

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Xagrid 0,5 mg kõvakapslid.

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks kõvakapsel sisaldab 0,5 mg anagrelidi (anagrelidvesinikkloriidina).

Teadaolevat toimet omav(ad) abiaine(d)

Üks kõvakapsel sisaldab laktoosmonohüdraati (53,7 mg) ja veevaba laktoosi (65,8 mg).

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Kõvakapsel.

Valge läbipaistmatu kapsel märgendiga S 063.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Xagrid'i kapslid on näidustatud trombotsüütide suurenenud arvu vähendamiseks riskirühma kuuluvatel essentsiaalse trombotsüteemiaga (ET) haigetel, kes ei talu hetkel kasutatavat ravimit või kelle suurenenud trombotsüütide arv pole ravi tulemusel langenud vastuvõetava tasemeni.

Riskirühma kuuluv patsient

Riskirühma kuuluv essentsiaalse trombotsüteemiaga haige on defineeritud ühe või mitme alltoodud tunnusjoonega:

- vanus > 60 aasta
- trombotsüütide arv > $1000 \times 10^9/l$ või
- varem esinenud trombohemorraagilised juhud.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ravi Xagrid'iga peaks alustama arst, kellel on piisavalt kogemusi essentsiaalse trombotsüteemiaga patsientide ravi osas.

Annustamine

Anagrelidi soovitatav algannus on 1 mg/päevas, mida manustatakse peroraalselt kahe eraldi annusena (0,5 mg/annus).

Algannust tuleb manustada vähemalt üks nädal. Nädala pärast võib annust individuaalselt muuta, et leida väikseim toimet avaldav raviannus, mis on vajalik trombotsüütide koguarvu vähendamiseks või hoidmiseks alla $600 \times 10^9/l$, ideaalne oleks vahemik $150 \times 10^9/l$ ja $400 \times 10^9/l$. Annuse inkrement ei tohi ühe nädala jooksul ületada 0,5 mg/päevas ja soovitatav maksimaalne üksikannus ei tohi olla üle 2,5 mg (vt lõik 4.9). Kliiniliste uuringute ajal kasutati annust 10 mg/päevas.

Anagrelidi ravi efektiivsust tuleb pidevalt monitoorida (vt lõik 4.4). Algannuse korral > 1 mg/päevas tuleks trombotsüütide arvu mõõta esimesel ravinädalal iga kahe päeva tagant ja seejärel vähemalt kord nädalas kuni stabiilse säilitusannuse saavutamiseni. Trombotsüütide arv hakkab vähenema tavaliselt 14 kuni 21 päeva pärast ravi alustamist ja enamiku patsientide puhul hakkab ravi mõju ilmema

annuse juures 1 kuni 3 mg/päevas, mis tavaliselt jääb ka edasiseks raviannuseks (ravi toime kohta vt 5.1).

Eakad

Essentsiaalse trombotsüteemiaga eakate ja noorte patsientide vahel täheldatud farmakokineetilised erinevused (vt lõik 5.2) ei nõua erinevate raviskeemide kasutamist ravi alustamisel või erinevate tiitrimissammude kasutamist anagrelidi raviskeemi individuaalseks optimeerimiseks patsientidele.

50% patsientidest, keda kliiniliste uuringute käigus raviti anagreliidiga, olid üle 60 aasta vanused, kusjuures nende patsientide puhul ei kasutatud spetsiifilisi, vanusest lähtuvaid annuseid. Siiski, nagu võiski arvata, esines selle vanuserühma patsientidel kaks korda rohkem kõrvaltoimeid (peamiselt südamega seotud).

Neerukahjustus

Farmakokineetilised andmed selle patsiendirühma kohta on piiratud. Neerukahjustustega patsientidel tuleb enne ravi määramist hinnata anagrelidi kahju ja kasu suhet (vt lõik 4.3).

Maksakahjustus

Farmakokineetilised andmed selle patsiendirühma kohta on piiratud. Samas kujutab maksa metabolism endast anagrelidi põhilist väljutusteed ja seega võib oodata selle protsessi mõjustamist maksafunktsiooni poolt. Sellepärast ei ole mõõduka või raske maksakahjustusega patsientide ravi anagreliidiga soovitatav. Kerge või mõõduka maksakahjustustega patsientidele tuleb enne ravi määramist teostada anagrelidi ohu/kasu analüüs (vt lõigud 4.3 ja 4.4).

Lapsed

Anagrelidi ohutus ja efektiivsus lastel ei ole tõestatud. Lastel ja noorukitel on kasutamise kogemus väga piiratud; anagrelidi kasutamisel selles patsiendirühmas tuleb olla ettevaatlik. Kuna laste kohta puuduvad eraldi suunised, loetakse laste suhtes kohaldatavateks Maailma Terviseorganisatsiooni essentsiaalse trombotsüteemiaga täiskasvanute diagnoosikriteeriume. Essentsiaalse trombotsütemia diagnoosimise suuniseid tuleb hoolikalt järgida ja kahtluse korral diagnoosi perioodiliselt uuesti hinnata, püüdes eristada seda pärilikust või sekundaarsest trombotsütoosist, mis võib nõuda geneetilist analüüsi või luuüdi biopsiat.

Kõrge riskiga pediaatriliste patsientide korral kaalutakse tavaliselt tsütoreduktiivset ravi.

Anagreliidravi võib alustada vaid siis, kui patsiendil esineb märke haiguse progresseerumisest või tekib tromboos. Kui ravi on alustatud, tuleb regulaarselt jälgida anagreliidravi kasu-riski suhet ja hinnata ravi jätkamise vajadust.

Trombotsüütidega seotud eesmärgid määrab raviarst igal üksikul juhul eraldi.

Laste puhul, kellel ei ole pärast ligikaudu 3 kuud tekkinud rahuldavat ravivastust, tuleb kaaluda ravi katkestamist (vt lõik 4.4).

Antud hetkel teadaolevad andmed on esitatud lõikudes 4.4, 4.8, 5.1 ja 5.2, aga soovitusi annustamise kohta ei ole võimalik anda.

Manustamisviis

Suukaudne. Kapslid tuleb tervelt alla neelata. Ärge purustage kapsleid ega lahustage nende sisu vedelikus.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus anagrelidi või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.

Mõõduka või raske maksakahjustusega patsiendid.

Mõõduka või raske neerukahjustusega patsiendid (kreatiniini kliirens < 50 ml/min).

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Maksakahjustus

Kerge või mõõduka maksakahjustusega patsientidele tuleb enne ravi määramist teostada anagrelüüdi ohu/kasu analüüs. Ravimit ei soovitata patsientidele, kellel transaminaaside aktiivsus on suurenenud (> 5 korda üle normi ülemise piiri) (vt lõigud 4.2 ja 4.3).

Neerukahjustus

Neerukahjustustega patsientidel tuleb enne ravi määramist teostada anagrelüüdi ohu/kasu analüüs (vt lõigud 4.2 ja 4.3).

