

**ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι**  
**ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

## 1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Xagrid 0,5 mg σκληρά καψάκια.

## 2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε σκληρό καψάκιο περιέχει 0,5 mg αναγρελίδης (ως υδροχλωρική αναγρελίδη).

Έκδοχο(α) με γνωστή δράση

Κάθε σκληρό καψάκιο περιέχει μονοένυδρη λακτόζη (53,7 mg) και άνυδρη λακτόζη (65,8 mg).

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

## 3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Σκληρό καψάκιο.

Αδιαφανές λευκό σκληρό καψάκιο με τυπωμένα τα στοιχεία S 063.

## 4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

### 4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Xagrid ενδείκνυται για τη μείωση του αυξημένου αριθμού αιμοπεταλίων σε ασθενείς με ιδιοπαθή θρομβοκυττάρωση (IT) που βρίσκονται σε κίνδυνο και δεν ανέχονται την τρέχουσα θεραπεία τους ή των οποίων ο αυξημένος αριθμός αιμοπεταλίων δεν μειώνεται σε αποδεκτό επίπεδο με την τρέχουσα θεραπεία τους.

Ασθενείς που βρίσκονται σε κίνδυνο

Οι ασθενείς με ιδιοπαθή θρομβοκυττάρωση θεωρούνται ότι βρίσκονται σε κίνδυνο αν συντρέχουν ένας ή περισσότεροι από τους ακόλουθους παράγοντες:

- ηλικία > των 60 ετών ή
- αριθμός αιμοπεταλίων > 1000 x 10<sup>9</sup>/l ή
- ιστορικό θρομβο-αιμορραγικών συμβαμάτων.

### 4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η έναρξη της αγωγής με τα καψάκια Xagrid θα πρέπει να γίνεται από ένα κλινικό ιατρό με εμπειρία στην αντιμετώπιση της ιδιοπαθούς θρομβοκυττάρωσης.

Δοσολογία

Η συνιστώμενη δόση έναρξης της αναγρελίδης είναι 1 mg/ημέρα, η οποία θα πρέπει να χορηγείται από του στόματος σε δύο διαιρεμένες δόσεις (0,5 mg/δόση).

Η δόση έναρξης θα πρέπει να διατηρηθεί τουλάχιστον για μία εβδομάδα. Μετά από μία εβδομάδα η δόση μπορεί να τιτλοποιηθεί σε ατομική βάση, ώστε να επιτευχθεί η χαμηλότερη αποτελεσματική δόση που απαιτείται για να μειωθεί ή/και να διατηρηθεί ο αριθμός των αιμοπεταλίων κάτω από 600 x 10<sup>9</sup>/l και, ιδανικά, σε επίπεδα μεταξύ 150 x 10<sup>9</sup>/l και 400 x 10<sup>9</sup>/l. Η ποσότητα με την οποία αυξάνεται σταδιακά η δόση δεν θα πρέπει να ξεπερνά το 0,5 mg/ημέρα σε οποιαδήποτε περίοδο μίας εβδομάδας και η συνιστώμενη μέγιστη εφάπαξ δόση δεν θα πρέπει να ξεπερνά τα 2,5 mg (βλέπε παράγραφο 4.9). Κατά τη διάρκεια της κλινικής ανάπτυξης χρησιμοποιήθηκαν δόσεις των 10 mg/ημέρα.

Οι επιδράσεις της αγωγής με αναγρελίδη θα πρέπει να παρακολουθούνται συστηματικά (βλέπε παράγραφο 4.4). Εάν η δόση έναρξης είναι > 1 mg/ημέρα, θα πρέπει να γίνεται καταμέτρηση του αριθμού των αιμοπεταλίων κάθε δύο ημέρες κατά τη διάρκεια της πρώτης εβδομάδας αγωγής και τουλάχιστον εβδομαδιαία εφεξής, μέχρι να επιτευχθεί μία σταθερή δόση συντήρησης. Τυπικά, η μείωση στον αριθμό των αιμοπεταλίων θα παρατηρηθεί εντός 14 έως 21 ημερών από την έναρξη της αγωγής και στους περισσότερους ασθενείς μία επαρκής θεραπευτική ανταπόκριση θα παρατηρηθεί και θα διατηρηθεί με μία δόση από 1 έως 3 mg/ημέρα (για περισσότερες πληροφορίες όσον αφορά τις κλινικές επιδράσεις, ανατρέξτε στην παράγραφο 5.1).

#### Ηλικιωμένοι

Οι παρατηρηθείσες φαρμακοκινητικές διαφορές ανάμεσα σε ηλικιωμένους και νεαρούς ασθενείς με ΙΘ (βλ. παράγραφο 5.2) δεν απαιτούν τη χρήση διαφορετικού δοσολογικού σχήματος έναρξης ή διαφορετικής τιτλοποίησης των δόσεων προκειμένου να επιτευχθεί ένα εξατομικευμένο δοσολογικό σχήμα αναγρελίδης βελτιστοποιημένο για κάθε ασθενή.

Κατά τη διάρκεια της κλινικής ανάπτυξης, περίπου το 50% των ασθενών που έλαβαν αγωγή με αναγρελίδη είχαν ηλικία μεγαλύτερη των 60 ετών και δεν χρειάστηκε ειδική προσαρμογή στη δόση λόγω ηλικίας σε αυτούς τους ασθενείς. Ωστόσο, οι ασθενείς αυτής της ηλικιακής ομάδας είχαν διπλάσια συχνότητα εμφάνισης σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών (κυρίως καρδιακών), όπως ήταν αναμενόμενο.

#### Νεφρική δυσλειτουργία

Υπάρχουν περιορισμένα φαρμακοκινητικά δεδομένα για αυτό τον πληθυσμό ασθενών. Οι πιθανοί κίνδυνοι και τα οφέλη της αγωγής με αναγρελίδη σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία θα πρέπει να αξιολογούνται προτού αρχίσει η αγωγή (βλ. παράγραφο 4.3).

#### Ηπατική δυσλειτουργία

Υπάρχουν περιορισμένα φαρμακοκινητικά δεδομένα για αυτό τον πληθυσμό ασθενών. Παρόλα αυτά, ο ηπατικός μεταβολισμός αντιπροσωπεύει την κύρια οδό απέκκρισης της αναγρελίδης και συνεπώς μπορεί να αναμένεται ότι η ηπατική λειτουργία θα επηρεάζει αυτή τη διαδικασία. Συνεπώς, για τους ασθενείς που έχουν μέτρια ή σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία συνιστάται να μην ακολουθούν αγωγή με αναγρελίδη. Οι πιθανοί κίνδυνοι και τα οφέλη της αγωγής με αναγρελίδη σε ασθενείς με ήπια ηπατική δυσλειτουργία θα πρέπει να αξιολογούνται πριν την έναρξη της αγωγής (βλέπε παραγράφους 4.3 και 4.4).

#### Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της αναγρελίδης σε παιδιά δεν έχουν τεκμηριωθεί. Η εμπειρία στα παιδιά και τους εφήβους είναι πολύ περιορισμένη. Η αναγρελίδη θα πρέπει να χρησιμοποιείται σε αυτή την ομάδα ασθενών με προσοχή. Ελλείψει ειδικών παιδιατρικών κατευθυντήριων γραμμών, τα διαγνωστικά κριτήρια του ΠΟΥ για τη διάγνωση της ΙΘ σε ενήλικες θεωρούνται σημαντικά για τον παιδιατρικό πληθυσμό. Οι διαγνωστικές κατευθυντήριες γραμμές για την ιδιοπαθή θρομβοκυττάρωση θα πρέπει να ακολουθούνται προσεκτικά και η διάγνωση να επαναξιολογείται περιοδικά σε περιπτώσεις αβεβαιότητας, με την προσπάθεια να γίνεται προς τη διάκριση από την κληρονομική ή δευτεροπαθή θρομβοκυττάρωση, που μπορεί να περιλαμβάνει γενετική ανάλυση και βιοψία μυελού των οστών.

Συνήθως, μελετάται η χορήγηση κυτταροστατικής θεραπείας σε παιδιατρικούς ασθενείς υψηλού κινδύνου.

Η θεραπεία με αναγρελίδη θα πρέπει να ξεκινά μόνο όταν ο ασθενής εμφανίσει σημεία εξέλιξης της νόσου ή πάσχει από θρόμβωση. Εάν ξεκινήσει η θεραπεία, πρέπει να παρακολουθούνται τακτικά τα οφέλη και οι κίνδυνοι της θεραπείας με αναγρελίδη και να αξιολογείται περιοδικά η ανάγκη για συνεχιζόμενη θεραπεία.

Καθορίζονται στόχοι αιμοπεταλίων από τον θεράποντα ιατρό για κάθε μεμονωμένο ασθενή εξατομικευμένα.

Θα πρέπει να εξετάζεται διακοπή της θεραπείας σε παιδιατρικούς ασθενείς που δεν έχουν ικανοποιητική ανταπόκριση στη θεραπεία μετά από περίπου 3 μήνες.

Τα παρόντα διαθέσιμα δεδομένα περιγράφονται στις παραγράφους 4.4, 4.8, 5.1 και 5.2, αλλά δεν μπορεί να γίνει σύσταση για τη δοσολογία.

