

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Xagrid 0,5 mg kovat kapselit.

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kova kapseli sisältää anagrelidihydrokloridia vastaten 0,5 mg anagrelidia.

Apuaine(et), joiden vaikutus tunnetaan

Yksi kova kapseli sisältää laktoosimonohydraattia (53,7 mg) ja vedetöntä laktoosia (65,8 mg).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Kova kapseli.

Läpinäkymätön valkoinen kova kapseli, jossa on merkintä S 063.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Xagrid on tarkoitettu alentamaan kohonnutta trombosyyttitasoa riskinalaisilla essentiaalista trombosytemiaa (ET) sairastavilla potilailla, jotka eivät siedä heidän nykyistä lääkitystensä tai joiden nykyinen lääkitys ei ole alentanut kohonnutta trombosyyttitasoa hyväksyttävälle tasolle.

Riskinalainen potilas

Riskinalaista essentiaalista trombosytemiaa sairastavaksi potilaaksi määritellään potilas, jolla on vähintään yksi seuraavista piirteistä:

- > 60-vuotias tai
- trombosyyttimäärä > $1000 \times 10^9/l$ tai
- aiempi trombohemorraaginen tapahtuma.

4.2 Annostus ja antotapa

Lääkärillä, joka aloittaa hoidon Xagridilla, tulee olla kokemusta essentiaalisen trombosytemian hoidosta.

Annostus

Anagrelidin suositeltu aloitusannos on 1 mg/vrk, mikä tulisi antaa suun kautta kahteen annokertaan jaettuna (0,5 mg/annos).

Aloitusannosta tulisi pitää yllä ainakin yhden viikon ajan. Yhden viikon jälkeen annosta voidaan titrata potilaskohtaisesti, jotta löydetään pienin tehoava annos, mikä alentaa ja/tai säilyttää trombosyyttimäärän alle $600 \times 10^9/l$ ja ihanteellisesti tasojen $150 \times 10^9/l$ ja $400 \times 10^9/l$ välillä. Annoslisäys ei saa ylittää 0,5 mg/vrk millään yhden viikon jaksolla eikä suurin suositeltu kerta-annos saa ylittää 2,5 mg (ks. kohta 4.9). Kliinisen kehitystyön yhteydessä on käytetty annoksia, jotka olivat 10 mg/vrk.

Anagrelidi-hoidon vaikutuksia on seurattava säännöllisesti (ks. kohta 4.4). Jos aloitusannos on > 1 mg/vrk, trombosyyttilaskenta on suoritettava joka toinen päivä ensimmäisen hoitoviikon ajan ja sen jälkeen ainakin kerran viikossa, kunnes vakaa ylläpitoannos on saavutettu. Trombosyyttitason

aleneminen havaitaan tyypillisesti 14–21 päivän kuluttua hoidon aloittamisesta ja useimmilla potilailla riittävä hoitovaste havaitaan ja ylläpidetään annoksella, joka on 1–3 mg/vrk (ks. lisätietoja kliinisistä vaikutuksista kohdasta 5.1).

Läkkäät potilaat

Essentiaalista trombosytemiaa sairastavien iäkkäiden ja nuorten potilaiden välillä havaitut farmakokineettiset erot (ks. kohta 5.2) eivät anna aiheutta erilaista aloitusannosta tai erilaista annoksen titrausvaihetta yksilöllisen, potilaalle parhaan mahdollisen anagrelidiannostuksen saavuttamiseksi.

Kliinisissä tutkimuksissa anagrelidihoitoa saaneista potilaista noin 50 % oli yli 60-vuotiaita eikä näillä potilailla vaadittu ikäspesifisiä annosmuutoksia. Vakavien haittavaikutusten (enimmäkseen sydämeen liittyviä) esiintyvyys tämän ikäisillä potilailla oli kuitenkin odotetun mukaisesti kaksinkertainen.

Munuaisten vajaatoiminta

Tästä potilasväestöstä saatavilla olevat farmakokineettiset tiedot ovat rajalliset. Anagrelidi-hoidon mahdolliset vaarat ja hyödyt on arvioitava ennen kuin hoito aloitetaan munuaisten vajaatoimintaa sairastavalle potilaalle (ks. kohta 4.3).

Maksan vajaatoiminta

Tästä potilasväestöstä saatavilla olevat farmakokineettiset tiedot ovat rajalliset. Metaboloituminen maksan kautta on kuitenkin anagrelidin pääasiallinen poistumisreitti ja siksi maksan toiminnan voidaan olettaa vaikuttavan tähän. Sen vuoksi on suositeltavaa, ettei anagrelidihoitoa anneta potilaille, joilla on kohtalainen tai vaikea maksan vajaatoiminta. Anagrelidi-hoidon mahdolliset vaarat ja hyödyt potilailla, joilla on lievä maksan vajaatoiminta, on arvioitava ennen hoidon aloittamista (ks. kohdat 4.3 ja 4.4).

Pediatriiset potilaat

Anagrelidin turvallisuutta ja tehoa lasten hoidossa ei ole varmistettu. Annostuksesta lapsilla ja nuorilla on hyvin rajoitetusti kokemuksia. Anagrelidia tulee käyttää varoen tällä potilasryhmällä. Koska erityiset pediatrialle potilaille tarkoitetut ohjeet puuttuvat, WHO:n aikuisten essentiellia trombosytoosia koskevien diagnostisten kriteerien katsotaan olevan asianmukaisia pediatrialle potilaille. Essentiellin trombosytoosin diagnostisia ohjeita on noudatettava huolellisesti, ja diagnoosi on tarkistettava määrääjain uudelleen epäselvien tapausten kohdalla. Tällöin tavoitteena on oltava perinnöllisen ja sekundaarisen trombosytoosin erottaminen toisistaan. Se saattaa edellyttää geneettistä analyysia ja luumidiobiopsiaa.

Suuren riskin omaaville pediatrialle potilaille harkitaan tavallisesti sytoreduktiivista hoitoa.

Anagrelidihoitoon saa aloittaa vasta kun potilaalla on merkkejä taudin etenemisestä tai potilaalla on tromboosi. Jos hoito aloitetaan, anagrelidihoitoon hyötyjä ja riskejä on tarkkailtava säännöllisesti ja pysyvän hoidon tarve on arvioitava määrääjain.

Trombosyyttitaso tavoitteet määrittää hoitava lääkäri yksilökohtaisesti kunkin potilaan kohdalla.

Hoidon lopettamista on harkittava pediatrien potilaiden kohdalla, joilla tyydyttävää hoitovastetta ei ole saatu noin 3 kuukauden kuluttua.

Tällä hetkellä saatavissa olevan tiedon perusteella, joka on kuvattu kohdissa 4.4, 4.8, 5.1 ja 5.2, ei voida antaa suosituksia annostuksesta.