Trombi risk

Ravi järsku katkestamist tuleb vältida trombotsüütide arvu kiire suurenemise tõttu, mis võib kaasa tuua eluohtlikke trombootilisi tüsistusi, nagu ajuinfarkt. Patsiente tuleb teavitada, kuidas ära tunda varakult trombootilistele tüsistustele (nt ajuinfarkt) viitavaid nähte ja sümptomeid ning sümptomite ilmnemisel pöörduda arsti poole.

Ravi katkestamine

Annuse manustamise katkestuste või ravi lõpetamise korral on trombotsüütide arvu tõus varieeruv, kuid trombotsüütide arv hakkab tõusma 4 päeva pärast anagrelüüdiga ravi lõpetamist ja saavutab ravieelse taseme 10 kuni 14 päeva pärast, võimalik on ka tagasilöögina tõus üle ravieelsete väärtuste. Seetõttu tuleb trombotsüütide arvu sageli kontrollida (vt lõik 4.2).

Jälgimine

Raviga peab kaasnema patsiendi põhjalik kliiniline uuring, kaasa arvatud täielik vereanalüüs (hemoglobiin, valgeliblede ja trombotsüütide arv), maksafunktsioonide (ALT ja AST), neerufunktsioonide (kreatiniini ja urea seerum) ja elektrolüütide (kaalium, magneesium ja kaltsium) hindamine.

Kardiovaskulaarsed häired

On esinenud tõsiseid südame ja veresoonkonnaga seotud kõrvaltoimeid, sealhulgas torsade de pointes, ventrikulaarse tahhükardia, kardiomiopaatia, kardiomegalia ja südame paispuudulikkuse juhtumeid (vt lõik 4.8).

Anagrelüüdi kasutamisel tuleb olla ettevaatlik patsientide puhul, kellel on QT-intervalli pikendamise teadaolevaid riskitegureid, näiteks kaasasündinud pikenenud QT-intervalli sündroom, teadaolev omandatud QTc-intervalli pikendamine, QTc-intervalli pikendamist ja hüpokaleemiat põhjustada võivad ravimid.

Ettevaatlik tuleb olla ka populatsioonide puhul, millel võib olla anagrelüüdi või selle aktiivse metaboliidi 3-hüdroksü-anagrelüüdi suurenenud maksimaalne plasmakontsentratsioon (C_{max}), nt maksakahjustuse või koos CYP1A2 inhibiitoritega kasutamise korral (vt lõik 4.5).

Soovitav on hoolikalt jälgida toimet QTc-intervallile.

Enne ravi alustamist anagrelüüdiga on soovitatav kõikidel patsientidel läbi viia kardiovaskulaarne uuring (kaasa arvatud ravieelne EKG ja ehokardiograafia). Võimalike südame ja veresoonkonna lisauuringuid nõudvate kardiovaskulaarsete toimete avastamiseks tuleb kõiki patsiente ravi ajal regulaarselt jälgida (nt EKG või ehokardiograafiaga). Hüpokaleemia või hüpomagneesemia tuleb enne anagrelüüdi manustamist korrigeerida ja patsienti tuleb ravi ajal nende suhtes perioodiliselt jälgida.

Anagrelüüd on tsükliilise AMP fosfodiesteras III inhibiitor ning selle positiivse inotroopse või kronotroopse toime tõttu tuleb ükskõik mis vanuses südamehaigete ja südamehaiguse kahtlusega patsientide puhul suhtuda anagrelüüdriavisse ettevaatusega. Tõsiseid südame ja veresoonkonnaga seotud kõrvaltoimeid on pealegi esinenud ka patsientidel, kellel südamehaiguse kahtlusi ei olnud ja ravieelsed südame ja veresoonkonna uuringud andsid normaalseid tulemusi.

Anagrelidi võib kasutada vaid siis, kui ravist oodatav kasu ületab võimalikud ohud.

Pulmonaalhüpertensioon

Anagreliidiga ravitavatel patsientidel on esinenud pulmonaalhüpertensiooni juhtusid. Enne ravi ja ravi ajal anagreliidiga tuleb patsiente hinnata olemasoleva kardiopulmonaalse haiguse tunnuste ja sümptomite suhtes.

Lapsed

Anagrelidi kasutamise kohta lastel on andmeid väga vähe ning ravimi kasutamisse peaks selles patsiendirühmas suhtuma ettevaatusega (vt lõigud 4.2, 4.8, 5.1 ja 5.2).

Enne ravi ja regulaarselt ravi ajal tuleb nagu täiskasvanute populatsiooniski teha täielik vereanalüüs ning hinnata südame-, maksa- ja neerufunktsiooni. Haigus võib progresseeruda müelofibroosiks või ägedaks müeloidleukeemiaks. Kuigi sellise progresseerumise esinemissagedus ei ole teada, on lastel haiguse kulg pikem ja seetõttu võib neil olla täiskasvanutest suurem maliigse transformeerumise risk. Lapsi tuleb haiguse progresseerumise avastamiseks regulaarselt jälgida, kasutades tavapärasest kliinilist praktikat, nagu füüsilist läbivaatust, haiguse oluliste markerite hindamist ja luuüdi biopsiat.

Kõiki normist kõrvalekaldeid tuleb kohe hinnata ja kasutusele võtta asjakohased meetmed, mille hulka võivad kuuluda ka annuse vähendamine, ravi katkestamine või lõpetamine.

Kliiniliselt olulised koostoimed

Anagreliid on tsüklilise AMP fosfodiesteras III inhibiitor (PDE III). Anagrelidi kasutamist koos muude PDEIII inhibiitoritega, näiteks milrinooni, amrinooni, enoksimooni, olprinooni ja tsilostasooliga, ei soovitata.

Anagrelidi ja atsetüülsalitsüülhappe samaaegset kasutamist on seostatud suurte verejooksude tekkimisega (vt lõik 4.5).

Abiained

Xagrid sisaldab laktoosi. Harvaesineva päriliku galaktoositalumatusega, laktaasipuudulikkusega või glükoosi-galaktoosi malabsorptsiooniga patsiendid ei tohi seda ravimit kasutada.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Farmakokineetilisi ja/või farmakodünaamilisi uuringuid ravimpreparaadi koostoime kohta muude ravimitega on piiratud arvul.

Muude toimeainete mõju anagreliidile

- *In vivo* uuringud koostoime kohta inimestel näitasid, et digoksiin ja varfariin ei mõjuta anagrelidi farmakokineetilisi omadusi.

CYP1A2 inhibiitorid

- Anagrelidi metaboliseerimine toimub peamiselt CYP1A2 poolt. On teada, et CYP1A2 pärsvivad mitmed ravimid, kaasa arvatud fluvoksamiin ja enoksatsiin, ja sellised ravimid võivad teoreetiliselt mõjuda ebasoodsalt anagrelidi kliirensile.

CYP1A2 indutseerijad

- CYP1A2 indutseerijad (näiteks omeprasool) võivad anagrelidi kontsentratsiooni vähendada (vt lõik 5.2). Selle tagajärgi anagrelidi ohutuse ja efektiivsuse profiilile ei ole kindlaks määratud. Seetõttu on soovitatav samaaegsel CYP1A2 indutseerijate kasutamisel patsiente kliiniliselt ja bioloogiliselt jälgida. Vajaduse korral võib anagrelidi annust kohandada.