#### Τρόπος χορήγησης

Για από στόματος χρήση. Τα καψάκια πρέπει να καταπίνονται ολόκληρα. Μη σπάτε ή αραιώνετε το περιεχόμενο σε υγρό.

### **4.3 Αντενδείξεις**

Υπερευαισθησία στην αναρελίδη ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1. Ασθενείς με μέτρια ή σοβαρή ηπατική ανεπάρκεια.

Ασθενείς με μέτρια ή σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης < 50 ml/λεπτό).

### **4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση**

#### Ηπατική δυσλειτουργία

Πριν την έναρξη της αγωγής με αναρελίδη σε ασθενείς με ήπια ηπατική δυσλειτουργία, θα πρέπει να αξιολογούνται οι πιθανοί κίνδυνοι και τα οφέλη από την αγωγή. Δεν ενδείκνυται σε ασθενείς με αυξημένες τρανσαμινάσες (> 5 φορές από το ανώτατο φυσιολογικό όριο) (Βλέπε παραγράφους 4.2 και 4.3).

#### Νεφρική δυσλειτουργία

Πριν την έναρξη της αγωγής με αναρελίδη σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία, θα πρέπει να αξιολογούνται οι πιθανοί κίνδυνοι και τα οφέλη από την αγωγή (Βλέπε παραγράφους 4.2 και 4.3).

#### Παρακολούθηση

Η θεραπεία απαιτεί στενή κλινική παρακολούθηση του ασθενούς, η οποία θα περιλαμβάνει πλήρη αιματολογικό έλεγχο (αιμοσφαιρίνη και καταμέτρηση λευκοκυττάρων και αιμοπεταλίων), αξιολόγηση της ηπατικής λειτουργίας (ALT και AST), της νεφρικής λειτουργίας (κρεατινίνη ορού και ουρία) και των ηλεκτρολυτών (κάλιο, μαγνήσιο και ασβέστιο).

#### Αιμοπετάλια

Ο αριθμός των αιμοπεταλίων θα αυξηθεί εντός 4 ημερών από τη διακοπή της αγωγής με την αναρελίδη και θα επιστρέψει στα προ-θεραπευτικά επίπεδα μέσα σε 10 έως 14 ημέρες, ενδεχομένως ανακάμπτοντας πάνω από τις αρχικές τιμές. Ως εκ τούτου, τα αιμοπετάλια θα πρέπει να παρακολουθούνται συχνά.

#### Καρδιαγγειακό

Έχουν αναφερθεί σοβαρές καρδιαγγειακές ανεπιθύμητες ενέργειες συμπεριλαμβανομένων περιπτώσεων κοιλιακής ταχυκαρδίας δίκην ριπιδίου, κοιλιακής ταχυκαρδίας, καρδιομυοπάθειας, καρδιομεγαλίας και συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας (βλ. παράγραφο 4.8).

Θα πρέπει να δίνεται προσοχή κατά τη χρήση της αναρελίδης σε ασθενείς με γνωστούς παράγοντες κινδύνου για παράταση του διαστήματος QT, όπως συγγενές σύνδρομο μακρού QT, γνωστό ιστορικό επίκτητης παράτασης του QTc, φαρμακευτικά προϊόντα που μπορούν να παρατείνουν το διάστημα QTc και υποκαλιαιμία.

Θα πρέπει επίσης να ληφθεί μέριμνα σε πληθυσμούς που μπορεί να έχουν υψηλότερη μέγιστη συγκέντρωση στο πλάσμα ( $C_{max}$ ) αναρελίδης ή του ενεργού μεταβολίτη της, 3-υδροξυ-αναρελίδης, π.χ., ηπατική δυσλειτουργία ή χρήση με αναστολείς του CYP1A2 (βλ. παράγραφο 4.5).

Συνιστάται στενή παρακολούθηση για τυχόν επίδραση στο διάστημα QTc.

Συνιστάται για όλους τους ασθενείς η διενέργεια καρδιαγγειακής εξέτασης πριν από την έναρξη της αγωγής, συμπεριλαμβανομένων του αρχικού ΗΚΓτος και ηχοκαρδιογραφίας πριν από την έναρξη της θεραπείας με αναγρελίδη. Όλοι οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται τακτικά κατά τη διάρκεια της αγωγής (π.χ., ΗΚΓ ή ηχοκαρδιογραφία) για ενδείξεις καρδιαγγειακών επιδράσεων που μπορεί να χρειαστούν περαιτέρω καρδιαγγειακή εξέταση και διερεύνηση. Η υποκαλιαιμία ή η υπομαγνησαιμία πρέπει να διορθώνονται πριν από τη χορήγηση της αναγρελίδης και θα πρέπει να παρακολουθούνται περιοδικά κατά τη διάρκεια της θεραπείας.

Η αναγρελίδη είναι αναστολέας της κυκλικής AMP φωσφοδιεστεράσης III και εξαιτίας των θετικών ινοτρόπων και χρονοτρόπων επιδράσεών της θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς οποιασδήποτε ηλικίας με γνωστή ή πιθανολογούμενη καρδιακή νόσο. Επιπλέον, σοβαρές καρδιαγγειακές ανεπιθύμητες ενέργειες έχουν επίσης εμφανιστεί σε ασθενείς χωρίς πιθανολογούμενη καρδιακή νόσο και με φυσιολογική καρδιαγγειακή εξέταση πριν από την έναρξη της αγωγής.

Η αναγρελίδη θα πρέπει να χρησιμοποιείται μόνο αν τα πιθανά οφέλη από τη θεραπεία υπερτερούν των πιθανών κινδύνων.

#### Πνευμονική υπέρταση

Έχουν αναφερθεί περιπτώσεις πνευμονικής υπέρτασης σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με αναγρελίδη. Οι ασθενείς θα πρέπει να αξιολογούνται για σημεία και συμπτώματα υποκείμενης καρδιοαναπνευστικής νόσου πριν την έναρξη και κατά τη διάρκεια της θεραπείας με αναγρελίδη.

#### Παιδιατρικός πληθυσμός

Πολύ περιορισμένα στοιχεία είναι διαθέσιμα για τη χρήση της αναγρελίδης στον παιδιατρικό πληθυσμό και η αναγρελίδη θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε αυτή την ομάδα ασθενών (βλέπε παραγράφους 4.2, 4.8, 5.1 και 5.2).

Όπως και με τον πληθυσμό των ενηλίκων, γενική εξέταση αίματος και αξιολόγηση της καρδιακής, ηπατικής και νεφρικής λειτουργίας θα πρέπει να πραγματοποιηθούν πριν από τη θεραπεία και τακτικά κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Η νόσος μπορεί να εξελιχθεί σε μυελοϊνώση ή ΟΜΛ. Αν και δεν είναι γνωστό το ποσοστό αυτής της εξέλιξης, τα παιδιά έχουν μακρύτερη πορεία νόσου και μπορεί, ως εκ τούτου, να διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο για κακοήγη μεταλλαγή, σε σχέση με τους ενήλικες. Τα παιδιά θα πρέπει να παρακολουθούνται τακτικά για εξέλιξη της νόσου, σύμφωνα με την πρότυπη κλινική πρακτική, όπως φυσική εξέταση, αξιολόγηση σημαντικών δεικτών της νόσου και βιοψία μυελού των οστών.

Οποιοσδήποτε ανωμαλίες θα πρέπει να αξιολογούνται εγκαίρως και να λαμβάνονται κατάλληλα μέτρα, στα οποία μπορεί να περιλαμβάνονται η μείωση, η προσωρινή ή οριστική διακοπή της δόσης.

#### Κλινικά σημαντικές αλληλεπιδράσεις

Η αναγρελίδη είναι ένας αναστολέας της κυκλικής AMP φωσφοδιεστεράσης III (PDE III). Δεν συνιστάται η ταυτόχρονη χρήση της αναγρελίδης με άλλους αναστολείς της PDE III όπως μιλρινόνη, αμρινόνη, ενοξιμόνη, ολπρινόνη και σιλοσταζόλη.

Η συγχορήγηση αναγρελίδης και ακετυλοσαλικυλικού οξέος έχει συσχετισθεί με σοβαρά αιμορραγικά περιστατικά (βλ. παράγραφο 4.5).

#### Έκδοχα

Το Xagrid περιέχει λακτόζη. Οι ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα δυσανεξίας στη γαλακτόζη, έλλειψη λακτάσης Lapp ή κακή απορρόφηση γλυκόζης-γαλακτόζης δεν πρέπει να πάρουν αυτό το φαρμακευτικό προϊόν.

### **4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης**

Έχουν πραγματοποιηθεί περιορισμένες φαρμακοκινητικές και/ή φαρμακοδυναμικές μελέτες για τη διερεύνηση των πιθανών αλληλεπιδράσεων μεταξύ της αναγρελίδης και άλλων φαρμακευτικών προϊόντων.

#### Επιδράσεις άλλων δραστικών ουσιών στην αναγρελίδη

- Μελέτες αλληλεπίδρασης *in vivo* σε ανθρώπους έχουν δείξει ότι η διγοξίνη και η βαρφαρίνη δεν επηρεάζουν τις φαρμακοκινητικές ιδιότητες της αναγρελίδης.