Antotapa

Suun kautta. Kapselit on nieltävä kokonaisina. Niitä ei saa murskata, eikä sisältöä saa liuottaa nesteeseen.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys anagrelidille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.
Potilaat, joilla on kohtalainen tai vaikea maksan vajaatoiminta.
Potilaat, joilla on kohtalainen vaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinin puhdistuma < 50 ml/min).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Maksan vajaatoiminta

Anagrelidi-hoidon mahdolliset vaarat ja hyödyt on arvioitava ennen kuin hoito aloitetaan lievää maksan vajaatoimintaa sairastavalle potilaalle. Sitä ei suositella potilaille, joilla transaminaasit ovat koholla (> 5 kertaa normaalin yläraja) (ks. kohdat 4.2 ja 4.3).

Munuaisten vajaatoiminta

Anagrelidi-hoidon mahdolliset vaarat ja hyödyt on arvioitava ennen kuin hoito aloitetaan munuaisten vajaatoimintaa sairastavalle potilaalle (ks. kohdat 4.2 ja 4.3).

Tarkkailu

Hoito vaatii potilaan tarkkaa kliinistä seuranta, johon kuuluu täydellinen verenkuvaa (hemoglobiini ja valkosolu- ja trombosyyttilaskenta), maksan toiminnan (ALAT ja ASAT), munuaisten toiminnan (seerumin kreatiniini ja urea) ja elektrolyyttien (kalium, magnesium ja kalsium) arviointi.

Trombosyytit

Trombosyyttimäärä kohoaa 4 päivän sisällä anagrelidihoidon lopettamisesta, ja se palaa hoitoa edeltävälle tasolle 10–14 vuorokauden kuluessa, mutta saattaa sen jälkeen kohota lähtötilanteen tasoa suuremmaksi. Siksi trombosyyttejä tulee seurata tiheästi.

Sydän ja verisuonet

Vakavia sydämeen ja verisuoniin kohdistuvia haittavaikutuksia on raportoitu, mukaan lukien, Kääntyvien kärkien takykardia (torsade de pointes), kammiotakykardia, kardiomyopatia, kardiomegalia ja kongestiivinen sydämen vajaatoiminta (ks. kohta 4.8).

Varovaisuutta on noudatettava käytettäessä anagrelidia potilaille, joilla tiedetään olevan QT-ajan pidentymisen riskitekijöitä, kuten jokin seuraavista: synnynnäinen pitkän QT-ajan oireyhtymä, aikaisempi tunnettu hankinnainen QTc-ajan pidentyminen, mahdollisesti QTc-aikaa pidentävien lääkkeiden käyttö tai hypokalemia.

Varovaisuutta on noudatettava myös väestöryhmillä, joilla anagrelidin tai sen vaikuttavan metaboliitin, 3-hydroksianagrelidin, maksimipitoisuus plasmassa (C_{max}) saattaa olla korkeampi, esim. maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla tai käytettäessä anagrelidia samanaikaisesti CYP1A2-estäjien kanssa (ks. kohta 4.5).

QTc-ajan vaikutuksen huolellinen tarkkailu on suotavaa.

Hoitoa edeltävää kardiovaskulaarista tutkimusta, mukaan lukien lähtötilanteen EKG-tutkimusta ja sydämen kaikututkimusta, suositellaan kaikille potilaille ennen anagrelidihoidon aloittamista. Kaikkia potilaita on seurattava säännöllisesti hoidon aikana (esim. EKG-tutkimus tai sydämen kaikututkimus) kardiovaskulaaristen vaikutusten varalta, jotka saattavat edellyttää kardiovaskulaarisia lisätutkimuksia ja tarkastusta. Hypokalemia ja hypomagnesemia on korjattava ennen anagrelidin antoa, ja säännöllinen seuranta on välttämätöntä hoidon aikana.

Anagrelidi on syklisen AMP fosfodiesteri III:n estäjä ja sen positiivisten inotrooppisten ja kronotrooppisten vaikutusten takia anagrelidia on käytettävä varoen kaikenikäisille potilaille, joilla tiedetään tai epäillään olevan sydänsairaus. Lisäksi potilaille, joilla ei epäillä sydänsairautta ja joilla hoitoa edeltävien kardiovaskulaaristen tutkimusten tulokset olivat normaalit, on esiintynyt vakavia kardiovaskulaarisia haittavaikutuksia.

Anagrelidia on käytettävä vain silloin, kun mahdolliset hoidosta koituvat hyödyt ovat mahdollisia riskejä suuremmat.

Keuhkoverenpainetauti

Keuhkoverenpainetautitapauksia on raportoitu anagrelidihoitoa saaneilla potilailla. Potilaat tulee arvioida taustalla olevien sydän- ja keuhkosairauksien merkkien ja oireiden varalta ennen anagrelidihoidon aloittamista sekä hoidon aikana.

Pediatriset potilaat

Anagrelidin käytöstä lapsilla on hyvin rajoitetusti tietoja ja siksi anagrelidia on käytettävä varoen tällä potilasryhmällä (ks. kohdat 4.2, 4.8, 5.1 ja 5.2).

Kuten aikuisväestön kohdalla, täydellinen verenkuvasta on otettava ja sydämen, maksan ja munuaisten toiminta on tarkistettava ennen hoitoa ja säännöllisesti hoidon aikana. Tauti saattaa edetä myelofibroosiin tai akuuttiin myelooiseen leukemiaan (AML). Vaikka tällaisen etenemisen nopeutta ei tiedetä, lasten sairauden kesto-aika on pidempi ja sen pahanlaatuisten muutosten riski saattaa sen vuoksi olla suurempi kuin aikuisilla. Lapsia on tarkkailtava säännöllisesti taudin etenemisen varalta tavanomaisten kliinisten käytäntöjen mukaisesti, kuten terveystarkastus, oleellisten sairauksien merkkien arviointi ja luuydinbiopsia.

Kaikki poikkeavuudet on arvioitava viipymättä, ja on ryhdyttävä asianmukaisiin toimenpiteisiin, joita saattavat olla annoksen pienentäminen tai annostuksen keskeyttäminen tai lopettaminen.

Kliinisesti merkittävät yhteisvaikutukset

Anagrelidi on syklisen AMP fosfodiesterasi III:n (PDE III) estäjä. Anagrelidin samanaikaista käyttöä muiden PDE III -estäjien, kuten milrinonin, amrinonin, enoksimonin, olprinonin ja silostatsolin kanssa ei suositella.

Samanaikaiseen anagrelidin ja asetyylihalisylihapon käyttöön on liittynyt merkittäviä verenvuototapahtumia (ks. kohta 4.5).

Apuaineet

Xagrid sisältää laktoosia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, saamelaisilla esiintyvä laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosi imeytymishäiriö, ei tule käyttää tätä lääkettä.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Anagrelidin ja muiden lääkevalmisteiden välisiä yhteisvaikutuksia selvittäviä farmakokineettisiä ja/tai farmakodynaamisia tutkimuksia on tehty vähän.

Muiden vaikuttavien aineiden vaikutukset anagrelidiin

- Ihmisillä tehdyt *in vivo* -yhteisvaikutustutkimukset ovat osoittaneet, että digoksiini ja varfariini eivät vaikuta anagrelidin farmakokinetiikkaan.