Anagrelidi mõju muudele toimeainetele

- Anagreliidil on mõningane pärssiv toime CYP1A2-le, mis võib teoreetiliselt tähendada koostoimet muude samal ajal manustatavate ravimitega, millel on samasugune kliirensi mehhanism, näiteks teofülliin.

- Anagreliid on PDE III inhibiitor. Anagreliid võib halvendada (vähendada) sarnaste omadustega ravimite mõju, näiteks inotropse toimega milrinoon, enoksimoon, amrinoon, olprinoon ja tsilostasool.
- *In vivo* uuringud koostoime kohta inimestel näitasid, et anagreliid ei mõjuta digoksiini ja varfariini farmakokineetilisi omadusi.
- Annuste juures, mida soovitatakse kasutada essentsiaalse trombotsütemia ravil, võib anagreliid võimendada muude ravimpreparaatide toimet, mis pärsvivad või muudavad trombotsüütide funktsiooni, näiteks atsetüülsalitsüülhappe.
- Kliinilise koostoime uuring tervete uuringus osalejatega näitas, et anagreliid korduva annuse 1 mg ja atsetüülsalitsüülhappe 75 mg üks kord päevas koos manustamisel võib tekkida kummalgi toimeainel suurem trombotsüütide agregatsiooni vastane toime kui ainult atsetüülsalitsüülhappe manustamisel. Mõnel essentsiaalse trombotsütopeeniaga patsiendil, keda raviti atsetüülsalitsüülhappe ja anagreliidiga, tekkisid suured verejooksud. Seetõttu tuleb hinnata enne ravi alustamist anagreliid ja atsetüülsalitsüülhappe koos kasutamise potentsiaalseid riske, eelkõige patsientidel, kellel on kõrge verejooksude tekkimise risk.
- Anagreliid võib mõnel inimesel põhjustada soolestikuhäireid ja raskendada suukaudsete hormonaalsete rasestumisvastaste ravimite imendumist.

Toidu koostoime

- Toit aeglustab anagreliid imendumist, kuid ei muuda oluliselt süsteemset ravimi hulka.
- Toidu mõju biosaadavusele ei loeta anagreliid puhul oluliseks.

Lapsed

Koostoimete uuringud on läbi viidud ainult täiskasvanutel.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Fertiilses eas naised

Fertiilses eas naised peavad anagreliidravi ajal kasutama piisavaid rasestumisvastaseid vahendeid.

Rasedus

Anagreliid kasutamise kohta rasedatel ei ole piisavalt andmeid. Loomkatsed on näidanud kahjulikku toimet reproduktiivsusele (vt lõik 5.3). Võimalik risk inimesele ei ole teada. Seetõttu Xagrid'i ei ole soovitatav kasutada raseduse ajal.

Kui anagreliid kasutatakse raseduse ajal või kui patsient rasestub ravimi võtmise ajal, tuleb patsienti teavitada potentsiaalsest riskist lootele.

Imetamine

Ei ole teada, kas anagreliid/metaboliidid erituvad rinnapiima. Olemasolevad andmed loomadel on näidanud, et anagreliid/metaboliidid erituvad piima. Riski vastsündinutele/imikutele ei saa välistada. Rinnaga toitmine tuleb lõpetada anagreliidravi ajal.

Fertiilsus

Anagreliid seose kohta inimeste fertiilsusega andmed puuduvad. Isastel rottidel anagreliid fertiilsust ega reproduktsioonivõimet ei mõjutanud. Emastel rottidel häiris ravivahemikust suuremate annuste kasutamine implantatsiooni (vt lõik 5.3).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Kliinilise arendamise ajal täheldati patsientidel sageli pearinglust. Pearingluse esinemisel soovitatakse anagreliidravi ajal mitte juhtida autot ja käsitseda masinaid.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Anagrelidi ohutust kontrolliti 4 avatud kliinilises uuringus. Kolmes uuringus, mille käigus hinnati ravimi ohutust, osales 942 patsienti, kes said anagrelidi umbes 2 mg/päevas (keskmine annus). 22 uuringus osalenud patsienti said anagrelidi 4 aasta jooksul.

Ravimi ohutust hinnati ka hilisemas uuringus, kus 3660 patsiendile manustati anagrelidi umbes 2 mg/päevas (keskmine annus). 34 uuringus osalenud patsienti said anagrelidi 5 aastat.

Peamised anagreliidiga seotud kõrvaltoimed olid järgmised: peavalu, mis esines umbes 14%, südamepekslemine – umbes 9%, vedelikupeetus ja iiveldus – kumbki umbes 6% ja kõhulahtisus – umbes 5%. Selliseid, ravimi farmakoloogial põhinevaid kõrvaltoimeid võiski eeldada (PDE III inhibitsioon). Neid mõjusid on võimalik annuse järk-järgulise tiitrimisega vähendada (vt lõik 4.2).

Kõrvaltoimete loend tabelina

Kliinilistes uuringutes, müügiloa väljastamise järgsetes ohutusuuringutes ja spontaansetes teadetes esinenud kõrvaltoimed on esitatud järgmises tabelis. Need on loetletud organsüsteemi klasside kaupa järgmiste pealkirjade all: väga sage ($\geq 1/10$); sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$); aeg-ajalt ($\geq 1/1\ 000$ kuni $< 1/100$); harv ($\geq 1/10\ 000$ kuni $< 1/1\ 000$); väga harv ($< 1/10\ 000$), teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel). Igas esinemissageduse rühmas on kõrvaltoimed esitatud tõsiduse vähenemise järjekorras.

MedDRA organsüsteemi klass	Kõrvaltoimete esinemissagedus				
	<i>Väga sage</i>	<i>Sage</i>	<i>Aeg-ajalt</i>	<i>Harv</i>	<i>Teadmata</i>
<i>Vere- ja lümfisüsteemi häired</i>		aneemia	pantsütopeenia trombotsütopeenia verejooks ekhümoos		
<i>Ainevahetus- ja toitumishäired</i>		vedelikupeet us	tursed kehakaalu langus	kehakaalu tõus	
<i>Närvisüsteemi häired</i>	peavalu	peapööritus	depressioon amneesia segasus unetus paresteesia hüpesteesia närvilisus suukuivus	migreen düsartria somnolentsus koordinatsiooni häired	ajuinfarkt*
<i>Silma kahjustused</i>				kahelinägemine ebanormaalne nägemine	
<i>Kõrva ja labürindi kahjustused</i>				tinnitus	
<i>Südame häired</i>		tahhükardia südamepeks- lemine	ventrikulaarne tahhükardia südame paispuudulikkus kodade virvendus supra- ventrikulaartahhü- kardia arütmia hüpertensioon minestus	müokardi infarkt kardiomüopaatia kardiomegalia perikardi efusioon stenokardia posturaalne hüpotensioon vasodilatatsioon Prinzmetali stenokardia	Torsade de pointes