#### Αναστολείς του CYP1A2

- Η αναγρελίδη μεταβολίζεται κυρίως από το CYP1A2. Είναι γνωστό ότι το CYP1A2 αναστέλλεται από αρκετά φαρμακευτικά προϊόντα, συμπεριλαμβανομένων της φλουβοξαμίνης και της ενοξασίνης, και αυτά τα φαρμακευτικά προϊόντα θεωρητικά θα μπορούσαν να επηρεάσουν αρνητικά την κάθαρση της αναγρελίδης.

#### Επαγωγείς του CYP1A2

- Οι επαγωγείς του CYP1A2 (όπως η ομεπραζόλη) θα μπορούσαν να μειώσουν την έκθεση στην αναγρελίδη (βλ. παράγραφο 5.2). Οι επιπτώσεις στο προφίλ ασφάλειας και αποτελεσματικότητας δεν έχουν τεκμηριωθεί. Συνεπώς, συνιστάται κλινική και βιολογική παρακολούθηση σε ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονα επαγωγείς του CYP1A2. Αν χρειαστεί, θα μπορούσε να γίνει προσαρμογή της δόσης της αναγρελίδης.

#### Επιδράσεις της αναγρελίδης σε άλλες δραστικές ουσίες

- Η αναγρελίδη εμφανίζει κάποια περιορισμένη ανασταλτική δραστηριότητα προς το CYP1A2, πράγμα που μπορεί να αποτελεί θεωρητική δυνατότητα για αλληλεπίδραση με άλλα συγχωρηγούμενα φαρμακευτικά προϊόντα που έχουν τον ίδιο μηχανισμό κάθαρσης, π.χ., θεοφυλλίνη.
- Η αναγρελίδη είναι αναστολέας της PDE III. Οι επιδράσεις των φαρμακευτικών προϊόντων με παρόμοιες ιδιότητες όπως τα ινοτρόπα милρινόνη, ενοξιμόνη, αμρινόνη, ολπρινόνη και σιλοσταζόλη μπορεί να ενταθούν από την αναγρελίδη.
- Μελέτες αλληλεπίδρασης *in vivo* σε ανθρώπους έχουν δείξει ότι η αναγρελίδη δεν επηρεάζει τις φαρμακοκινητικές ιδιότητες της διγοξίνης ή της βαρφαρίνης.
- Στις δόσεις που συνιστώνται για την αγωγή της ιδιοπαθούς θρομβοκυττάρωσης, η αναγρελίδη μπορεί να ενισχύσει τις επιδράσεις άλλων φαρμακευτικών προϊόντων που αναστέλλουν ή τροποποιούν τη λειτουργία των αιμοπεταλίων, π.χ., ακετυλοσαλικυλικό οξύ.
- Σε μια μελέτη κλινικής αλληλεπίδρασης που διενεργήθηκε σε υγιή άτομα, η συγχωρήγηση επαναλαμβανόμενης δόσης 1 mg αναγρελίδης μια φορά ημερησίως και 75 mg ακετυλοσαλικυλικού οξέος μια φορά ημερησίως κατέδειξε μεγαλύτερες αντι-συγκολλητικές επιδράσεις κάθε δραστικής ουσίας παρά η χορήγηση μόνο ακετυλοσαλικυλικού οξέος. Σε μερικούς ασθενείς με ΙΘ που τους χορηγήθηκε ταυτόχρονα ακετυλοσαλικυλικό οξύ και αναγρελίδη, παρατηρήθηκαν σοβαρές αιμορραγίες. Ως εκ τούτου, οι δυνητικοί κίνδυνοι της συντρέχουσας χρήσης αναγρελίδης και ακετυλοσαλικυλικού οξέος θα πρέπει να αξιολογηθούν, ιδιαίτερα σε ασθενείς με προφίλ υψηλού κινδύνου για αιμορραγία πριν από την έναρξη της θεραπείας.
- Η αναγρελίδη μπορεί να προκαλέσει εντερική διαταραχή σε ορισμένους ασθενείς και να καταστείλει την απορρόφηση των ορμονικών αντισυλληπτικών από του στόματος.

#### Αλληλεπιδράσεις με την τροφή

- Η τροφή καθυστερεί την απορρόφηση της αναγρελίδης, αλλά δεν μεταβάλλει σημαντικά τη συστηματική έκθεση.
- Οι επιδράσεις της τροφής στη βιοδιαθεσιμότητα δεν θεωρούνται κλινικά σημαντικές για τη χρήση της αναγρελίδης.

#### Παιδιατρικός πληθυσμός

Μελέτες αλληλεπιδράσεων έχουν πραγματοποιηθεί μόνο σε ενήλικες.

### **4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία**

#### Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία

Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία θα πρέπει να χρησιμοποιούν επαρκή αντισυλληπτικά μέσα κατά τη διάρκεια της αγωγής με αναγρελίδη.

### Κύηση

Δεν διατίθενται επαρκή δεδομένα σχετικά με τη χρήση της αναγρελίδης στις έγκυες γυναίκες. Μελέτες σε ζώα κατέδειξαν αναπαραγωγική τοξικότητα (βλέπε παράγραφο 5.3). Ο πιθανός κίνδυνος για ανθρώπους δεν είναι γνωστός. Ως εκ τούτου, το Xagrid δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης.

Εάν η αναγρελίδη χρησιμοποιηθεί κατά τη διάρκεια της κύησης, ή εάν η ασθενής μείνει έγκυος ενώ λαμβάνει το φαρμακευτικό προϊόν, θα πρέπει να ενημερωθεί για τον πιθανό κίνδυνο για το έμβρυο.

### Θηλασμός

Δεν είναι γνωστό εάν η αναγρελίδη/οι μεταβολίτες απεκκρίνονται στο ανθρώπινο γάλα. Τα διαθέσιμα δεδομένα σε ζώα έδειξαν απέκκριση της αναγρελίδης/μεταβολιτών στο γάλα. Ο κίνδυνος στο νεογέννητο/βρέφος δεν μπορεί να αποκλειστεί. Ο θηλασμός πρέπει να διακόπτεται κατά την διάρκεια της θεραπείας με αναγρελίδη.

### Γονιμότητα

Δεν διατίθενται δεδομένα από ανθρώπους για την επίδραση της αναγρελίδης στη γονιμότητα. Σε αρσενικούς αρουραίους, δεν υπήρξε καμία επίδραση στη γονιμότητα ή την αναπαραγωγική ικανότητα με την αναγρελίδη. Σε θηλυκούς αρουραίους, η αναγρελίδη διατάραξε την εμφύτευση σε δόσεις άνω του θεραπευτικού εύρους (βλέπε παράγραφο 5.3).

## **4.7 Επίδρασεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων**

Κατά τη διάρκεια της κλινικής ανάπτυξης αναφέρθηκε συχνά ζάλη. Συνιστάται στους ασθενείς να μην οδηγούν ή να μη χειρίζονται μηχανήματα εάν εμφανίσουν ζάλη ενώ λαμβάνουν αναγρελίδη.

## **4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες**

### Σύνοψη του προφίλ ασφάλειας

Η ασφάλεια της αναγρελίδης εξετάστηκε σε 4 ανοικτές κλινικές μελέτες. Σε 3 από τις μελέτες αξιολογήθηκαν ως προς την ασφάλεια 942 ασθενείς που λάμβαναν αναγρελίδη με μέση δόση περίπου 2 mg/ημέρα. Σε αυτές τις μελέτες, 22 ασθενείς έλαβαν αναγρελίδη για χρονικό διάστημα έως και 4 χρόνια.

Στην τελευταία μελέτη 3660 ασθενείς που έλαβαν αναγρελίδη με μέση δόση περίπου 2 mg/ημέρα αξιολογήθηκαν ως προς την ασφάλεια. Σε αυτή τη μελέτη 34 ασθενείς έλαβαν αναγρελίδη για χρονικό διάστημα έως και 5 χρόνια.

Οι πιο συχνά αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με την αναγρελίδη ήταν η κεφαλαλγία σε ποσοστό περίπου 14%, το αίσθημα παλμών σε ποσοστό περίπου 9%, η κατακράτηση υγρών και η ναυτία σε ποσοστό περίπου 6% για την καθεμία, και η διάρροια σε ποσοστό 5%. Αυτές οι ανεπιθύμητες ενέργειες είναι αναμενόμενες με βάση τη φαρμακολογία της αναγρελίδης (αναστολή της PDE III). Η σταδιακή τιτλοποίηση της δόσης μπορεί να βοηθήσει στην ελάττωση αυτών των επιδράσεων (βλέπε παράγραφο 4.2).

### Πινακοποιημένος κατάλογος των ανεπιθύμητων αντιδράσεων

Ανεπιθύμητες αντιδράσεις που απορρέουν από κλινικές μελέτες, μετεγκριτικές μελέτες για την ασφάλεια και αυθόρμητες αναφορές παρουσιάζονται στον παρακάτω πίνακα. Εντός των κατηγοριών οργανικού συστήματος, παρατίθενται υπό τις ακόλουθες κεφαλίδες: Πολύ συχνές ( $\geq 1/10$ ), συχνές ( $\geq 1/100$  έως  $< 1/10$ ), όχι συχνές ( $\geq 1/1.000$  έως  $< 1/100$ ), σπάνιες ( $\geq 1/10.000$  έως  $< 1/1.000$ ), πολύ σπάνιες ( $< 1/10.000$ ), μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα). Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας εμφάνισης, οι ανεπιθύμητες αντιδράσεις παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας.