CYP1A2:n estäjät

- Anagrelidi metaboloituu pääasiallisesti CYP1A2:n välityksellä. Useiden lääkevalmisteiden, kuten fluvoksamiinin ja enoksasiinin, tiedetään estävän CYP1A2:n toimintaa, ja tällaiset lääkevalmisteet voivat teoriassa vaikuttaa haitallisesti anagrelidin poistumiseen.

CYP1A2:n indusoijat

- CYP1A2:n indusoijat (kuten omepratsoli) saattavat vähentää anagrelidille altistusta lisäämällä anagrelidin ensisijaisen aktiivisen metaboliitin pitoisuutta. Tämän vaikutusta anagrelidin turvallisuus- ja tehoprofiiliin ei ole varmistettu. Kliinistä ja biologista seuranta suositellaan siksi potilaille, jotka ottavat samanaikaisesti CYP1A2:n indusoijia. Tarvittaessa anagrelidin annosta voidaan säätää.

Anagrelidin vaikutukset muihin vaikuttaviin aineisiin

- Anagrelidilla on jonkin verran CYP1A2:n toimintaa estävä vaikutus, mikä voi teoriassa aiheuttaa yhteisvaikutuksen sellaisten yhtäaikaisesti annettujen lääkevalmisteiden kanssa, joilla on sama poistumismekanismi (esim. teofylliini).

- Anagrelidi on PDE III:n estäjä. Anagrelidi voi voimistaa sellaisten lääkevalmisteiden vaikutuksia, joilla on samanlaisia ominaisuuksia, kuten inotropit milrinoni, enoksimoni, amrinoni, olprinoni ja silostatsoli.
- Ihmisillä tehdyt *in vivo* -yhteisvaikutustutkimukset ovat osoittaneet, että anagrelidi ei vaikuta digoksiiniin ja varfariiniin farmakokinetiikkaan.
- Essentiaalisen trombosytämian hoitoon suositetuilla annoksilla anagrelidi voi vahvistaa sellaisten muiden lääkevalmisteiden vaikutuksia, jotka estävät tai modifioivat trombosyyttien toimintaa (esim. asetyylisalisyylihappo).
- Terveillä koehenkilöillä suoritettu kliininen yhteisvaikutustutkimus osoitti, että anagrelidin 1 mg toistuvasti kerran vuorokaudessa ja asetyylisalisyylihapon 75 mg kerran vuorokaudessa samanaikainen annostelu saattaa parantaa kunkin vaikuttavan aineen hyytymisenestön aggregaatiovaikutuksia, kun sitä verrataan yksinään annosteltuun asetyylisalisyylihappoon. Joillakin asetyylisalisyylihappoa ja anagrelidia samanaikaisesti saaneilla ET-potilailla on esiintynyt vakavaa verenvuotoa. Siksi anagrelidin ja asetyylisalisyylihapon samanaikaiseen käyttöön liittyvät mahdolliset riskit tulee arvioida ennen hoidon aloittamista erityisesti potilailla, joilla on korkea verenvuodon riskiprofiili.
- Anagrelidi voi aiheuttaa joillakin potilailla suolistohäiriöitä ja heikentää ehkäisytablettien imeytymistä.

Ruoka-aineiden yhteisvaikutukset

- Ruoka hidastaa anagrelidin imeytymistä, mutta se ei merkittävästi muuta systeemistä altistusta.
- Ruoan vaikutuksia hyötyosuuteen ei pidetä kliinisesti merkittävänä anagrelidin käytössä.

Pediatriset potilaat

Yhteisvaikutuksia on tutkittu vain aikuisille tehdyissä tutkimuksissa.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi

Naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, on käytettävä riittävää ehkäisyä anagrelidihoidon aikana.

Raskaus

Anagrelidin käytöstä raskaana olevilla naisilla ei ole riittävästi tietoa. Eläinkokeissa on havaittu lisääntymistoksisuutta (ks. kohta 5.3). Mahdollista vaaraa ihmisille ei tiedetä. Siksi Xagridin käyttöä ei suositella raskauden aikana.

Jos anagrelidia käytetään raskauden aikana tai jos potilas tulee raskaaksi lääkevalmisteen käytön aikana, potilaille on kerrottava mahdollisista sikiöön kohdistuvista vaaroista.

Imetys

Ei tiedetä, erittyvätkö anagrelidi/metaboliitit ihmisen rintamaitoon. Olemassa olevat tiedot koe-eläimistä ovat osoittaneet anagrelidin/metaboliittien erittyvän rintamaitoon.

Vastasyntyneeseen/imeväiseen kohdistuvia riskejä ei voida poissulkea. Rintaruokinta on lopetettava anagrelidihoidon ajaksi.

Hedelmällisyys

Ihmisiä koskevia tietoja anagrelidin vaikutuksesta hedelmällisyyteen ei ole olemassa. Urosrotilla ei havaittu vaikutusta hedelmällisyyteen tai lisääntymiskykyyn. Naarasrotilla anagrelidi häiritsti implantaatiota terapeuttista annosta suuremmilla annoksilla (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Kliinisissä tutkimuksissa raportoitiin yleisesti huimausta. Potilaiden ei tulisi ajaa tai käyttää koneita, kun he käyttävät anagrelidia, jos heillä esiintyy huimausta.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Anagrelidin turvallisuutta tutkittiin 4 avoimessa kliinisessä tutkimuksessa. Kolmessa tutkimuksessa turvallisuutta arvioitiin 942 potilaalla, joiden keskimääräinen anagrelidi-annos oli noin 2 mg/vrk. Näissä tutkimuksissa 22 potilasta sai anagrelidia 4 vuoden ajan.

Myöhemmässä tutkimuksessa turvallisuutta arvioitiin 3660 potilaalla, joiden keskimääräinen anagrelidi-annos oli noin 2 mg/vrk. Tässä tutkimuksessa 34 potilasta sai anagrelidia 5 vuoden ajan.

Yleisimmin havaittuja anagrelidiin liittyviä haittavaikutuksia olivat päänsärky, jota esiintyi noin 14 %:lla; palpitaatio, jota esiintyi noin 9 %:lla; nesteen kerääntyminen ja pahoinvointi, joita kumpaakin esiintyi noin 6 %:lla sekä ripuli, jota esiintyi noin 5 %:lla. Nämä haittavaikutukset ovat odotettavissa anagrelidin farmakologisten ominaisuuksien perusteella (PDE III:n inhibiatio). Vähittäinen annoksen titraus voi auttaa vähentämään näitä vaikutuksia (ks. kohta 4.2).