MedDRA organsüsteemi klass	Kõrvaltoimete esinemissagedus				
	<i>Väga sage</i>	<i>Sage</i>	<i>Aeg-ajalt</i>	<i>Harv</i>	<i>Teadmata</i>
<i>Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired</i>			pulmonaalhüper- tensioon kopsupõletik pleuraefusioon düsnoe ninaverejooks	kopsuinfiltraadid	interstitsiaalne kopsuhaigus, sealhulgas pneumoniit ja allergiline alveoliit
<i>Seedetrakti häired</i>		kõhulahtisus oksendamine kõhuvalu iiveldus kõhupuhitus	verejooks seedetraktist pankreatiit anoreksia düspepsia kõhukinnisus seedetrakti häire	koliit gastriit igemeverejooks	
<i>Maksa ja sapiteede häired</i>			maksaensüümide kõrgenenud tase		hepatiit
<i>Naha ja nahaaluskoe kahjustused</i>		lööve	alopeetsia naha sügelus naha värvimuutused	kuiv nahk	
<i>Lihaskoe ja sidekoe kahjustused</i>			aralgia müalgia seljavalu		
<i>Neerude ja kusetee häired</i>			impotentsus	neerupuudulikkus noktuuria	tubulointer- stitsiaalne nefriit
<i>Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid</i>		väsimus	valu rindkeres palavik külmavärinad halb enesetunne nõrkus	gripitaoline sündroom valu jõuetus	
<i>Uuringud</i>				vere kreatiniinisaldus suurenemine	

* ajuinfarkt (vt lõik 4.4 Trombi risk)

Lapsed

48 patsienti vanuses 6 kuni 17 aastat (19 last ja 29 noorukit) on saanud anagrelidi kuni 6,5 aastat kas kliiniliste uuringute käigus või haiguse registri osana (vt lõik 5.1).

Enamik täheldatud kõrvaltoimeid kuulus ravimi omaduste kokkuvõttes nimetatute hulka. Kuid ohutusandmed on piiratud ega võimalda täiskasvanud ja pediatriliste patsientide usaldusväärset võrdlust (vt lõik 4.4).

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloo väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (V lisa) kaudu.

4.9 Üleannustamine

On saadud turustusejärgseid teateid juhtumitest, kus on olnud tegu anagrelidi tahtliku üledoosiga. Muuhulgas on teavitatud sümptomitest nagu tahhükardia ja oksendamine. Sümptomeid leevendatakse konservatiivse raviga.

Soovitatust suuremad anagrelidi annused võivad põhjustada vererõhu alanemist, vahel ka hüpotensiooni. 5 mg anagrelidiannus võib alandada vererõhku, millega sageli kaasneb pearinglus.

Anagrelidi antidooti pole kindlaks tehtud. Üleannustamise korral tuleb patsienti kliiniliselt jälgida; sealhulgas trombotsüütide arvu monitooring trombotsütopeenia tuvastamiseks. Vastavalt tuleb kas vähendada raviannust või lõpetada ravimi manustamine seni, kuni trombotsüütide arv saavutab normaalse taseme (vt lõik 4.4).

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: muud antineoplastilised ained, ATC-kood: L01XX35.

Toimemehhanism

Anagrelidi vere trombotsüütide arvu vähendava toime mehhanism on teadmata. Rakusõotmete uuringutes supresseeris anagrelid megakarüotsütopoesiks vajalike transkriptsioonifaktorite, sealhulgas GATA-1 ja FOG-1 ekspressiooni, mis põhjustab lõppkokkuvõttes trombotsüütide produktsiooni vähenemist.

Inimese megakarüotsüütide *in vitro* uuringutega tuvastati, et anagrelidi pärssiv toime inimese trombotsüütide moodustamisele on tingitud megakarüotsüütide aeglasest küpsemisest ning nende suuruse ja ploidsuse vähenemisest. *In vivo* uuringus täheldati samasuguseid tulemusi anagrelidiga ravitud patsientide luuüdi biopsia puhul.

Anagrelid on tsüklilise AMP fosfodiesteras III inhibiitor.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Anagrelidi ohutust ja efektiivsust trombotsüütide vähendava aienena hinnati neljas avatud mittekontrollitud kliinilises uuringus (uuringu numbrid 700-012, 700-014, 700-999 ja 13970-301), kus osales üle 4000 müeloproliferatiivse neoplasmiga patsiendi (MPN). Essentsiaalse trombotsütopeemiaga patsientidel defineeriti täielikku ravivastust järgmiselt: trombotsüütide arvu vähenemine kuni $\leq 600 \times 10^9/l$ või $\geq 50\%$ vähenemine võrreldes normaaltasemega ning saavutatud seis säilitamine 4 nädala jooksul. Täieliku ravivastuse saavutamise aeg oli uuringute 700-012, 700-014, 700-999 ja 13970-301 põhjal 4 kuni 12 nädalat. Ravimi kliiniline kasu trombohemorraagiliste juhtude puhul ei ole leidnud veenvat kinnitust.

Toimed südame löögisagedusele ja QTc-intervallile

Anagrelidi kahe annusetaseme (0,5 mg ja 2,5 mg ühekordsed annused) toimeid südame löögisagedusele ja QTc-intervallile hinnati topeltpimedas randomiseeritud, platseebo-kontrolliga ja aktiivravi kontrolliga ristuvuuringus tervete täiskasvanud meeste ja naistel.

Südame löögisageduse annusega seotud suurenemist täheldati esimese 12 tunni jooksul ja suurenemine oli maksimaalne ligikaudu maksimaalsete kontsentratsioonide saavutamise ajal. Südame keskmise löögisageduse maksimaalne muutus toimus 2 tunni möödumisel manustamisest ning oli 0,5 mg korral +7,8 lööki minutis (bpm) ja 2,5 mg korral +29,1 lööki minutis.

Ajutist keskmise QTc-intervalli pikenemist täheldati mõlema annuse korral südame löögisageduse suurenemise ajal ning keskmise QTcF (Fridericia korrigeeritud) maksimaalne suurenemine oli

+5,0 ms, mis tekkis 0,5 mg korral 2 tunni möödumisel, ja +10,0 ms, mis tekkis 2,5 mg korral 1 tunni möödumisel.

Lapsed

Avatud kliinilises uuringus, milles osales 8 last ja 10 noorukit (sealhulgas patsiendid, kes ei olnud varem anagrelidi saanud või olid saanud seda rohkem kui 5 aastat enne uuringu algust), vähenesid trombotsüütide mediaansed arvud pärast 12-nädalast raviperioodi kontrollitud tasemeteni. Keskmine päevaannus kaldus olema suurem noorukitel.

Laste registriuuringus saavutati 14 essentsiaalse trombotsüteemiaga pediaatrilisel patsiendil (4 lapsel ja 10 noorukil) anagrelidraviga trombotsüütide mediaanarvude vähenemine diagnoosimise ajaga võrreldes ja püsimine kuni 18 kuud. Varasemates, avatud uuringutes täheldati trombotsüütide mediaantasete vähenemist 7 lapsel ja 9 noorukil, keda raviti 3 kuud kuni 6,5 aastat.