Κατηγορία/οργανικό σύστημα σύμφωνα με τη βάση δεδομένων MedDRA	Συχνότητα ανεπιθύμητων αντιδράσεων				
	Πολύ συχνές	Συχνές	Όχι συχνές	Σπάνιες	Μη γνωστές
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος		Αναιμία	Πανκυτταροπενία Θρομβοκυτταροπενία Αιμορραγία Εκχύμωση		
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης		Κατακράτηση υγρών	Οίδημα Απώλεια βάρους	Αύξηση βάρους	
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Κεφαλαλγία	Ζάλη	Κατάθλιψη Αμνησία Σύγχυση Αϋπνία Παραισθησία Υπαισθησία Νευρικότητα Ξηροστομία	Ημικρανία Δυσαρθρία Υπνηλία Μη φυσιολογικός συντονισμός	
Οφθαλμικές διαταραχές				Διπλωπία Όραση ανώμαλη	
Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου				Εμβοές	
Καρδιακές διαταραχές		Ταχυκαρδία Αίσθημα παλμών	Κοιλιακή ταχυκαρδία Συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια Κολπική μαρμαρυγή Υπερκοιλιακή ταχυκαρδία Αρρυθμία Υπέρταση Συγκοπή	Έμφραγμα μυοκαρδίου Καρδιομυοπάθεια Καρδιομεγαλία Περικαρδιακή συλλογή Στηθάγχη Ορθοστατική υπόταση Αγγειοδιαστολή Στηθάγχη Prinzmetal	Κοιλιακή ταχυκαρδία δίκην ριπιδίου
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου			Πνευμονική υπέρταση Πνευμονία Υπεζωκοτική συλλογή Δύσπνοια Επίσταξη	Πνευμονικές διηθήσεις	Διάμεση πνευμονοπάθεια συμπεριλαμβανομένης της πνευμονίτιδας και της αλλεργικής κυψελίτιδας
Διαταραχές του γαστρεντερικού		Διάρροια Έμετος Κοιλιακό άλγος Ναυτία Μετεωρισμός	Γαστρεντερική αιμορραγία Παγκρεατίτιδα Ανορεξία Δυσπεψία Δυσκοιλότητα Γαστρεντερική διαταραχή	Κολίτιδα Γαστρίτιδα Ουλορραγία	



Κατηγορία/οργανικό σύστημα σύμφωνα με τη βάση δεδομένων MedDRA	Συχνότητα ανεπιθύμητων αντιδράσεων				
	Πολύ συχνές	Συχνές	Όχι συχνές	Σπάνιες	Μη γνωστές
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων			Αύξηση των ηπατικών ενζύμων		Ηπατίτιδα
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού		Εξάνθημα	Αλωπεκία Κνησμός Δυσχρωματισμός δέρματος	Ξηροδερμία	
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού			Αρθραλγία Μυαλγία Οσφυαλγία		
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών			Ανικανότητα	Νεφρική ανεπάρκεια Νυκτουρία	Σωληνα- ριακή διάμεσος νεφρίτιδα
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης		Κόπωση	Θωρακικό άλγος Πυρετός Ρίγη Αίσθημα κακουχίας Αδυναμία	Γριπώδης συνδρομή Άλγος Εξασθένιση	
Παρακλινικές εξετάσεις				Κρεατινίνη αίματος αυξημένη	

#### Παιδιατρικός πληθυσμός

48 ασθενείς ηλικίας 6 έως 17 ετών (19 παιδιά και 29 έφηβοι) έχουν λάβει αναγρελίδη για χρονικό διάστημα έως και 6,5 χρόνια είτε σε κλινικές μελέτες είτε ως μέρος ενός μητρώου ασθένειας (βλ. παράγραφο 5.1).

Η πλειονότητα των ανεπιθύμητων ενεργειών που παρατηρήθηκαν ήταν μεταξύ εκείνων που παρατίθενται στην ΠΧΠ. Ωστόσο, τα δεδομένα για την ασφάλεια είναι περιορισμένα και δεν επιτρέπουν να γίνει μια εποικοδομητική σύγκριση μεταξύ των ενηλίκων και παιδιατρικών ασθενών (βλ. παράγραφο 4.4).

#### Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

#### **4.9 Υπερδοσολογία**

Μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου στην αγορά, ελήφθησαν αναφορές σκόπιμης υπερδοσολογίας με αναγρελίδη. Τα αναφερθέντα συμπτώματα περιλαμβάνουν κοιλιακή ταχυκαρδία και έμετο. Τα συμπτώματα υποχώρησαν με συντηρητική αγωγή.

Η αναγρελίδη, σε δόσεις μεγαλύτερες των συνιστώμενων, έχει δείξει ότι προκαλεί μείωση της πίεσης του αίματος με περιστασιακά περιστατικά υπότασης. Μία μεμονωμένη δόση αναγρελίδης 5-mg μπορεί να οδηγήσει σε πτώση της πίεσης του αίματος η οποία συνήθως συνοδεύεται από ζάλη.

Δεν έχει προσδιοριστεί ειδικό αντίδοτο για την αναγρελίδη. Σε περίπτωση υπερδοσολογίας, απαιτείται στενή κλινική παρακολούθηση του ασθενή. Αυτό περιλαμβάνει την παρακολούθηση του αριθμού των αιμοπεταλίων για θρομβοκυτταροπενία. Μείωση της δόσης ή διακοπή της θεραπείας, αν απαιτείται, μέχρις ότου ο αριθμός των αιμοπεταλίων επιστρέψει εντός των φυσιολογικών ορίων.

## 5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

### 5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Άλλοι αντνεοπλασματικοί παράγοντες, Κωδικός ATC: L01XX35.

#### Μηχανισμός δράσης

Ο ακριβής μηχανισμός μέσω του οποίου η αναγρελίδη μειώνει τον αριθμό των αιμοπεταλίων του αίματος είναι άγνωστος. Σε μελέτες καλλιέργειας κυττάρων, η αναγρελίδη κατέστειλε την έκφραση των μεταγραφικών παραγόντων, συμπεριλαμβανομένων των GATA-1 και FOG-1 που απαιτούνται για τη δημιουργία μεγακαρυοκυττάρων, οδηγώντας τελικά σε μειωμένη παραγωγή αιμοπεταλίων.

Μελέτες *in vitro* για τη δημιουργία μεγακαρυοκυττάρων σε ανθρώπους τεκμηρίωσαν ότι οι ανασταλτικές δράσεις της αναγρελίδης στο σχηματισμό των αιμοπεταλίων στον άνθρωπο διεξάγονται μέσω καθυστέρησης της ωρίμανσης των μεγακαρυοκυττάρων, και μείωσης του μεγέθους και της πλοειδίας τους. Ενδείξεις για παρόμοιες *in vivo* επιδράσεις παρατηρήθηκαν σε δείγματα βιοψίας μυελού των οστών από ασθενείς που λάμβαναν το φάρμακο.

Η αναγρελίδη είναι αναστολέας της κυκλικής AMP φωσφοδιεστεράσης III.

#### Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της αναγρελίδης ως παράγοντα μείωσης των αιμοπεταλίων αξιολογήθηκε σε τέσσερις ανοικτές, μη ελεγχόμενες κλινικές μελέτες (αριθμοί μελετών 700-012, 700-014, 700-999 και 13970-301) που περιέλαβαν περισσότερους από 4000 ασθενείς με μυελοϋπερπλαστικά νεοπλάσματα (MYN). Σε ασθενείς με ιδιοπαθή θρομβοκυττάρωση, η πλήρης απόκριση ορίστηκε ως η μείωση του αριθμού των αιμοπεταλίων σε  $\leq 600 \times 10^9/l$  ή μία μείωση  $\geq 50\%$  σε σχέση με την αρχική μέτρηση και διατήρηση της μείωσης για τουλάχιστον 4 εβδομάδες. Στις μελέτες 700-012, 700-014, 700-999 και τη μελέτη 13970-301 ο χρόνος που μεσολάβησε μέχρι την πλήρη απόκριση κυμάνθηκε από 4 έως 12 εβδομάδες. Το κλινικό όφελος όσον αφορά τα θρομβοαιμορραγικά συμβάματα δεν καταδείχθηκε επαρκώς.

#### Επιδράσεις στην καρδιακή συχνότητα και το διάστημα QTc

Η επίδραση των δύο επιπέδων δόσης της αναγρελίδης (0,5 mg και 2,5 mg εφάπαξ δόσεις) στην καρδιακή συχνότητα και το διάστημα QTc αξιολογήθηκε σε μια διπλά τυφλή, τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη με εικονικό και δραστικό φάρμακο, διασταυρούμενη μελέτη σε υγιείς ενήλικες άνδρες και γυναίκες.

Μια δοσοεξαρτώμενη αύξηση στην καρδιακή συχνότητα παρατηρήθηκε κατά τις πρώτες 12 ώρες, με τη μέγιστη αύξηση να εμφανίζεται κατά τη διάρκεια των μέγιστων συγκεντρώσεων. Η μέγιστη αλλαγή στη μέση καρδιακή συχνότητα εμφανίστηκε στις 2 ώρες μετά τη χορήγηση και ήταν +7,8 παλμοί ανά λεπτό (bpm) για το 0,5 mg και +29,1 bpm για τα 2,5 mg.