Haittavaikutusten luettelo

Kliinisistä tutkimuksista, markkinoille tulon jälkeisistä turvallisuustutkimuksista ja oma-aloitteisista ilmoituksista saadut haittavaikutukset on esitetty alla olevassa taulukossa. Ne on lueteltu elinjärjestelmän mukaan seuraavasti: Hyvin yleinen ($\geq 1/10$), Yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), Melko harvinainen ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), Harvinainen ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$); Hyvin harvinainen ($< 1/10\,000$), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin). Haittavaikutukset on kussakin esiintyvyyssuokassa esitetty haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

MedDRA-elinjärjestelmäluokka	Haittavaikutusten esiintyvyys				
	<i>Hyvin yleinen</i>	<i>Yleinen</i>	<i>Melko harvinainen</i>	<i>Harvinainen</i>	<i>Tuntematon</i>
<i>Veri ja imukudos</i>		Anemia	Pansytopenia Trombositopenia Verenvuoto Mustelmat		
<i>Aineenvaihdunta ja ravitsemus</i>		Nesteen kerääntyminen	Turvotus Painonlasku	Painonnousu	
<i>Hermosto</i>	Päänsärky	Huimaus	Masennus Amnesia Sekavuus Unettomuus Parestesia Hypestesia Hermostuneisuus Suun kuivuus	Migreeni Dysartria Uneliaisuus Koordinaatiohäiriöt	
<i>Silmät</i>				Diplopia Näköhäiriöt	
<i>Kuulo ja tasapainoelin</i>				Tinnitus	

MedDRA- elinjärjestelmäluo- kka	Haittavaikutusten esiintyvyys				
	<i>Hyvin yleinen</i>	<i>Yleinen</i>	<i>Melko harvinainen</i>	<i>Harvinainen</i>	<i>Tuntematon</i>
<i>Sydän</i>		Takykardia Palpitaatio	Ventrikulaarinen takykardia Kongesttiivinen sydämen vajaatoiminta Eteisvärinä Supraventrikulaarinen takykardia Rytmihäiriöt Hypertensio Pyörtyminen	Sydäninfarkti Kardiomyopatia Kardiomegalia Perikardium- effuusio Angina pectoris Posturaalinen hypotensio Vasodilataatio	Kääntyvien kärkien takykardia (torsade de pointes)
<i>Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina</i>			Keuhko- verenpainetauti Keuhkokuume Pleuraeffuusio Hengenahdistus Nenäverenvuoto	Keuhkoinfiltraatio	Interstitielli keuhkosairaus mukaan lukien keuhko- tulehdus ja allerginen alveoliitti
<i>Ruoansulatus- elimistö</i>		Ripuli Oksentelu Vatsakipu Pahoinvointi Ilmavaivat	Gastrointestinaali- nen verenvuoto Pankreatiitti Ruoka- haluttomuus Dyspepsia Ummetus Gastrointestinaali- nen häiriö	Koliitti Gastriitti Ienverenvuoto	
<i>Maksa ja sappi</i>			Maksaentsyymien lisääntyminen		Hepatiitti
<i>Iho ja ihonalainen kudos</i>		Ihottuma	Kaljuus Kutina Ihon värjäntyminen	Kuiva iho	
<i>Luusto, lihakset ja sidekudos</i>			Nivelkipu Lihaskipu Selkäkipu		
<i>Munuaiset ja virtsatiet</i>			Impotenssi	Munuaisten vajaatoiminta Yövirtsaus	Tubulo- interstitiaali- nen munuais- tulehdus
<i>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</i>		Väsytys	Rintakipu Kuume Vilunväreet Huonovointisuus Heikkous	Vilustumisen kaltaiset oireet Kipu Voimattomuus	

MedDRA- elinjärjestelmäluo- kka	Haittavaikutusten esiintyvyys				
	<i>Hyvin yleinen</i>	<i>Yleinen</i>	<i>Melko harvinainen</i>	<i>Harvinainen</i>	<i>Tuntematon</i>
<i>Tutkimukset</i>				Kohonnut veren kreatiniini	

Pediatriiset potilaat

Anagrelidia on annettu 48 potilaalle iältään 6-17 vuotta (19 lasta ja 29 nuorta) 6,5 vuoden ajan joko kliinisissä tutkimuksissa tai osana tautirekisteriä (ks. kohta 5.1).

Suurin osa havaituista haittavaikutuksista olivat samoja kuin valmisteyhteenvedossa luetellut. Turvallisuutta koskevat tiedot ovat kuitenkin rajoitettuja eikä niiden perusteella voida tehdä merkityksellistä vertailua aikuisten ja pediatristen potilaiden välillä (ks. kohta 4.4).

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Markkinoille tulon jälkeen on saatu ilmoituksia anagrelidin tahalliseen yliannostukseen. Ilmoitettuihin oireisiin kuuluu sinustakykardiaa ja oksentelua. Oireet hävisivät konservatiivisella hoidolla.

Suosittelua suuremmilla annoksilla anagrelidin on osoitettu alentavan verenpainetta ja aiheuttavan ajoittaista hypotensiota. Anagrelidin 5 mg:n kerta-annos voi johtaa verenpaineen laskuun, johon yleensä liittyy huimausta.

Anagrelidille ei ole osoitettu spesifistä antidootia. Yliannostustapauksessa vaaditaan potilaan tarkkaa kliinistä seurantaa, johon kuuluu trombosyyttitaso- ja trombositopenian valvonta. Tilanteen mukaan annosta tulee vähentää tai lääkitys keskeyttää, kunnes trombosyyttitaso palautuu normaalitasolle.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Muut antineoplastiset aineet, ATC-koodi: L01XX35.

Vaikutusmekanismi

Tarkkaa mekanismia, jolla anagrelidi alentaa veren trombosyyttitasoa, ei tunneta. Soluviljelytutkimuksissa anagrelidi esti transkriptiotekijöiden, mukaan lukien megakaryosyyttipoieesiin tarvittavien GATA-1- ja FOG-1-tekijöiden, ilmentymistä, mikä johti lopulta trombosyyttien tuotannon vähenemiseen.

Megakaryosyyttien muodostumista ihmisillä käsittelevät *in vitro* -tutkimukset ovat osoittaneet, että anagrelidin estävä vaikutus trombosyyttien muodostumiseen ihmisillä välittyy megakaryosyyttien kypsymisen hidastumisen kautta, jolloin niiden koko ja ploidia pienenee. Todisteita samanlaisesta *in vivo* -vaikutuksesta havaittiin hoidetuilta potilailta otetuissa luuydinbiopsianäytteissä.

Anagrelidi on syklisen AMP fosfodiesteri III:n estäjä.

Kliininen teho ja turvallisuus

Anagrelidin turvallisuutta ja tehoa trombosyyttien määrää alentavana aineena on arvioitu neljässä avoimessa kontrolloimattomassa kliinisessä tutkimuksessa (tutkimusnumerot 700-012, 700-014, 700-999 ja 13970-301), joihin osallistui yli 4000 potilasta, joilla oli myeloproliferatiivisia neoplasmoja (MPN). Essentiaalista trombosytemiaa sairastavilla potilailla täydellisen vasteen määrittäminen oli trombosyyttimäärän aleneminen $\leq 600 \times 10^9/l$ tai $\geq 50 \%$:n lasku alkutilanteesta ja alentuneen määrän ylläpysyminen ainakin 4 viikon ajan. Tutkimuksissa 700-012, 700-014, 700-999 ja 13970-301 täydelliseen vasteeseen vaadittu aika oli 4–12 viikkoa. Kliinistä hyötyä trombohemorragisten tapahtumien suhteen ei ole osoitettu vakuuttavasti.