Kõikides uuringutes varieerus anagrelidi keskmine ööpäevane koguannus pediaatrilistel essentsiaalse trombotsüteemiaga patsientidel suurel määral, kuid üldiselt võib andmete põhjal eeldada, et noorukite puhul võib järgida täiskasvanutega sarnaseid alg- ja säilitusannuseid ning üle 6-aastastel lastel on kohasem kasutada väiksemat algannust 0,5 mg/päevas (vt lõigud 4.2, 4.4, 4.8, 5.2). Kõikidel pediaatrilistel patsientidel on vajalik hoolikas tiitrimine patsiendiomase päevaannuseni.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Anagrelidi suukaudsel manustamisel imendub vähemalt 70% seedetraktist. Patsientidel, kes manustasid ravimit tühja kõhuga (enne sööki), saavutas plasmataase oma tipu 1 tund pärast manustamist. Tervetel isikutel saadud farmakokineetilised andmed kinnitavad, et toidu toimel väheneb anagrelidi C_{max} 14% võrra, AUC suureneb aga 20% võrra. Toit vähendas ka selle aktiivse metaboliidi 3-hüdroksü-anagrelidi C_{max} -i 29% võrra, kuid AUC-le toimet ei avaldanud.

Biotransformatsioon

Anagrelidi metaboliseerimine toimub peamiselt CYP1A2 poolt, moodustades 3-hüdroksü-anagrelidi, mis metaboliseerub edasi CYP1A2 kaudu inaktiivseks metaboliidiks 2-amino-5,6-dikloro-3,4-dihüdrokinasoliiniks.

Omeprasooli (CYP1A2 indutseerija) mõju anagrelidi farmakokineetikale uuriti 20 tervel täiskasvanul pärast korduvat 40 mg annuse manustamist üks kord ööpäevas. Tulemused näitasid, et omeprasooli olemasolul vähenesid anagrelidi $AUC_{(0-\infty)}$, $AUC_{(0-t)}$, ja C_{max} vastavalt 27%, 26% ja 36% ning 3-hüdroksü-anagrelidi (anagrelidi metaboliidi) vastavad väärtused vähenesid vastavalt 13%, 14%, ja 18%.

Eritumine

Anagrelidi poolväärtusaeg plasmas on lühike, ligikaudu 1,3 tundi, ja nagu võib selle poolväärtusaja põhjal eeldada, ei ole tõendeid anagrelidi akumulatsiooni kohta plasmas. Vähem kui 1% väljub uriiniga anagrelidina. 2-amino-5,6-dikloro-3,4-dihüdrokinasoliinina väljub uriiniga keskmiselt ligikaudu 18–35% manustatud annusest.

Need tulemused ei viita ka anagrelidi kliirensi autoinduksioonile.

Lineaarsus

Annusega proportsionaalsust on leitud annusevahemikus 0,5 mg kuni 2 mg.

Lapsed

Farmakokineetilised andmed essentsiaalse trombotsüteemiaga laste ja noorukite kontsentratsioonide kohta tühja kõhuga (vanuses 7 kuni 16 aastat) osundavad, et annuse järgi normaliseeritud C_{max} ja AUC kaldusid olema lastel ja noorukitel suuremad võrreldes täiskasvanutega. Ilmnes ka aktiivse metaboliidi annusega normaliseeritud kontsentratsiooni suurenemise trend.

Eakad

Essentsiaalse trombotsütemiaga eakate patsientide (vanuses 65 kuni 75 aastat) tühja kõhuga saadud farmakokineetiliste andmete võrdlus täiskasvanud patsientide (vanuses 22 kuni 50 aastat) kohta tühja kõhuga saadud andmetega näitab, et eakatel olid anagrelidi C_{max} ja AUC vastavalt 36% ja 61% võrra suuremad, kuid aktiivse metaboliidi 3-hüdroksüanagrelidi C_{max} ja AUC olid eakatel vastavalt 42% ja 37% võrra väiksemad. Neid erinevusi põhjustas tõenäoliselt anagrelidi vähesem presüsteemne metaboliseerumine eakatel võrreldes 3-hüdroksüanagreliidiga.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Krooniline toksilisus

Anagrelidi korduval suukaudsel manustamisel koertele tekkis isastel ja emastel koertel subendokardiaalne verejooks ja fokaalne müokardi neuroos annuse 1 mg/kg ööpäevas või suurema annuse kasutamisel, kusjuures isasloomad olid tundlikumad. Täheldatud kõrvaltoimeteta tase isastel koertel (0,3 mg/kg ööpäevas) vastab inimese anagrelidi annuse 2 mg ööpäevas ja metaboliitide BCH24426 ja RL603 AUC vastavalt 0,1-, 0,1- ja 1,6-kordsele tasemele.

Reproduktsoonitoksilisus

Fertiilsus

Isastel rottidel anagreliid suukaudses annuses kuni 240 mg/kg ööpäevas (> 1000 korda suurem annusest 2 mg ööpäevas keha pindala põhjal) fertiilsust ega reproduktsoonivõimet ei mõjutanud. Emastel rottidel suurenesid implantatsioonieelsed ja -järgsed kaod ja vähenes elusembrüote keskmine arv annuse 30 mg/kg ööpäevas kasutamisel. Täheldatud kõrvaltoimeteta tase (10 mg/kg ööpäevas) oli selle toime korral 143, 12 ja 11 korda suurem vastavalt inimese anagrelidi annuse 2 mg ööpäevas ja metaboliitide BCH24426 ja RL603 AUC tasemetest.

Embrüo ja loote arengu uuringud

Toksilised anagrelidi annused rottidel ja küülikutel väljendusid embrüo suurenenud resorptsiooniga ja loote suremisega.

Pre- ja postnataalse arengu uuringus emaste rottidega kutsus anagreliid suukaudsetes annustes ≥ 10 mg/kg esile mittekahjuliku tiinuse pikenemise. Täheldatud kõrvaltoimeteta tasemega annuse puhul (3 mg/kg ööpäevas) olid anagrelidi ja metaboliitide BCH24426 ja RL603 AUC-d 14, 2 ja 2 korda suuremad kui inimese AUC anagrelidi suukaudse annuse 2 mg ööpäevas manustamisel.

Anagreliid annuses ≥ 60 mg/kg suurendas emasloomal ja lootel vastavalt poegimise kestust ja suremust. Täheldatud kõrvaltoimeteta tasemega annuse puhul (30 mg/kg ööpäevas) olid anagrelidi ja metaboliitide BCH24426 ja RL603 AUC-d vastavalt 425, 31 ja 13 korda suuremad kui inimese AUC anagrelidi suukaudse annuse 2 mg ööpäevas manustamisel.

Mutageenne ja kartsinogeenne toime

Anagrelidi genotoksilised uuringud ei tuvastanud mutageenset või klastogeenset toimet.