Μια παροδική αύξηση στο μέσο QTc παρατηρήθηκε και για τις δύο δόσεις κατά τις περιόδους αυξημένης καρδιακής συχνότητας και η μέγιστη αλλαγή στο μέσο QTcF (διόρθωση κατά Fridericia) ήταν +5,0 msec που εμφανίστηκε στις 2 ώρες για το 0,5 mg και +10,0 msec που εμφανίστηκε στη 1 ώρα για τα 2,5 mg.

#### Παιδιατρικός πληθυσμός

Σε μια ανοιχτή κλινική μελέτη σε 8 παιδιά και 10 εφήβους (συμπεριλαμβανομένων ασθενών που δεν είχαν λάβει προηγούμενη θεραπεία με αναγρελίδη ή που λάμβαναν αναγρελίδη για χρονικό διάστημα έως και 5 χρόνια πριν από τη μελέτη), ο διάμεσος αριθμός των αιμοπεταλίων μειώθηκε σε ελεγχόμενα επίπεδα μετά από 12 εβδομάδες θεραπείας. Η μέση ημερήσια δόση έτεινε να είναι υψηλότερη στους εφήβους.

Σε μια παιδιατρική μελέτη μητρώου, ο διάμεσος αριθμός αιμοπεταλίων μειώθηκε σε σύγκριση με τον αριθμό κατά τη διάγνωση και διατηρήθηκε για χρονικό διάστημα έως και 18 μήνες σε 14 παιδιατρικούς ασθενείς με ΙΘ (4 παιδιά, 10 έφηβοι) υπό θεραπεία με αναγρελίδη. Σε προηγούμενες, ανοιχτές μελέτες παρατηρήθηκε μείωση στον διάμεσο αριθμό αιμοπεταλίων σε 7 παιδιά και 9 εφήβους που έλαβαν θεραπεία για χρονικό διάστημα μεταξύ 3 μηνών και 6,5 ετών.

Η μέση συνολική ημερήσια δόση της αναγρελίδης σε όλες τις μελέτες σε παιδιατρικούς ασθενείς με ΙΘ ήταν ιδιαίτερα μεταβλητή, αλλά συνολικά τα δεδομένα υποδηλώνουν ότι οι έφηβοι θα μπορούσαν να ακολουθήσουν δόσεις έναρξης και συντήρησης παρόμοιες με τους ενήλικες και ότι μια χαμηλότερη δόση έναρξης του 0,5 mg/ημέρα θα ήταν πιο κατάλληλη για παιδιά ηλικίας άνω των 6 ετών (βλ. παραγράφους 4.2, 4.4, 4.8, 5.2). Σε όλους τους παιδιατρικούς ασθενείς, απαιτείται προσεκτική τιτλοδότηση σε μια ημερήσια δόση ειδική για κάθε ασθενή.

## 5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

### Απορρόφηση

Μετά από χορήγηση αναγρελίδης από του στόματος στον άνθρωπο, τουλάχιστον το 70% απορροφάται από τη γαστρεντερική οδό. Σε νηστικά άτομα τα μέγιστα επίπεδα στο πλάσμα εμφανίζονται περίπου 1 ώρα μετά από τη χορήγηση. Τα φαρμακοκινητικά δεδομένα που ελήφθησαν από υγιή άτομα απέδειξαν ότι η τροφή μειώνει την τιμή  $C_{max}$  της αναγρελίδης κατά 14%, αλλά αυξάνει την τιμή AUC κατά 20%. Η τροφή μείωσε επίσης την τιμή  $C_{max}$  του ενεργού μεταβολίτη, 3-υδροξυ-αναγρελίδης, κατά 29%, παρόλο που δεν παρουσίασε καμία επίδραση στην τιμή AUC.

### Βιομετασχηματισμός

Η αναγρελίδη μεταβολίζεται κυρίως από το CYP1A2 και σχηματίζεται η 3-υδροξυ-αναγρελίδη, η οποία μεταβολίζεται περαιτέρω μέσω του CYP1A2 στον ανενεργό μεταβολίτη, 2-αμινο-5, 6-διχλωρο-3, 4-διυδροκιναζολίνη.

Η επίδραση της ομεπραζόλης, ενός επαγωγέα του CYP1A2, στη φαρμακοκινητική της αναγρελίδης ερευνήθηκε σε 20 υγιή ενήλικα άτομα μετά από πολλαπλές άπαξ ημερησίως δόσεις των 40 mg. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι με την παρουσία της ομεπραζόλης οι τιμές  $AUC_{(0-\infty)}$ ,  $AUC_{(0-t)}$  και  $C_{max}$  της αναγρελίδης μειώθηκαν κατά 27%, 26% και 36%, αντίστοιχα, και ότι οι ανάλογες τιμές για την 3-υδροξυ-αναγρελίδη, έναν μεταβολίτη της αναγρελίδης, μειώθηκαν κατά 13%, 14% και 18%, αντίστοιχα.

### Αποβολή

Ο χρόνος ημιζωής στο πλάσμα της αναγρελίδης είναι μικρός, περίπου 1,3 ώρες και όπως αναμένεται από την ημιπερίοδο ζωής της, δεν υπάρχει ένδειξη για συγκέντρωση της αναγρελίδης στο πλάσμα. Λιγότερο από το 1% ανευρίσκεται στα ούρα ως αναγρελίδη. Η μέση ποσότητα της 2-αμινο-5, 6-διχλωρο-3, 4-διυδροκιναζολίνης που εντοπίζεται στα ούρα αντιστοιχεί περίπου στο 18-35% της χορηγούμενης δόσης.

Επιπλέον αυτά τα αποτελέσματα δεν δίνουν καμία ένδειξη αυτεπαγωγής της κάθαρσης της αναγρελίδης.

### Γραμμικότητα

Διαπιστώθηκε αναλογική σχέση στις δόσεις μεταξύ 0,5 mg και 2 mg.

### Παιδιατρικός πληθυσμός

Τα φαρμακοκινητικά δεδομένα από εκτιθέμενα παιδιά και εφήβους σε νηστεία (εύρος ηλικίας 7 έως 16 ετών) με ιδιοπαθή θρομβοκυττάρωση έδειξαν ότι οι κανονικοποιημένες ως προς τη δόση τιμές έκθεσης,  $C_{max}$  και AUC, στην αναγρελίδη έτειναν να είναι υψηλότερες σε παιδιά/εφήβους από ό,τι σε ενήλικες. Υπήρχε επίσης μια τάση υψηλότερων κανονικοποιημένων ως προς τη δόση τιμών έκθεσης στον ενεργό μεταβολίτη.

### Ηλικιωμένοι

Τα φαρμακοκινητικά δεδομένα από ηλικιωμένους ασθενείς με ΙΘ σε νηστεία (εύρος ηλικίας 65 έως 75 ετών) σε σύγκριση με ενήλικες ασθενείς σε νηστεία (εύρος ηλικίας 22 έως 50 ετών) υποδεικνύουν ότι οι τιμές των  $C_{max}$  και AUC της αναγρελίδης ήταν 36% και 61% ψηλότερες αντίστοιχα στους ηλικιωμένους ασθενείς, αλλά ότι οι τιμές  $C_{max}$  και AUC του ενεργού μεταβολίτη 3-υδροξυ αναγρελίδης ήταν 42% και 37% χαμηλότερες αντίστοιχα στους ηλικιωμένους ασθενείς. Αυτές οι διαφορές πιθανόν να προκλήθηκαν λόγω χαμηλότερου προσυστημικού μεταβολισμού της αναγρελίδης στην 3-υδροξυ αναγρελίδη στους ηλικιωμένους ασθενείς.

### **5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια**

#### Τοξικότητα επαναλαμβανόμενης δόσης

Μετά από επαναλαμβανόμενη από στόματος χορήγηση αναγρελίδης σε σκύλους, παρατηρήθηκε υπενδοκαρδιακή αιμορραγία και εστιακή μυοκαρδιακή νέκρωση σε δόση 1 mg/kg/ημέρα ή υψηλότερη σε αρσενικά και θηλυκά, με τα αρσενικά να είναι πιο ευαίσθητα. Το ανώτατο επίπεδο στο οποίο δεν παρατηρήθηκαν επιδράσεις (*no observed effect level*, NOEL) για τους αρσενικούς σκύλους (0,3 mg/kg/ημέρα) αντιστοιχεί σε 0,1, 0,1 και 1,6 φορές την AUC σε ανθρώπους για την αναγρελίδη σε δόση 2 mg/ημέρα, και τους μεταβολίτες BCH24426 και RL603, αντίστοιχα.

#### Αναπαραγωγική τοξικολογία

##### Γονιμότητα

Σε αρσενικούς αρουραίους, η αναγρελίδη σε από στόματος δόσεις έως και 240 mg/kg/ημέρα (>1.000 φορές τη δόση 2 mg/ημέρα, με βάση την επιφάνεια σώματος) βρέθηκε να μην έχει καμία επίδραση στη γονιμότητα και την αναπαραγωγική ικανότητα. Σε θηλυκούς αρουραίους παρατηρήθηκαν αυξήσεις στις απώλειες πριν και μετά την εμφύτευση και μείωση στον μέσο αριθμό ζώντων εμβρύων σε δόση 30 mg/kg/ημέρα. Το NOEL (10 mg/kg/ημέρα) σε αυτή την επίδραση ήταν 143, 12 και 11 φορές υψηλότερο από την AUC σε ανθρώπους που έλαβαν δόση αναγρελίδης 2 mg/ημέρα, και τους μεταβολίτες BCH24426 και RL603, αντίστοιχα.