Vaikutukset sydämen lyöntitiheyteen ja QTc-aikaan

Anagrelidin kahden annostason (0,5 mg:n ja 2,5 mg:n kerta-annokset) vaikutusta sydämen lyöntitiheyteen ja QTc-aikaan arvioitiin terveille aikuisille miehille ja naisille tehdyssä kaksoissokkoutetussa, satunnaistetussa, lumelääke- ja aktiivikontrolloidussa ristikkäistutkimuksessa.

Annoksen suuruuteen liittyvää nousua sydämen lyöntitiheydessä havaittiin ensimmäisten 12 tunnin aikana, ja tiheys nousi eniten suurin piirtein maksimipitoisuuksien aikana. Sydämen keskimääräisen lyöntitiheyden suurin muutos tapahtui 2 tuntia annostelusta, ja se oli +7,8 lyöntiä minuuttia kohden 0,5 mg:n annoksella ja +29,1 lyöntiä minuuttia kohden 2,5 mg:n annoksella.

Ohimenevää nousua keskimääräisessä QTc-ajassa havaittiin molemmilla annoksilla sydämen lyöntitiheyden nousujaksoilla, ja keskimääräisen QTcF-ajan (Fridericia-korjaus) suurin muutos oli +5,0 ms, joka ilmeni 2 tuntia 0,5 mg:n annoksen annostelusta ja +10,0 ms, joka ilmeni 1 tunti 2,5 mg:n annoksen annostelusta.

Pediatriset potilaat

Kahdeksan lapsen ja 10 nuoren avoimessa kliinisessä tutkimuksessa (mukaan lukien potilaat, jotka eivät aikaisemmin olleet saaneet anagrelidia tai jotka olivat saaneet anagrelidia korkeintaan 5 vuoden ajan ennen tutkimusta), mediaaniset trombosyyttitasot laskivat kontrolloiduille tasoille 12 viikon hoidon jälkeen. Nuorten keskimääräinen vuorokausiannos oli yleensä suurempi.

Pediatrisessa rekisteritutkimuksessa trombosyyttien mediaanitasot laskivat diagnoosista lähtien ja pysyivät muuttumattomina korkeintaan 18 kuukauden ajan essentiaalista tromboosia sairastavalla 14:llä pediatrisella potilaalla (4 lasta, 10 nuorta) anagrelidihoidon avulla. Aikaisemmissa avoimissa tutkimuksissa havaittiin trombosyyttien mediaanitasojen laskua 7 lapsella ja 9 nuorella, joiden hoito kesti 3 kuukaudesta 6,5 vuoteen.

Anagrelidin keskimääräinen vuorokauden kokonaisannos kaikissa tutkimuksissa essentiellia trombosytemiaa sairastavilla pediatrisilla potilailla oli hyvin vaihteleva, mutta tiedot kaiken kaikkiaan tukevat sitä käsitystä, että nuoret voisivat noudattaa aikuisille annettavia aloitus- ja ylläpitoannoksia ja että pienempi aloitusannos eli 0,5 mg vuorokaudessa olisi asianmukaisempi yli 6-vuotiaille lapsille (ks. kohdat 4.2, 4.4, 4.8 ja 5.2). Vuorokausiannoksen potilaskohtainen säätäminen kaikille pediatrisille potilaille on välttämätöntä.

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Suun kautta ihmisille annetusta anagrelidista ainakin 70 % imeytyy ruoansulatuskanavasta. Paastonneilla potilailla plasman huipputasot ilmenevät noin 1 tunnin kuluttua annostelusta. Terveiltä koehenkilöiltä saadut farmakokineettiset tiedot osoittivat, että ruoka alentaa anagrelidin C_{max} -arvoa 14 %, mutta lisää AUC-arvoa 20 %. Ruoka myös alensi aktiivisen metaboliitin, 3-hydroksianagrelidin, C_{max} -arvoa 29 %, mutta sillä ei ollut mitään vaikutusta AUC-arvoon.

Biotransformaatio

Anagrelidi metaboloituu pääasiallisesti CYP1A2:n välityksellä ja muodostaa 3-hydroksi-anagrelidin, joka metaboloituu edelleen CYP1A2:n avulla inaktiiviseksi metaboliitiksi, 2-amino-5,6-dikloori-3,4-dihydrokinatsoliiniksi.

Eliminaatio

Anagrelidin puoliintumisaika plasmassa on lyhyt, noin 1,3 tuntia, ja kuten on odotettavissa anagrelidin puoliintumisajan perusteella, sen kertymisestä plasmassa ei ole näyttöä. Alle 1 % erittyy virtsaan anagrelidinä. Keskimääräinen 2-amino-5,6-dikloori-3,4-dihydrokinatsoliinina virtsaan erittyvä määrä on noin 18–35 % annetusta annoksesta.

Tulokset eivät myöskään viittaa anagrelidin puhdistuman itseinduktion esiintymiseen.

Lineaarisuus

Annossuhteellisuutta on havaittu annosvälillä 0,5 mg - 2 mg.

Pediatriiset potilaat

Farmakokineettinen tieto koskien altistuneita paastoavia lapsia ja nuoria (ikävaihtelu 7–16 v.), jotka sairastivat essentiaalista trombosytemiaa osoittaa, että anagrelidin annostukseen normalisoitu altistuminen, C_{max} ja AUC, olivat yleensä suurempia lapsilla/nuorilla kuin aikuisilla. Lisäksi havaittiin trendi, jonka mukaan annostukseen normalisoitu altistuminen aktiiviselle metaboliitille oli suurempaa.

Iäkkäät potilaat

Farmakokineettiset tiedot essentiaalista trombosytemiaa sairastavilla iäkkäillä (65–75-vuotiailla) paastonneilla potilailla verrattuna (22–50-vuotiaisiin) paastonneisiin aikuispotilaisiin osoittivat iäkkäillä potilailla anagrelidin C_{max} :n 36-prosenttista ja AUC:n 61-prosenttista nousua, mutta aktiivisen metaboliitin, 3-hydroksianagrelidin C_{max} :n 42-prosenttista ja AUC:n 37-prosenttista laskua. Nämä erot aiheutuivat todennäköisesti anagrelidin vähäisemmästä presysteemisestä metaboloitumisesta 3-hydroksianagrelidiksi iäkkäillä potilailla.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Toistetun annoksen toksisuus

Annettaessa toistuvia annoksia anagrelidia suun kautta koirille subendokardiaalista verenvuotoa ja paikallisia sydänlihaskuolioita havaittiin uroksilla ja naarailta annosten ollessa vähintään 1 mg/kg/vrk. Urokset olivat naaraita herkempiä. Suurin annos, jonka ei havaittu aiheuttavan haittavaikutuksia (NOEL) uroskoirilla (0,3 mg/kg/vrk), vastaa anagrelidin osalta 0,1-kertaista, BCH24426-metaboliitin osalta 0,1-kertaista ja RL603-metaboliitin osalta 1,6-kertaista ihmisen AUC-arvoa 2 mg/vrk:n annoksilla.