Kaks aastat kestnud kantserogeensusuuring rottidel andis tulemuseks mitteneoplastilised ja neoplastilised leiud, mida seostati või mida omistati liigsele farmakoloogilisele toimele. Nähtude hulgas oli mh neerupealise feokromotsütoomide esinemissageduse tõus isasisenditel kõigil doositasanditel (≥ 3 mg/kg/päevas) ning emastel, kes said 10 mg/kg/päevas ja rohkem. Isaste madalaim doos (3 mg/kg/päevas) vastab inimesel 37-kordsele ekspositsioonile (AUC põhjal) 1 mg kaks korda päevas manustamisel. Emaka epigeneetilist päritolu adenokartsinoome võib seostada CYP1-perekonna ensüümide induktsiooniga. Neid täheldati emastel, kes said 30 mg/kg/päevas, mis vastab 572-kordsele ekspositsioonile inimesel 1 mg kaks korda päevas manustamisel.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Kapsli koostis

Povidoon (E1201)

Laktoos, veevaba

Laktoosmonohüdraat

Tseluloos, mikrokristalliline (E460)

Kros povidoon

Magneesiumstearaat

Kapsli kate

Želatiin

Titaandioksiid (E171)

Trükitint

Šellak

Tugev ammooniumilahus

Kaaliumhüdroksiid (E525)

Must raudoksiid (E172)

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata

6.3 Kõlblikkusaeg

4 aastat

6.4 Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Kõrge tihedusega polüeteenpudel koos lastekindla tihendiga korgiga ja kuivatusainega sisaldab 100 kapslit.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Erinõuded puuduvad.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Takeda Pharmaceuticals International AG Ireland Branch

Block 2 Miesian Plaza

50 – 58 Baggot Street Lower

Dublin 2

D02 HW68

Iirimaa

8. MÜÜGILOA NUMBER

EU/1/04/295/001

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 16. november 2004

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 18. juuli 2014

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel

http://www.ema.europa.eu_

II LISA

- A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava(te) tootja(te) nimi ja aadress

Takeda Pharmaceuticals International AG Ireland Branch
Block 2 Miesian Plaza
50 – 58 Baggot Street Lower
Dublin 2
D02 HW68
Iirimaa

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim (vt I lisa: Ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2).

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

Müügiloa hoidja peab informeerima Euroopa Komisjoni käesoleva otsusega loa saanud ravimite turustusplaanidest.

- **Perioodilised ohutusaruanded**

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

- **Riskijuhtimiskava**

Ei kohaldata.

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**VÄLISPAKEND****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Xagrid 0,5 mg kõvakapslid
anagreliid

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks kõvakapsel sisaldab 0,5 mg anagreliid (anagreliidvesinikkloriidina).

3. ABIAINED

Sisaldab ka laktoosi. Lisateavet lugege infolehel.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

100 kõvakapslit

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Peroraalne.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Takeda Pharmaceuticals International AG Ireland Branch
Block 2 Miesian Plaza
50-58 Baggot Street Lower
Dublin 2
D02 HW68
Iirimaa

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/04/295/001

13. PARTII NUMBER

Lot:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim.

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Xagrid

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

PUDELI ETIKETT

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Xagrid 0,5 mg kõvakapslid
anagreliid

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks kõvakapsel sisaldab 0,5 mg anagrelídi (anagrelíidvesinikkloriidina).

3. ABIAINED

Sisaldab ka laktoosi. Lisateavet lugege infolehel.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

100 kõvakapslit

5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE(D)

Peroraalne.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTME-MATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Takeda Pharmaceuticals International AG Ireland Branch
Dublin 2
Iirimaa

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/04/295/001

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)****17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vötkood****18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave patsiendile

Xagrid 0,5 mg kõvakapslid anagreliid

Enne ravimi võtmist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või apteekriga.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Xagrid ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Xagrid'i võtmist
3. Kuidas Xagrid'i võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Xagrid'i säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Xagrid ja milleks seda kasutatakse

Xagrid sisaldab toimeainena anagreliidid. Xagrid on ravimpreparaat, mis sekkub trombotsüütide loomeprotsessi. Ravimi mõjul väheneb luuüdi poolt toodetavate trombotsüütide arv, mille tagajärjel väheneb ka vere trombotsüütide arv kuni normaaltasemeni. Seetõttu kasutatakse ravimit essentsiaalse trombotsüteemia patsientide ravimisel.

Essentsiaalne trombotsüteemia on seisund, mis tekib siis, kui luuüdi toodab liiga palju vererakke, mida tuntakse trombotsüütidena. Trombotsüütide liiga suur kogus veres võib tekitada vereringeprobleeme ning tromboosi.

2. Mida on vaja teada enne Xagrid'i võtmist

Xagrid'i ei tohi võtta

- kui te olete anagreliidid või selle ravimi mis tahes koostisosa(de) (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline. Allergiline reaktsioon võib väljenduda nahalööbes, sügelemises, näo või huulte paistetuses või hingamistakistuses;
- kui teil on mõõdukaid või tõsiseid maksaprobleeme;
- kui teil on mõõdukaid või tõsiseid neeruprobleeme.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Xagrid'i võtmist pidage nõu oma arstiga:

- kui teil on või arvate olevat probleeme südamega;
- kui teil on kaasasündinud või perekondlik pikenenud QT-intervall (nähtav EKG-l, südame elektrilise aktiivsuse registreerimisel) või kui kasutate muid ravimeid, mis põhjustavad EKG-s ebanormaalseid muutusi, või kui teil on madal elektrolüütide, nt kaaliumi, magneesiumi või kaltsiumi tase (vt lõik „Muud ravimid ja Xagrid“);
- kui teil on probleeme maksa ja neerudega.

Kasutamisel koos atsetüülsalitsüülhappega (paljude ravimite koostisaine, mis leevendab valu ja alandab palavikku ning väldib vere hüübimist, nimetatakse ka aspiriiniks) suureneb suurte verejooksude risk (vt lõik „Muud ravimid ja Xagrid“).

Võttes Xagrid'it, peate võtma täpselt arsti määratud annuse. Ärge lõpetage ravimi võtmist enne arstiga nõu pidamata. Selle ravimi kasutamist ei tohi iseseisvalt lõpetada, sest see võib suurendada insuldi riski.

Insuldi nähtude ja sümptomite hulka võivad kuuluda äkiline tuimus või nõrkus näos, käes või jalas, eriti ühel kehapoolel, äkiline segasus, kõnehäired või kõne mõistmise raskused, äkilised nägemishäired ühes või mõlemas silmas, äkilised probleemid kõndimisel, pearinglus, tasakaalukaotus või koordinatsiooni puudumine ja äkiline tugev teadmata põhjusega peavalu. Palun pöörduge viivitamatult arsti juurde.

Lapsed ja noorukid

Andmed Xagrid'i kasutamise kohta lastel ja noorukitel on piiratud ning seetõttu tuleb seda ravimit kasutada ettevaatusega.

Muud ravimid ja Xagrid

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te kasutate või olete hiljuti kasutanud või kavatsete kasutada mis tahes muid ravimeid.