##### Μελέτες εμβρυϊκής ανάπτυξης

Δόσεις αναγρελίδης που ήταν τοξικές για τις μητέρες σε αρουραίους και κόνικλους συσχετίστηκαν με αυξημένη εμβρυϊκή απορρόφηση και θνησιμότητα.

Σε μια μελέτη προ- και μεταγεννητικής ανάπτυξης σε θηλυκούς αρουραίους, η αναγρελίδη σε από στόματος δόσεις  $\geq 10$  mg/kg προκάλεσε μια όχι ανεπιθύμητη αύξηση στη διάρκεια της κύησης. Στη δόση του NOEL (3 mg/kg/ημέρα), οι AUCs για την αναγρελίδη και τους μεταβολίτες BCH24426 και RL603 ήταν 14, 2 και 2 φορές υψηλότερες από την AUC στον άνθρωπο που έλαβε από στόματος δόση αναγρελίδης 2 mg/ημέρα.

Η αναγρελίδη σε δόση  $\geq 60$  mg/kg αύξησε τη διάρκεια του τοκετού και τη θνησιμότητα στη μητέρα και το έμβryo αντίστοιχα. Στη δόση του NOEL (30 mg/kg/ημέρα), οι AUCs για την αναγρελίδη και τους μεταβολίτες BCH24426 και RL603 ήταν 425, 31 και 13 φορές υψηλότερες από την AUC στον άνθρωπο που έλαβε από στόματος δόση αναγρελίδης 2 mg/ημέρα, αντίστοιχα.

##### Μεταλλαξιγόνο και καρκινογενετικό δυναμικό

Δεν εντοπίστηκαν μεταλλαξιγόνες ή κλαστογόνες επιδράσεις από τις μελέτες για το γενοτοξικό δυναμικό της αναγρελίδης.

Σε μια διεικμη μελέτη καρκινογένεσης σε αρουραίους, παρατηρήθηκαν μη-νεοπλαστικά και νεοπλαστικά ευρήματα και σχετίστηκαν ή αποδόθηκαν σε υπερβολική φαρμακευτική επίδραση. Μεταξύ αυτών, τα περιστατικά φαιοχρωμοκυττωμάτων επινεφριδίων αυξήθηκαν σε σχέση με την ομάδα ελέγχου σε αρσενικά σε όλα τα επίπεδα δοσολογίας ( $\geq 3$  mg/kg/ημέρα) και σε θηλυκά που έλαβαν δόση από 10 mg/kg/ημέρα και άνω. Η μικρότερη δόση σε αρσενικά (3 mg/kg/ημέρα) αντιστοιχεί σε 37 φορές την ανθρώπινη έκθεση AUC μετά από δόση του 1 mg δις ημερησίως. Τα αδενοκαρκινώματα μήτρας, επιγενετικής προέλευσης, θα μπορούσαν να συσχετιστούν με ενζυμική επαγωγή της οικογένειας ενζύμων CYP1. Παρατηρήθηκαν σε θηλυκά που έλαβαν δόση

30 mg/kg/ημέρα, που αντιστοιχεί σε 572 φορές την ανθρώπινη έκθεση AUC μετά από δόση 1-mg δις ημερησίως.

## **6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**

### **6.1 Κατάλογος εκδόχων**

#### Περιεχόμενο καψακίου

Ποβιδόνη (E1201)

Λακτόζη, άνυδρη

Λακτόζη μονοϋδρική

Κυτταρίνη, μικροκρυσταλλική (E460)

Κροσποβιδόνη

Μαγνήσιο στεατικό

#### Περίβλημα καψακίου

Ζελατίνη

Τιτανίου διοξειδίο (E171)

#### Μελάνι εκτύπωσης

Κόμμεα λάκκας

Ισχυρό διάλυμα αμμωνίου

Καλίου υδροξειδίο (E525)

Σιδήρου οξειδίο μέλαν (E172)

### **6.2 Ασυμβατότητες**

Δεν εφαρμόζεται

### **6.3 Διάρκεια ζωής**

4 χρόνια

### **6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος**

Το φαρμακευτικό αυτό προϊόν δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες φύλαξης.

### **6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη**

Φιαλίδια από πολυαιθυλένιο υψηλής πυκνότητας (HDPE) με κλείστρο ασφαλείας για παιδιά και ξηραντικό μέσο τα οποία περιέχουν 100 καψάκια.

### **6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης**

Καμία ειδική υποχρέωση.

## **7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Shire Pharmaceuticals Ireland Limited

Block 2 & 3 Miesian Plaza

50 – 58 Baggot Street Lower

Dublin 2

Ιρλανδία

**8. ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/04/295/001

**9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ**

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 16 Νοεμβρίου 2004

Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 18 Ιουλίου 2014

**10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ**

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.

## **ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ**

- Α. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ(ΕΣ) ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ(ΟΙ) ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- Β. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**
- Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**
- Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

**A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ(ΕΣ) ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ(ΟΙ) ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**

Όνομα και διεύθυνση του(των) παρασκευαστή(ών) που είναι υπεύθυνος(οι) για την αποδέσμευση των παρτίδων

Shire Pharmaceuticals Ireland Limited, Block 2 & 3 Miesian Plaza, 50 – 58 Baggot Street Lower  
Dublin 2 Ιρλανδία

**B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται περιορισμένη ιατρική συνταγή (βλ. παράρτημα Ι: Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος, παράγραφος 4.2).

**Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Ο κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας οφείλει να ενημερώσει την Ευρωπαϊκή Επιτροπή για το σχέδιο εμπορίας του φαρμακευτικού προϊόντος που εγκρίνεται με την παρούσα απόφαση.

- **Εκθέσεις Περιοδικής Παρακολούθησης της Ασφάλειας**

Οι απαιτήσεις για την υποβολή εκθέσεων περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας για το εν λόγω φαρμακευτικό προϊόν ορίζονται στον κατάλογο με τις ημερομηνίες αναφοράς της Ένωσης (κατάλογος EURD) που παρατίθεται στην παράγραφο 7, του άρθρου 107γ, της οδηγίας 2001/83/ΕΚ και κάθε επακόλουθης επικαιροποίησης όπως δημοσιεύεται στην ευρωπαϊκή δικτυακή πύλη για τα φάρμακα.

**Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

- **Σχέδιο Διαχείρισης Κινδύνου (ΣΔΚ)**

Δεν εφαρμόζεται.



**ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ**  
**ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ**

## **Α. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ**

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ ΚΑΙ ΣΤΗ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ**

**ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ ΚΑΙ ΕΤΙΚΕΤΑ ΦΙΑΛΗΣ**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Χagrid 0,5 mg σκληρά καψάκια  
αναγρελίδη

**2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)**

Το ένα σκληρό καψάκιο περιέχει 0,5 mg αναγρελίδης (ως υδροχλωρική αναγρελίδη).

**3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**

Περιέχει επίσης λακτόζη. Βλέπε φύλλο οδηγιών για περαιτέρω πληροφορίες.

**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

100 σκληρά καψάκια

**5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Από στόματος χρήση.  
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

**7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**

**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ

**9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**

Το φαρμακευτικό αυτό προϊόν δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες φύλαξης.

**10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**

**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Shire Pharmaceuticals Ireland Ltd.  
Dublin 2  
Ιρλανδία

**12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/04/295/001

**13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Παρτίδα

**14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή.

**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ**

**16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Xagrid (στο εξωτερικό κουτί μόνο)

**17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)**

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

**18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ**

PC:  
SN:  
NN:

## **B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ**

## Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον ασθενή

### Xagrid 0,5 mg σκληρά καψάκια αναγρελίδη

**Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν αρχίσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.**

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.
- Η συνταγή για αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε αποκλειστικά για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα συμπτώματα της ασθένειάς τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

#### **Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:**

1. Τι είναι το Xagrid και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Xagrid
3. Πώς να πάρετε το Xagrid
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το Xagrid
6. Περιεχόμενο της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

#### **1. Τι είναι το Xagrid και ποια είναι η χρήση του**

Το Xagrid περιέχει τη δραστική ουσία αναγρελίδη. Το Xagrid είναι ένα φάρμακο το οποίο επιδρά στην ανάπτυξη των αιμοπεταλίων. Μειώνει τον αριθμό των αιμοπεταλίων που παράγονται από το μυελό των οστών, με αποτέλεσμα τη μείωση του αριθμού των αιμοπεταλίων στο αίμα σε ένα πιο φυσιολογικό επίπεδο. Για το λόγο αυτό, χρησιμοποιείται για τη θεραπεία ασθενών με ιδιοπαθή θρομβοκυττάρωση.

Η ιδιοπαθής θρομβοκυττάρωση είναι μία κατάσταση που συμβαίνει όταν ο μυελός των οστών παράγει υπερβολικά μεγάλη ποσότητα των κυττάρων του αίματος που είναι γνωστά ως αιμοπετάλια. Ο μεγάλος αριθμός αιμοπεταλίων στο αίμα μπορεί να προκαλέσει σοβαρά προβλήματα στην κυκλοφορία και την πήξη του αίματος.