Lisääntymistoksikologia

Hedelmällisyys

Urosrotilla suun kautta annettujen enintään 240 mg/kg/vrk:n anagrelidiannosten (kehon pinta-alaan nähden > 1000 kertaa 2 mg/vrk:n annos) ei havaittu vaikuttavan hedelmällisyyteen ja lisääntymiskykyyn. Naarasrotilla havaittiin implantaation epäonnistumisten ja alkion menetysten lisääntymistä sekä elävien alkioiden keskimääräisen lukumäärän pienenemistä 30 mg/kg/vrk:n annoksilla. Tämän haittavaikutuksen NOEL (10 mg/kg/vrk) vastasi anagrelidin osalta 143 kertaa suurempaa, BCH24426-metaboliitin osalta 12 kertaa suurempaa ja RL603-metaboliitin osalta 11 kertaa suurempaa AUC-arvoa kuin ihmisillä, jotka saavat anagrelidia 2 mg/vrk suun kautta.

Sikiön ja alkion kehitystä koskevat tutkimukset

Emoille toksiset anagrelidi-annokset rotilla ja kaneilla liitettiin lisääntyneeseen alkioresorptioon ja sikiökuolleisuuteen.

Naarasrotilla tehdyssä pre- ja postnataalista kehitystä koskevassa tutkimuksessa suun kautta annetut ≥ 10 mg/kg:n anagrelidiannokset pidensivät haittattomasti tiineysaikaa. NOEL-annoksella (3 mg/kg/vrk) anagrelidin ja sen BCH24426- ja RL603-metaboliittien AUC-arvot olivat 14, 2 ja 2 kertaa suuremmat kuin AUC-arvo ihmisillä, jotka saavat anagrelidia 2 mg/vrk suun kautta.

Anagrelidi ≥ 60 mg/kg:n annoksina pidensi synnytysaikoja ja lisäsi sikiöiden kuolemia. NOEL-annoksella (30 mg/kg/vrk) anagrelidin ja sen BCH24426- ja RL603-metaboliittien AUC-arvot olivat

425 kertaa, 31 kertaa ja 13 kertaa suuremmat kuin AUC-arvo ihmisillä, jotka saavat anagrelidia 2 mg/vrk suun kautta.

Mutageeninen ja karsinogeeninen potentiaali

Anagrelidin mahdollista genotoksista vaikutusta koskevat tutkimukset eivät osoittaneet mutageenisia eivätkä klastogeenisiä vaikutuksia.

Rotilla tehdyssä kaksivuotisessa karsinogeenisyystutkimuksessa havaittiin ei-neoplastisia ja neoplastisia sekä liialliseen farmakologiseen vaikutukseen liittyviä tai niistä johtuvia löydöksiä. Muun muassa lisämunaisten feokromosytoomat lisääntyivät verrattuna vertailuryhmän koiraisiin kaikilla annoksilla (≥ 3 mg/kg/vrk) sekä naaraisiin, jotka saivat vähintään 10 mg/kg/vrk. Alhaisin koiraille annettu annos (3 mg/kg/vrk) vastaa 37-kertaisesti AUC-altistusta ihmisellä, jonka annostuksena on 1 mg kahdesti päivässä. Kohdun epigeneettiset adenokarsinoomat saattavat liittyä CYP1-perheen entsyymi-induktioon. Niitä havaittiin naarailta, joiden saama annos oli 30 mg/kg/vrk. Tämä vastaa 572-kertaisesti AUC-altistusta ihmisellä, jonka annostus on 1 mg kahdesti päivässä.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Kapselin sisältö

Povidoni (E1201)

Vedetön laktoosi

Laktoosimonohydraatti

Mikrokiteinen selluloosa (E460)

Krospovidoni

Magnesiumstearaatti

Kapselikuori

Liivate

Titaanidioksidi (E171)

Painomuste

Sellakka

Vahva ammoniumliuos

Kaliumhydroksidi (E525)

Musta rautaoksidi (E172)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen

6.3 Kesto aika

4 vuotta

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

Suuritiheyksisestä polyetyleenistä (HDPE) valmistetut pullot, joissa on turvasuljin ja kuivate ja jotka sisältävät 100 kapselia.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Ei erityisvaatimuksia.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO

EU/1/04/295/001

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 16. marraskuuta 2004
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 16. marraskuuta 2014

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla
<http://www.ema.europa.eu/>.

LIITE II

- A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T)
VALMISTAJA(T)**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT
TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT
LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA
KÄYTTÖÄ**

A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T) VALMISTAJA(T)

Erän vapauttamisesta vastaavan (vastaavien) valmistajan (valmistajien) nimi (nimet) ja osoite (osoitteet)

Wasdell Packaging Limited, Units 1, 2, 3, 5, 6, 7 & 8 Euro Way Industrial Estate, Blagrove, Swindon, SN5 8YW, Iso-Britannia.

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Reseptilääke, jonka määräämiseen liittyy rajoitus (ks. Liite I: valmisteyhteenvedon kohta 4.2).

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

Myyntiluvan haltijan on tiedotettava Euroopan komissiolle tämän päätöksen perusteella hyväksytyyn lääkevalmisteen markkinointisuunnitelmista.

- **Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset**

Tämän lääkevalmisteen osalta veloitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritelty Euroopan Unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EC Artiklassa 107c(7), ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

- **Riskinhallintasuunnitelma (RMP)**

Ei sovelleta.

LIITE III

MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

**ULKOPAKKAUKSESSA JA SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT
MERKINNÄT**

(ULKOPAKKAUS JA PULLON MYYNTIPÄÄLLYSMERKINTÄ)

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Xagrid 0,5 mg kapseli, kova
anagrelidi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kova kapseli sisältää anagrelidihydrokloridia vastaten 0,5 mg anagrelidia

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää myös laktoosia. Ks. lisätietoja pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

100 kovaa kapselia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Suun kautta.
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Shire Pharmaceuticals Ireland Ltd.
Dublin 2
Irlanti

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/04/295/001

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLE

Xagrid (vain ulkopakkauksessa)

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC:
SN:
NN:

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa potilaalle

Xagrid 0,5 mg kovaa kapselia anagrelidi

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat lääkkeen ottamisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä tule antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä Xagrid on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Xagridia
3. Miten Xagridia otetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Xagridin säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Xagrid on mihin ja sitä käytetään

Xagrid sisältää vaikuttavaa ainetta, anagrelidia. Xagrid on lääke, joka häiritsee verihiutaleiden muodostumista. Se vähentää luuytimen tuottamien verihiutaleiden lukumäärää, mikä johtaa veren verihiutalemäärän alenemiseen kohti normaalitasoa. Siksi sitä käytetään essentiaalista trombosytemiaa sairastavien potilaiden hoitoon.

