obvestite svojega zdravnika ali farmacevta.

## 5. SHRANJEVANJE ZDRAVILA XAGRID

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Zdravilo Xagrid ne zahteva nobenih posebnih pogojev za shranjevanje v evropskih državah.

Če zdravnik prekine zdravljenje z zdravilom, ne hranite neporabljenih kapsul, razen če vam tega ne naroči zdravnik. Neporabljene kapsule vrnite farmacevtu, ki jih bo varno zavrzel.

Zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na ovojnicini.

## 6. DODATNE INFORMACIJE

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

### **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

**Κύπρος**

Genesis Pharma SA

Τηλ: +30 10 68 56 860

**Latvija**

Shire Pharmaceuticals Ltd

Tel: +44 1256 894000

**Lietuva**

Shire Pharmaceuticals Ltd

Tel: +44 1256 894000

**Suomi/Finland**

Oy Swedish Orphan Ab

Puh/Tel: +358 9 8520 2150

**Sverige**

Swedish Orphan AB

Tel: +46 8 412 9800

**United Kingdom**

Shire Pharmaceuticals Ltd

Tel: +44 1256 894000

**Navodilo je bilo odobreno {datum}**