#### **2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Xagrid**

##### **Μην πάρετε το Xagrid:**

- Σε περίπτωση αλλεργίας στην αναγρελίδη ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6). Η αλλεργική αντίδραση μπορεί να εμφανιστεί ως εξάνθημα, κνησμός, πρησμένο πρόσωπο ή χείλη, ή λαχάνιασμα.
- Εάν έχετε μέτρια ή σοβαρά προβλήματα με το συκώτι σας.
- Εάν έχετε μέτρια ή σοβαρά προβλήματα με τα νεφρά σας.

## Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Απευθυνθείτε στον γιατρό σας πριν πάρετε το Xagrid:

- Εάν έχετε ή νομίζετε ότι μπορεί να έχετε πρόβλημα με την καρδιά σας.
- Εάν γεννηθήκατε με ή έχετε οικογενειακό ιστορικό παράτασης του διαστήματος QT (έχει παρατηρηθεί σε ΗΚΓ, ηλεκτρική καταγραφή της καρδιάς), ή εάν παίρνετε άλλα φάρμακα που οδηγούν σε μη φυσιολογικές αλλαγές του ΗΚΓτος ή εάν έχετε χαμηλά επίπεδα ηλεκτρολυτών, π.χ., κάλιο, μαγνήσιο ή ασβέστιο (βλ. παράγραφο «Άλλα φάρμακα και Xagrid»).
- Εάν έχετε οποιοδήποτε πρόβλημα με το συκώτι σας ή τα νεφρά σας.

Σε συνδυασμό με ακετυλοσαλικυλικό οξύ (μία ουσία που απαντάται σε πολλά φαρμακευτικά προϊόντα που χρησιμοποιούνται για την ανακούφιση από τον πόνο και ως αντιπυρετικά, καθώς επίσης και για την πρόληψη της δημιουργίας θρόμβων στο αίμα, γνωστή επίσης ως ασπιρίνη), υπάρχει αυξημένος κίνδυνος σοβαρών αιμορραγιών (αιμορραγία) (βλ. παράγραφο «Άλλα φάρμακα και Xagrid»).

## Παιδιά και έφηβοι

Υπάρχουν περιορισμένες πληροφορίες σχετικά με τη χρήση του Xagrid σε παιδιά και εφήβους και ως εκ τούτου αυτό το φάρμακο θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή.

## Άλλα φάρμακα και Xagrid

Ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα.

Ενημερώστε τον γιατρό σας αν παίρνετε οποιοδήποτε από τα ακόλουθα φάρμακα:

- Φάρμακα που μπορούν να μεταβάλλουν τον καρδιακό ρυθμό σας, π.χ., σοταλόλη, αμιωδαρόνη.
- Φλουβοξαμίνη, που χρησιμοποιείται στη θεραπεία της κατάθλιψης.
- Ορισμένοι τύποι αντιβιοτικών, όπως ενοξασίνη, που χρησιμοποιείται στη θεραπεία λοιμώξεων.
- Θεοφυλλίνη, που χρησιμοποιείται στη θεραπεία του άσθματος βαριάς μορφής και των αναπνευστικών προβλημάτων.
- Φάρμακα που χρησιμοποιούνται στη θεραπεία καρδιακών διαταραχών, για παράδειγμα η μιλρινόνη, η ενοξιμόνη, η αμρινόνη, η ολπρινόνη και η σιλοσταζόλη.
- Ακετυλοσαλικυλικό οξύ (μία ουσία που απαντάται σε πολλά φαρμακευτικά προϊόντα που χρησιμοποιούνται για την ανακούφιση από τον πόνο και ως αντιπυρετικά, καθώς επίσης και για την πρόληψη της δημιουργίας θρόμβων στο αίμα, γνωστή επίσης ως ασπιρίνη).
- Άλλα φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία παθήσεων που επηρεάζουν τα αιμοπετάλια στο αίμα σας, π.χ., κλοπιδογρέλη.
- Ομεπραζόλη, που χρησιμοποιείται για τη μείωση της ποσότητας του οξέος που παράγεται στο στομάχι.
- Από στόματος αντισυλληπτικά: Η εμφάνιση σοβαρής διάρροιας κατά τη διάρκεια λήψης αυτού του φαρμάκου μπορεί να μειώσει το πόσο αποτελεσματικά δρα το από στόματος αντισυλληπτικό, και συνιστάται η χρήση μιας πρόσθετης μεθόδου αντισύλληψης (π.χ., προφυλακτικό). Βλέπε τις οδηγίες στο φύλλο οδηγιών χρήσης του αντισυλληπτικού χαπιού που παίρνετε.

Το Xagrid ή αυτά τα φάρμακα μπορεί να μη δράσουν σωστά αν ληφθούν ταυτόχρονα.

Εάν δεν είστε σίγουροι, επικοινωνήστε με τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας για να σας συμβουλευθεί.

## Κύηση και θηλασμός

Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν είστε έγκυος ή εάν σχεδιάζετε να μείνετε έγκυος. Το Xagrid δεν θα πρέπει να λαμβάνεται από έγκυες γυναίκες. Οι γυναίκες που έχουν αυξημένη πιθανότητα να μείνουν

έγκυες θα πρέπει να βεβαιωθούν ότι χρησιμοποιούν αποτελεσματική μέθοδο αντισύλληψης όταν παίρνουν το Xagrid. Συζητήστε με τον γιατρό σας αν χρειάζεστε συμβουλές για την αντισύλληψη.

Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν θηλάζετε ή εάν σκοπεύετε να θηλάσετε το μωρό σας. Το Xagrid δεν θα πρέπει να λαμβάνεται κατά την περίοδο του θηλασμού. Θα πρέπει να σταματήσετε να θηλάζετε αν παίρνετε Xagrid.

### **Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων**

Μερικοί από τους ασθενείς που έπαιρναν Xagrid ανέφεραν ζάλη. Μην οδηγείτε ή μη χειρίζεστε μηχανήματα αν αισθανθείτε ζάλη.

### **Το Xagrid περιέχει λακτόζη**

Η λακτόζη είναι ένα συστατικό αυτού του φαρμάκου. Αν έχετε ενημερωθεί ότι έχετε δυσανεξία σε ορισμένα σάκχαρα, επικοινωνήστε με τον γιατρό σας πριν πάρετε αυτό το φάρμακο.

## **3. Πώς να πάρετε το Xagrid**

Πάντοτε να παίρνετε το Xagrid αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού σας. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

Η ποσότητα του Xagrid που μπορεί να πάρουν οι άνθρωποι είναι διαφορετική, και αυτό εξαρτάται από την κατάστασή σας. Ο γιατρός σας θα συνταγογραφήσει την καλύτερη δόση για εσάς.

Η συνήθης δόση έναρξης του Xagrid είναι 1 mg. Παίρνετε αυτή τη δόση ως ένα καψάκιο του 0,5 mg δύο φορές την ημέρα, για μία εβδομάδα τουλάχιστον. Μετά από αυτό το χρονικό διάστημα, ο γιατρός σας μπορεί είτε να αυξήσει είτε να ελαττώσει τον αριθμό των καψακίων που παίρνετε, ώστε να βρει τη δόση που ταιριάζει καλύτερα σε εσάς και που αντιμετωπίζει την κατάστασή σας με τη μεγαλύτερη αποτελεσματικότητα.

Τα καψάκιά σας θα πρέπει να καταπίνονται ολόκληρα με ένα ποτήρι νερό. Μη σπάτε τα καψάκια ή αραιώνετε το περιεχόμενο σε υγρό. Μπορείτε να πάρετε τα καψάκια μαζί με φαγητό ή μετά από ένα γεύμα ή με άδειο στομάχι. Είναι προτιμότερο να παίρνετε το(α) καψάκιο(α) την ίδια ώρα κάθε ημέρα.

**Μην** παίρνετε περισσότερα καψάκια από αυτά που σας έχει συστήσει ο γιατρός σας.

Ο γιατρός σας θα σας ζητήσει να κάνετε εξετάσεις αίματος σε τακτά χρονικά διαστήματα ώστε να ελέγξει ότι το φάρμακό σας δρα αποτελεσματικά και ότι το ήπαρ και οι νεφροί σας λειτουργούν κανονικά.

### **Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση Xagrid από την κανονική**

Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση Xagrid από την κανονική ή αν κάποιος άλλος έχει πάρει το φάρμακό σας, ενημερώστε ένα γιατρό ή ένα φαρμακοποιό αμέσως. Δείξτε τους το κουτί του Xagrid.

### **Εάν ξεχάσετε να πάρετε το Xagrid**

Πάρτε τα καψάκιά σας αμέσως μόλις το θυμηθείτε. Πάρτε την επόμενη δόση σας τη συνηθισμένη ώρα. Μην πάρετε διπλή δόση για να αναπληρώσετε τη δόση που ξεχάσατε.

## **4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες**

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και το Xagrid μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους. Αν ανησυχείτε, επικοινωνήστε με τον γιατρό σας.