Essentiaalinen trombosytemia on sairaus, joka ilmenee, kun luuydin tuottaa liikaa verihiutaleita. Verihiutaleiden runsaus veressä voi aiheuttaa vakavia verenkierto- ja hyytymishäiriöitä.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Xagridia

Älä ota Xagridia

- jos olet allerginen anagrelidille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6). Allerginen reaktio voi ilmetä ihottumana, kutiamisena, kasvojen tai huulien turpoamisena tai hengenahdistuksena;
- jos sinulla on kohtalainen tai vaikea maksan vajaatoiminta;
- jos sinulla on kohtalainen tai vaikea munuaisten vajaatoiminta.

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin kanssa ennen kuin otat Xagridia

- jos sinulla on sydänvaivoja tai luulet, että sinulla saattaisi olla niitä
- jos sinulla on synnynnäisesti tai suvussasi on aikaisemmin esiintynyt QT-ajan pidentymistä (mikä näkyy EKG:ssä, sydämen toiminnan sähköisessä rekisteröinnissä) tai otat muita lääkkeitä, jotka aiheuttavat poikkeavia EKG-muutoksia, tai veresi elektrolyyttien, esim. kaliumin, magnesiumin tai kalsiumin, pitoisuudet ovat alhaiset (ks. kohta ”Muut lääkevalmisteet ja Xagrid”)

- jos sinulla on maksa- tai munuaisvaivoja.

Jos Xagridia otetaan yhdessä asetyylisalisyylihapon kanssa, on olemassa vakavien verenvuotojen esiintymisen lisääntynyt riski (ks. kohta ”Muut lääkevalmisteet ja Xagrid”). Asetyylisalisyylihappoa käytetään kivunlievitykseen, kuumeen alentamiseen ja veren hyytymisen estämiseen. Sitä sisältävät useat lääkkeet, ja se tunnetaan myös nimellä aspiriini.

Lapset ja nuoret

Tämän lääkkeen käytöstä lapsilla ja nuorilla on niukasti tietoa, ja sen vuoksi Xagridia tulee käyttää varoen.

Muut lääkevalmisteet ja Xagrid

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan otat tai olet äskettäin ottanut tai saatat ottaa muita lääkkeitä.

Kerro lääkärillesi, jos olet ottanut joitakin seuraavista lääkkeistä:

- lääkkeitä, jotka voivat muuttaa sydämesi rytmiä, esim. sotaloli, amiodaroni
- fluvoksamiinia masennuksen hoitoon
- tiettyjä infektion hoidossa käytettyjä antibiootteja, kuten enoksasiinia
- teofylliinia vaikean astman ja hengitysvaikeuksien hoitoon
- lääkkeitä sydänsairauksien hoitoon, kuten milrinoni, enoksimoni, amrinoni, olprinoni ja silostatsoli
- asetyylisalisyylihappoa (se on useiden lääkkeiden sisältämä aine, jota käytetään kivun lievittämiseen ja kuumeen alentamiseen, sekä veren hyytymisen estämiseen, se tunnetaan myös nimellä aspiriini)
- muita lääkkeitä verihituleisiin vaikuttavien sairauksien hoitoon, esim. klopidogreeli
- omepratsolia mahahapon tuotannon vähentämiseen
- suun kautta otettavia ehkäisytabletteja: jos sinulla esiintyy voimakasta ripulia, kun otat tätä lääkettä, se saattaa vähentää ehkäisytabletin vaikutusta, ja lisäehkäisymenetelmä on silloin suositeltavaa (esim. kondomi). Katso ottamasi ehkäisytabletin ohjeet pakkausselosteesta.

Xagrid tai nämä lääkkeet eivät ehkä toimi halutulla tavalla, jos niitä otetaan yhdessä.

Jos et ole varma, pyydä lääkäriltäsi tai apteekista neuvoa.

Raskaus ja imetys

Kerro lääkärillesi, jos olet raskaana tai suunnittelet raskautta. Raskaana olevien naisten ei tulisi ottaa Xagridia. Naisten, joilla on mahdollisuus tulla raskaaksi, on käytettävä tehokasta ehkäisymenetelmää ottaessaan Xagridia. Keskustele lääkärisi kanssa, jos tarvitset neuvoja ehkäisyssä.

Kerro lääkärillesi, jos imetät tai suunnittelet imettäväsi lastasi. Imettävien äitien ei tulisi ottaa Xagridia. Sinun on lopetettava imettäminen, jos otat Xagridia.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Jotkut Xagridia ottaneet potilaat ovat ilmoittaneet huimauksesta. Älä aja tai käytä koneita, jos sinulla on huimausta.

Xagrid sisältää laktoosia

Tämä lääke sisältää laktoosia. Jos sinulle on kerrottu, että sinulla on jokin sokeri-intoleranssi, keskustele lääkärisi kanssa ennen tämän lääkkeen ottamista.

3. Miten Xagridia otetaan

Ota Xagridia juuri siten kuin lääkäri on määrännyt. Tarkista ohjeet lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma.

Eri ihmisille määrätyn Xagridin määrä voi vaihdella ja määrä riippuu tilastasi. Lääkärisi määrää sinulle sopivimman annoksen.

Tavallinen Xagridin aloitusannos on 1 mg. Otat tämän annoksen yhtenä 0,5 mg:n kapselina kahdesti vuorokaudessa vähintään yhden viikon ajan. Tämän jälkeen lääkärisi voi joko lisätä tai vähentää ottamiesi kapselien lukumäärää, jotta voidaan löytää annos, joka sopii sinulle parhaiten ja joka hoitaa tilaasi tehokkaimmin.

Kapselit tulee nielaista kokonaisina vesilasillisen kanssa. Kapseleita ei saa murskata, eikä niiden sisältöä saa liuottaa nesteeseen. Voit ottaa kapselit ruoan kanssa tai aterian jälkeen tai tyhjään vatsaan. Kapseli(t) on paras ottaa samaan aikaan joka päivä.

Älä ota enempää kapseleita kuin mitä lääkärisi on suositellut.

Lääkärisi pyytää sinua verikokeisiin säännöllisin väliajoin, jotta voidaan tarkistaa, että lääke toimii tehokkaasti ja että maksasi ja munuaisesi toimivat hyvin.

Jos otat enemmän Xagridia kuin sinun pitäisi

Jos otat enemmän Xagridia kuin sinun pitäisi tai jos joku muu on ottanut lääkeettäsi, kerro siitä lääkäriillesi tai apteekkiin välittömästi. Näytä heille Xagrid-pakkaus.

Jos unohtat ottaa Xagridia

Ota kapselit heti, kun muistat. Ota seuraava annos tavanomaiseen aikaan. Älä ota kaksinkertaista annosta korvataksesi unohtamasi kerta-annoksen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, Xagrid-valmistekin voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa. Jos olet huolestunut, kerro siitä lääkäriillesi.