Öelge oma arstile, kui kasutate mõnda järgmistest ravimitest:

- ravimeid, mis võivad mõjutada teie südame rütmi, nt sotalool, amiodaroon;
- fluvoksamiini, mida kasutatakse depressiooni raviks;
- teatavat tüüpi antibiootikume, näiteks enoksatsiini, mida kasutatakse infektsioonide raviks;
- teofüllüüni, mida kasutatakse raske astma ning hingamisprobleemide raviks;
- südameravimeid, nt milriinon, enoksimoon, amriinon, olpriinon ja tsilostasool;
- atsetüülsalitsüülhapet (paljude ravimite koostisaine, mis leevendab valu ja alandab palavikku ning väldib vere hüübimist, nimetatakse ka aspiriiniks);
- muid ravimeid, mis mõjutavad teie verehüübivust, nt klopidogreel;
- omeprasooli, mida kasutatakse maohappe produktsiooni vähendamiseks;
- suukaudsed rasestumisvastased vahendid: kui teil tekib selle ravimi kasutamise ajal tugev kõhulahtisus, võib see vähendada suukaudse rasestumisvastase vahendi toimet ning on soovitatav kasutada täiendavat rasestumisvastast vahendit (nt kondoomi). Vt juhiseid kasutatava rasestumisvastase tableti pakendi infolehel.

Kui Xagrid'i võtta koos nende ravimitega, ei pruugi need õigesti toimida.

Kui teil tekib küsimusi, küsige nõu oma arstilt või apteekrilt.

Rasedus ja imetamine

Kui te olete rase või kavatsete rasestuda, pidage nõu oma arstiga. Rasedatel ei soovitata Xagrid'i võtta. Xagrid'i võtmise ajal peavad rasestumisvõimelised naised kasutama efektiivseid rasestusvastaseid vahendeid. Rasestumisvastaste vahendite suhtes pidage nõu arstiga.

Pidage nõu arstiga, kui te imetate või kui kavatsete oma last imetada. Imetamise ajal ei tohi Xagrid'i võtta. Kui võtate Xagrid'i, tuleb imetamine lõpetada.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Mõnel Xagrid'i võtnud patsiendil täheldati pearinglust. Pearingluse esinemisel ei tohi juhtida autot ega käsitseda masinaid.

Xagrid sisaldab laktoosi

Selle ravimi koostises on laktoosi. Kui teile on öeldud, et te ei talu teatud suhkruid, peate te enne ravimi kasutamist konsulteerima arstiga.

3. Kuidas Xagrid'i võtta

Võtke Xagrid'i alati täpselt nii, nagu arst on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Sõltuvalt haige seisundist võib Xagrid'i sissevõetav kogus erineda. Õige annuse määrab arst.

Xagrid'i tavaline algannus on 1 mg (2 kapslit) päevas. Seda annust võite võtta ühe kapslina 0,5 mg kaks korda päevas vähemalt ühe nädala jooksul. Efektiivse ravi kindlustamiseks ja teile sobiva annuse leidmiseks võib arst hiljem päevast kapslite arvu kas suurendada või vähendada.

Kapsel tuleb koos klaasi veega tervelt alla neelata. Ärge purustage kapsleid ega lahustage nende sisu vedelikus. Võite kapsleid võtta kas koos toiduga, pärast sööki või tühja kõhuga. Soovitatav on kapsel (kapslid) sisse võtta iga päev samal ajal.

Mitte võtta rohkem ega vähem kapsleid, kui arst on ette kirjutanud. **Ärge** lõpetage ravimi võtmist enne arstiga nõu pidamata. Selle ravimi kasutamist ei tohi iseseisvalt lõpetada.

Ravimi efektiivsuse ning teie maksa ja neerude hea toimimise kontrollimiseks palub arst teil teha vereproove kindlate ajavahemike järgi.

Kui te võtate Xagrid'i rohkem, kui ette nähtud

Kui te võtate Xagrid'i rohkem kui ette nähtud või keegi teine võttis teie ravimit, informeerige otsekohe oma arsti või apteekrit ja näidake Xagrid'i pakendit.

Kui te unustate Xagrid'i võtta

Võtke kapsel sisse kohe, kui teile meenub. Järgmine annus võtke tavalisel ajal. Ärge võtke kahekordset annust, kui annus jäi eelmisel korral võtmata.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka Xagrid põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki. Kui tunnete oma tervise pärast muret, pidage palun nõu oma arstiga.

Tõsised kõrvaltoimed:

Aeg-ajalt: südamepuudulikkus (nähtudeks on õhupuudus, valu rindkeres, säärite turse vedeliku kogunemise tõttu), südame löögisageduse või südamerütmi rasked häired (ventrikulaarne tahhükardia, supraventrikulaarne tahhükardia või kodade virvendus), pankreasepõletik, mis põhjustab tugevat kõhu- ja seljavalu (pankreatiit), veriokse või verine või must väljaheide, vererakkude oluline vähenemine, mis võib põhjustada nõrkust, verevalumeid, verejookse või infektsioone (pantsütopeenia), pulmonaalhüpertensioon (nähtudeks on õhupuudus, säärite või pahklupiirkondade turse ning huulte ja naha sinakaks muutumine).

Harv: neerupuudulikkus (kui uriinikogus on väike või puudub), südameinfarkt.

Kui märkate mõnda neist kõrvaltoimetest, võtke viivitamata oma arstiga ühendust.

Väga sagedad kõrvaltoimed: võivad tekkida rohkem kui 1 inimesel 10-st
Peavalu.

Sagedad kõrvaltoimed: võivad tekkida kuni 1 inimesel 10-st

Pearinglus, väsimus, kiired, ebaregulaarsed või tugevad südamelöögid (südamepekslemine), iiveldus, kõhulahtisus, kõhuvalu, kõhupuhitus, oksendamine, punaste vereliblede arvu vähenemine (aneemia), vedelikupeetus või lööve.

Aeg-ajalt esinevad kõrvaltoimed: võivad tekkida kuni 1 inimesel 100-st

Nõrkustunne või halb enesetunne, kõrge vererõhk, ebaregulaarsed südamelöögid, minestus, külmavärinad või palavik, seedehäired, isutus, kõhukinnisus, verevalumid, verejooksud, tursed (ödeem), kehakaalu langus, lihasvalu, liigesvalu, seljavalu, tundlikkuse vähenemine või kadumine, näiteks tuimus, eriti nahal, ebanormaalne tunne, näiteks kipitus- ja torkimistunne, unetus, depressioon, meeltesegadus, närvilisus, suukuivus, mälukaotus, hingeldus, verejooks ninast, raske kopsupõletik koos tõsise palaviku, hingelduse, köha, rögaga; juuste väljalangemine, naha sügelus või värvimuutus, impotentsus, valu rinnus, vere trombotsüütide taseme vähenemine, mis suurendab verejooksude või verevalumite (trombotsütopeeniat) riski, vedeliku kogunemine kopsude ümbrusse või maksaensüümide taseme tõus. Teie arst võib määrata vereproovi, mis võib näidata maksaensüümide hulga suurenemist.