### **Σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες:**

Όχι συχνές: Καρδιακή ανεπάρκεια (τα σημεία περιλαμβάνουν δυσκολία στην αναπνοή, πόνο στο θώρακα, πρήξιμο των κάτω άκρων λόγω συσσώρευσης υγρού), σοβαρό πρόβλημα με τη συχνότητα ή το ρυθμό του καρδιακού κτύπου (κοιλιακή ταχυκαρδία, υπερκοιλιακή ταχυκαρδία ή κοιλιακή μαρμαρυγή), φλεγμονή του παγκρέατος που προκαλεί έντονο πόνο στην κοιλιά και την πλάτη (παγκρεατίτιδα), αίμα στον έμετο ή στα κόπρανα ή μαύρα κόπρανα, σοβαρή μείωση στα κύτταρα του αίματος που μπορεί να προκαλέσει αδυναμία, μώλωπες, αιμορραγία ή λοιμώξεις (πανκυτταροπενία), πνευμονική υπέρταση (τα σημεία περιλαμβάνουν δυσκολία στην αναπνοή, πρήξιμο στα πόδια ή τους αστραγάλους και τα χείλη και το δέρμα μπορούν να αποκτήσουν ένα γαλαζωπό χρώμα).  
Σπάνιες: Νεφρική ανεπάρκεια (όταν αποβάλλετε μικρή ή καμία ποσότητα ούρων), καρδιακή προσβολή.

**Αν παρατηρήσετε οποιοδήποτε από τα ακόλουθα, ενημερώστε τον γιατρό σας αμέσως.**

**Πολύ συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες: μπορεί να επηρεάσουν περισσότερα από 1 στα 10 άτομα**  
Πονοκέφαλος.

**Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες: μπορεί να επηρεάσουν έως και 1 στα 10 άτομα**

Ζάλη, κόπωση, γρήγορος κτύπος της καρδιάς, ακανόνιστος ή δυνατός κτύπος της καρδιάς (αίσθημα παλμών), αίσθημα αδιαθεσίας (ναυτία), διάρροια, στομαχικός πόνος, αέρια, αδιαθεσία (έμετος), μείωση του αριθμού των ερυθροκυττάρων του αίματος (ανααιμία), κατακράτηση υγρών ή εξάνθημα.

**Όχι συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες: μπορεί να επηρεάσουν έως και 1 στα 100 άτομα**

Αίσθημα αδυναμίας ή αδιαθεσίας, υπέρταση, ακανόνιστος κτύπος της καρδιάς, λιποθυμία, ρίγη ή πυρετός, δυσπεψία, απώλεια όρεξης, δυσκοιλιότητα, μώλωπες, αιμορραγία, πρήξιμο (οίδημα), απώλεια βάρους, μυϊκοί πόνοι, πόνος στις αρθρώσεις, πόνος στην πλάτη, μείωση ή απώλεια αισθήματος ή αίσθησης, όπως αιμωδία, ειδικά στο δέρμα, μη φυσιολογικό αίσθημα ή αίσθηση, όπως μυρμηγκιασμα και μουνδιάσματα και νυγμοί, αϋπνία, κατάθλιψη, σύγχυση, νευρική κατάσταση, ξηροστομία, απώλεια μνήμης, λαχάνιασμα, αιμορραγία από τη μύτη, σοβαρή λοίμωξη των πνευμόνων με πυρετό, δυσκολία στην αναπνοή, βήχας, φλέγμα, απώλεια μαλλιών, κνησμός ή αποχρωματισμός του δέρματος, ανικανότητα, πόνος στο θώρακα, μείωση των αιμοπεταλίων, η οποία αυξάνει τον κίνδυνο αιμορραγίας ή μώλωπα (θρομβοπενία), συσσώρευση υγρού γύρω από τους πνεύμονες ή αύξηση στις τιμές των ηπατικών ενζύμων. Ο γιατρός σας μπορεί να διενεργήσει εξέταση αίματος, η οποία ενδέχεται να δείξει αύξηση των ηπατικών σας ενζύμων.

**Σπάνιες ανεπιθύμητες ενέργειες: μπορεί να επηρεάσουν έως και 1 στα 1.000 άτομα**

Αιμορραγία των ούλων, αύξηση βάρους, έντονος πόνος στο θώρακα (στηθάγχη), νόσος του μυοκαρδίου (τα σημεία περιλαμβάνουν κόπωση, πόνο στο θώρακα και αίσθημα παλμών), διόγκωση καρδιάς, συσσώρευση υγρού γύρω από την καρδιά, επώδυνος σπασμός των αγγείων του αίματος στην καρδιά (σε κατάσταση ηρεμίας, συνήθως κατά τη διάρκεια της νύχτας ή νωρίς το πρωί) (στηθάγχη Prinzmetal), απώλεια συντονισμού, δυσκολία στην ομιλία, ξηρότητα δέρματος, ημικρανία, διαταραχές της όρασης ή διπλωπία, βούισμα στα αυτιά, ζάλη σε όρθια θέση (ειδικά όταν σηκώνεστε από καθιστή ή ύπτια στάση), αυξημένη ανάγκη για ούρηση το βράδυ, άλγος, γριπώδη συμπτώματα, υπνηλία, διαστολή αιμοφόρων αγγείων, φλεγμονή του παχέος εντέρου (τα σημεία περιλαμβάνουν: διάρροια, συνήθως με αίμα και βλέννα, στομαχικό πόνο, πυρετό), φλεγμονή του στομάχου (τα σημεία περιλαμβάνουν: πόνο, ναυτία, έμετο), περιοχή μη φυσιολογικής πυκνότητας στον πνεύμονα, αυξημένα επίπεδα κρεατινίνης στις εξετάσεις αίματος, τα οποία μπορεί να είναι σημείο νεφρικών προβλημάτων.

**Έχουν αναφερθεί οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες, αλλά δεν είναι γνωστό ακριβώς με ποια συχνότητα εμφανίζονται:**

- Δυνητικά απειλητικός για τη ζωή, ακανόνιστος καρδιακός κτύπος (κοιλιακή ταχυκαρδία δίκην ριπιδίου).
- Φλεγμονή του ήπατος, τα συμπτώματα περιλαμβάνουν ναυτία, έμετο, κνησμό, κιτρίνισμα του δέρματος και των ματιών, αποχρωματισμό των κοπράνων και των ούρων (ηπατίτιδα).

- Φλεγμονή των πνευμόνων (τα σημεία περιλαμβάνουν πυρετό, βήχα, δυσκολία στην αναπνοή, συριγμό, τα οποία προκαλούν ουλές στους πνεύμονες) (αλλεργική κυψελίτιδα, συμπεριλαμβανομένης της διάμεσης πνευμονοπάθειας, της πνευμονίτιδας).
- Φλεγμονή των νεφρών (σοληναριακή διάμεσος νεφρίτιδα).

### **Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών**

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών, μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

## **5. Πώς να φυλάσσετε το Xagrid**

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στο κουτί και την ετικέτα της φιάλης μετά τη λέξη ΛΗΞΗ. Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Το φάρμακο αυτό δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες φύλαξης.

Αν ο γιατρός σας σταματήσει το φάρμακο, μην κρατήσετε τα καψάκια που έχουν απομείνει εκτός αν σας το πει ο γιατρός σας. Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα οικιακά απορρίμματα. Ρωτήστε τον φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

## **6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες**

### **Τι περιέχει το Xagrid**

Η δραστική ουσία είναι η αναγρελίδη. Κάθε καψάκιο περιέχει 0,5 mg αναγρελίδης (ως υδροχλωρική αναγρελίδη).

Τα άλλα συστατικά είναι:

Περιεχόμενα καψακίου: ποβιδόνη (E1201), κροσποβιδόνη, λακτόζη άνυδρη, λακτόζη μονοϋδρική, κυτταρίνη μικροκρυσταλλική (E460) και μαγνήσιο στεατικό.

Περίβλημα καψακίου: Ζελατίνη και τιτανίου διοξείδιο (E171).

Μελάνι εκτύπωσης: Κόμμεα λάκκας, ισχυρό διάλυμα αμμωνίου, καλίου υδροξειδίου (E525), σιδήρου οξειδίου μέλαν (E172).

### **Εμφάνιση του Xagrid και περιεχόμενα της συσκευασίας**

Το Xagrid διατίθεται με τη μορφή αδιαφανών, λευκών, σκληρών καψακίων. Τα καψάκια έχουν το διακριτικό 'S 063'.

Τα καψάκια κυκλοφορούν σε φιαλίδια που περιέχουν 100 σκληρά καψάκια. Το φιαλίδιο περιέχει επίσης έναν μικρό σφραγισμένο περιέκτη. Αυτός περιέχει έναν παράγοντα ξήρανσης για να διατηρούνται τα καψάκια ξηρά. Διατηρήστε τον σφραγισμένο περιέκτη στο φιαλίδιο. Μην αφαιρέσετε ή φάτε τον παράγοντα ξήρανσης.

## **Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας και Παρασκευαστής**

Shire Pharmaceuticals Ireland Limited  
Block 2 & 3 Miesian Plaza  
50 – 58 Baggot Street Lower  
Dublin 2  
Ιρλανδία  
Τηλ: +800 66838470  
E-mail: medinfoEMEA@shire.com

**Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις .**

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στο δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>. Υπάρχουν επίσης σύνδεσμοι με άλλες ιστοσελίδες που αφορούν σπάνιες ασθένειες και θεραπείες.