Vakavia haittavaikutuksia:

Melko harvinaiset: Sydämen vajaatoiminta (merkkejä ovat hengästyminen, rintakipu, alaraajojen turvotus nestekeräytymän vuoksi), sydämen lyöntinopeuden tai –rytmin vaikea ongelma (ventrikulaarinen takykardia, supraventrikulaarinen takykardia tai eteisvärinä), haimatulehdus, joka aiheuttaa voimakasta vatsa- ja selkäkipua (pankreatiitti), verioksennus tai veriset tai mustat ulosteet, verisolujen vakava väheneminen, joka voi aiheuttaa heikkoutta, mustelmia, verenvuotoa tai infektioita (pansytopenia), keuhkoverenpainetauti (merkkejä ovat hengästyminen, säärien tai nilkkojen turvotus ja ihon ja huulien mahdollinen sinertäväksi muuttuminen).

Harvinaiset: Munuaisten vajaatoiminta (kun virtsasi on vähäistä tai sitä ei erity lainkaan), sydänkohtaus.

Jos sinulla esiintyy mitä tahansa näistä haittavaikutuksista, ota heti yhteys lääkäriisi.

Hyvin yleisiä haittavaikutuksia saattaa esiintyä useammalla kuin yhdellä henkilöllä 10:stä
Päänsärky.

Yleisiä hättäväsäikutuksia säattaa esiintyä enintään 1 henkilöllä 10:stä

Heitehuimaus, väsymys, nopea sydämensyke, epäsäännöllinen tai voimakas sydämensyke (sydämen tykytykset), pahoinvointi, ripuli, vatsakipu, ilmavaivat, oksentelu, veren punasolujen määrän väheneminen (anemia), nesteen kertyminen kehoon tai ihottuma.

Melko harvinaisia hättäväsäikutuksia säattaa esiintyä enintään 1 henkilöllä 100:sta

Heikko olo tai huonovointisuus, korkea verenpaine, rytmihäiriöt, pyörtäminen, vilunväristykset tai kuume, ruoansulatusvaivat, ruokahaluttomuus, ummetus, mustelmat, verenvuoto, turvotus (ödeema), painonlasku, lihaskivut, nivelkivut, selkäkipu, heikentynyt tuntoaisti tai tuntoaistin menetys, etenkin iholla, epätavallinen tunne tai tunto kuten pistely ja kihelmöinti, unettomuus, masennus, sekavuus, hermostuneisuus, suun kuivuu, muistinmenetys, hengenahdistus, nenäverenvuoto, vakava keuhkoinfektio, johon liittyy kuumetta, hengästyminen, yskä, limaisuus, hiustenlähtö, ihon kutina tai värjäytyminen, impotenssi, rintakipu, verihiutaleiden väheneminen, mikä lisää verenvuodon tai mustelmien riskiä (trombosytopenia), nesteen kerääntyminen keuhkojen ympärille tai maksaentsyymiarvojen nousu. Lääkärisi voi tehdä verikokeen, joka säattaa osoittaa veren maksaentsyymiarvojen nousun.

Harvinaisia hättäväsäikutuksia säattaa esiintyä enintään 1 henkilöllä 1 000:sta

Lenverenvuoto, painonnousu, vaikea rintakipu (angina pectoris), sydänlihassairaus (merkkejä ovat väsymys, rintakipu ja sydämen tykytykset), sydämen suurentuminen, nesteen kertyminen sydämen ympärille, koordinaatiokyvyn menetys, puhevaikeudet, kuiva iho, migreeni, näköhäiriöt tai kahtena näkeminen, korvien soiminen, heitehuimaus seisomaan noustessa (erityisesti istualta tai makuulta), tihentynyt virtsaamistarve yöllä, kipu, ”influenssan kaltaiset” oireet, uneliaisuus, verisuonien laajentuminen, paksusuolitulehdus (merkkejä ovat ripuli, jossa on tavallisesti verta ja limaa, vatsakipu, kuume), mahatulehdus (merkkejä ovat kipu, pahoinvointi, oksentelu), epätavallisen tiheyden alue keuhkoissa, verikokeissa havaittava kohonnut kreatiniinitaso, joka säattaa olla munuaisongelmien merkki.

Säuraavia hättäväsäikutuksia on raportoitu, mutta niiden esiintymistiheyttä ei tiedetä:

- mahdollisesti hengenvaaralliset, epäsäännölliset sydämen lyönnit (kääntyvien kärkien takykardia, torsade de pointes)
- maksatulehdus, jonka oireita ovat pahoinvointi, oksentelu, kutina, ihon ja silmien keltaisuus, ulosteen ja virtsan värjäytyminen (hepatiitti)
- keuhkotulehdus, joka aiheuttaa keuhkojen arpeutumista (merkkejä ovat kuume, yskä, hengitysvaikeudet, hengityksen vinkuminen) (allerginen alveoliitti, ml. interstitielli keuhkosairaus, keuhkotulehdus)
- munuaistulehdus (tubulointerstitiaalinen nefriitti).

Hättäväsäikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset hättäväsäikutuksia, kerro niistä lääkäriille tai apteekkikihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia hättäväsäikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa hättäväsäikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla hättäväsäikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Xagridin säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä pakkauksessa ja pullon etiketissä mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (”EXP”) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

Jos lääkärisi keskeyttää lääkityksesi, älä säilytä jäljelle jääneitä kapseleita, ellei lääkärisi näin määrää.

Lääkkeitä ei tule heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Xagrid sisältää

Vaikuttava aine on anagrelidi. Kukin kapseli sisältää 0,5 mg anagrelidia (anagrelidihydrokloridina).

Muut aineet ovat:

Kapselin sisältö: povidoni (E1201), krospovidoni, vedetön laktoosi, laktoosimonohydraatti, mikrokiteinen selluloosa (E460) ja magnesiumstearaatti.

Kapselikuori: liivate ja titaanidioksidi (E171).

Painomuste: sellakka, vahva ammoniumliuos, kaliumhydroksidi (E525), musta rautaoksidi (E172).

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko (-koot)

Xagrid toimitetaan läpinäkymättöminä valkoisina kovina kapseleina. Niissä on merkintä 'S 063'. Kapselit ovat pulloissa, joissa on 100 kovaa kapselia. Pullossa on myös pieni suljettu säiliö. Säiliö sisältää kosteutta poistavaa ainetta, joka pitää kapselit kuivana. Pidä suljettu säiliö pullossa. Älä poista tai syö kosteutta poistavaa ainetta.

Myyntiluvan haltija

Shire Pharmaceuticals Ireland Limited
Block 2 & 3 Miesian Plaza
50 – 58 Baggot Street Lower
Dublin 2
Irlanti
Puh/Tel: +44(0)1256 894 959
E-mail: medinfoEMEA@shire.com

Valmistaja

Wasdell Packaging Limited
Units 1, 2, 3, 5, 6, 7 & 8 Euro Way Industrial Estate
Blagrove
Swindon
SN5 8YW
Iso-Britannia

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <http://www.ema.europa.eu/>. Siellä on myös linkkejä muille harvinaisten sairauksien ja harvinaislääkkeiden www-sivuille.