Harvad kõrvaltoimed: võivad tekkida kuni 1 inimesel 1000-st

Veritsevad igemed, kehakaalu tõus, tugev valu rinnus (stenokardia), südamelihasehaigused (nähtudeks muu hulgas: väsimus, valu rinnus ja südamepekslemine), südame laienemine, vedeliku kogunemine südame ümbrusse, südame veresoonte valulik spasm (rahuolekus, tavaliselt öösel või varahommikul) (Prinzmetali stenokardia), koordineerimishäired, kõnehäired, kuiv nahk, migreen, nägemishäired või topelnägemine, kohin kõrvades, pearinglus püsti tõustes (eriti istuvast või lamavast asendist tõustes), suurenenud urineerimisvajadus öösel, valu, 'gripilaadsed' sümptomid, unetus, veresoonte laienemine, jämesoolepõletik (nähtudeks muu hulgas: kõhulahtisus, tavaliselt vere ja limaga, kõhuvalu, palavik), maopõletik (nähtudeks muu hulgas: valu, iiveldus, oksendamine), kopsus ebanormaalse tihedusega piirkond, vereanalüüsides kreatiniinitaseme tõus, mis võib olla neeruprobleemide näht.

Teatatud on järgmiste kõrvaltoimete esinemisest, mille esinemissagedus ei ole täpselt teada:

- potentsiaalselt eluohtlik, ebaregulaarne südametegevus (pöörduvate tippude tahhükardia);
- maksapõletik, sümptomiteks muu hulgas iiveldus, oksendamine, kihelus, naha ja silmade kollaseks muutumine, väljaheite ja uriini värvimuutus (hepatiit);
- kopsupõletik (nähtudeks muu hulgas palavik, köha, hingamisraskus, vilistav hingamine; mis põhjustab kopsude armistumist) (allergiline alveoliit, sealhulgas interstitsiaalne kopsupõletik, pneumoniit);
- neerupõletik (tubulointerstitsiaalne nefriit);
- insult (vt lõik 2).

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi (V lisa) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Xagrid'i säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil ja pudeli sildil pärast EXP. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

Kui arst käsib teil ravimi kasutamise lõpetada, ärge hoidke ülejäänud ravimit alles, välja arvatud kui arst seda nõuab.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Xagrid sisaldab

Toimeaine on anagreliid. Iga kapsel sisaldab 0,5 mg anagreliidi (anagreliidvesinikkloriidina).

Abiained on:

Kapsli sisu: povidoon (E1201); krospovidoon; laktoos, veevaba; laktoosmonohüdraat; tselluloos, mikrokristalliline (E460) ja magneesiumstearaat.

Kapsli ümbris: želatiin ja titaandioksiid (E171).

Trükivärv: šellak; kange ammoniumilahus; kaaliumhüdroksiid (E525); must raudoksiid (E172).

Kuidas Xagrid välja näeb ja pakendi sisu

Xagrid tarnitakse läbipaistmatute valgete kõvakapslitena. Neil on märged „S 063“.

Kapslid tarnitakse pudelis, milles on 100 kõvakapslit. Pudelis on ka väike õhukindlalt suletud mahuti.

See sisaldab kuivatusainet kapslite kuivana hoidmiseks. Hoidke õhukindlalt suletud mahuti pudelis.

Ärge kuivatusainet eemaldage ega sööge.

Müügiloa hoidja ja tootja

Takeda Pharmaceuticals International AG Ireland Branch
Block 2 Miesian Plaza
50 – 58 Baggot Street Lower
Dublin 2
D02 HW68
Iirimaa

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole:

België/Belgique/Belgien

Takeda Belgium NV
Tél/Tel: +32 2 464 06 11
medinfoEMEA@takeda.com

Lietuva

Takeda, UAB
Tel: +370 521 09 070
medinfoEMEA@takeda.com

България

Такеда България ЕООД
Тел.: +359 2 958 27 36
medinfoEMEA@takeda.com

Luxembourg/Luxemburg

Takeda Belgium NV
Tél/Tel: +32 2 464 06 11
medinfoEMEA@takeda.com

Česká republika

Takeda Pharmaceuticals Czech Republic s.r.o.
Tel: +420 234 722 722
medinfoEMEA@takeda.com

Magyarország

Takeda Pharma Kft.
Tel.: +36 1 270 7030
medinfoEMEA@takeda.com

Danmark

Takeda Pharma A/S
Tlf: +45 46 77 10 10
medinfoEMEA@takeda.com

Malta

Drugsales Ltd
Tel: +356 21419070
safety@drugsalesltd.com

Deutschland

Takeda GmbH
Tel: +49 (0)800 825 3325
medinfoEMEA@takeda.com

Nederland

Takeda Nederland B.V.
Tel: +31 20 203 5492
medinfoEMEA@takeda.com

Eesti

Norge

Takeda Pharma AS
Tel: +372 6177 669
medinfoEMEA@takeda.com

Ελλάδα

Takeda Ελλάς Α.Ε.
Τηλ: +30 210 6387800
medinfoEMEA@takeda.com

España

Takeda Farmacéutica España S.A
Tel: +34 917 90 42 22
medinfoEMEA@takeda.com

France

Takeda France SAS
Tél: + 33 1 40 67 33 00
medinfoEMEA@takeda.com

Hrvatska

Takeda Pharmaceuticals Croatia d.o.o.
Tel: +385 1 377 88 96
medinfoEMEA@takeda.com

Ireland

Takeda Products Ireland Ltd
Tel: 1800 937 970
medinfoEMEA@takeda.com

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000
medinfoEMEA@takeda.com

Italia

Takeda Italia S.p.A.
Tel: +39 06 502601
medinfoEMEA@takeda.com

Κύπρος

A.POTAMITIS MEDICARE LTD
Τηλ: +357 22583333
a.potamitismedicare@cytanet.com.cy

Latvija

Takeda Latvia SIA
Tel: +371 67840082
medinfoEMEA@takeda.com

Takeda AS
Tlf: +47 800 800 30
medinfoEMEA@takeda.com

Österreich

Takeda Pharma Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0) 800-20 80 50
medinfoEMEA@takeda.com

Polska

Takeda Pharma Sp. z o.o.
Tel.: +48223062447
medinfoEMEA@takeda.com

Portugal

Takeda Farmacêuticos Portugal, Lda.
Tel: + 351 21 120 1457
medinfoEMEA@takeda.com

România

Takeda Pharmaceuticals SRL
Tel: +40 21 335 03 91
medinfoEMEA@takeda.com

Slovenija

Takeda Pharmaceuticals farmacevtska družba d.o.o.
Tel: + 386 (0) 59 082 480
medinfoEMEA@takeda.com

Slovenská republika

Takeda Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.
Tel: +421 (2) 20 602 600
medinfoEMEA@takeda.com

Suomi/Finland

Takeda Oy
Puh/Tel: 0800 774 051
medinfoEMEA@takeda.com

Sverige

Takeda Pharma AB
Tel: 020 795 079
medinfoEMEA@takeda.com

United Kingdom (Northern Ireland)

Takeda UK Ltd
Tel: +44 (0) 2830 640 902
medinfoEMEA@takeda.com

Infoleht on viimati uuendatud.

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>.
Samuti on seal viited teistele kodulehtedele harvaesinevate haiguste ja ravi kohta.