

**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
- trombosyttimäärä >  $1000 \times 10^9/l$  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 annoskertaan 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 trombosyttimäärän 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, trombosyttilaskenta on suoritettava joka toinen päivä ensimmäisen hoitoviikon ajan ja sen jälkeen ainakin kerran viikossa, kunnes vakaa ylläpitoannos on saavutettu. Trombosyttitason 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).

#### Iäkkäät 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).

#### Pediatriset 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 pediatrisille potilaille tarkoitetut ohjeet puuttuvat, WHO:n aikuisten essentiellää trombosytoosia koskevien diagnostisten kriteerien katsotaan olevan asianmukaisia pediatrisille potilaille. Essentiellin trombosytoosin diagnostisia ohjeita on noudatettava huolellisesti, ja diagnoosi on tarkistettava määrääjain uudelleen epäselvien tapauksien kohdalla. Tällöin tavoitteena on oltava perinnöllisen ja sekundaarisen trombosytoosin erottaminen toisistaan. Se saattaa edellyttää geneettistä analyysia ja luuydinbiopsiaa.

Suuren riskin omaaville pediatrisille 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.

Trombosyyttitason tavoitteet määrittää hoitava lääkäri yksilökohtaisesti kunkin potilaan kohdalla.

Hoidon lopettamista on harkittava pediatristen potilaiden kohdalla, joilla tyydyttävää hoitovastetta ei ole saatu noin 3 kuukauden kuluttua (ks. kohta 4.4).

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 varoimet**

##### 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).

##### Tromboosiriski

Hoidon äkillistä lopettamista tulee välttää, sillä riskinä voi olla trombosyyttimäärän äkillinen kohoaminen, mistä voi seurata mahdollisesti kuolemaan johtavia tromboottisia komplikaatioita, kuten aivoinfarkti. Potilaita tulee neuvoa tunnistamaan varhaiset merkit ja oireet, jotka viittaavat tromboottisiin komplikaatioihin, kuten aivoinfarktiin, ja ottamaan yhteyttä lääkäriin, jos oireita ilmaantuu.

##### Hoidon lopettaminen

Jos annostus keskeytyy tai hoito lopetetaan, trombosyyttimäärän nousun voimakkuus vaihtelee, mutta trombosyyttimäärä alkaa kohoamaan 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 (ks. kohta 4.2).

##### Seuranta

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

##### Sydän ja verisuonet

Vakavia sydämeen ja verisuoniin kohdistuvia haittavaikutuksia on raportoitu, mukaan lukien kääntyvien kärkien takykardia (torsade de pointes), kammiotakykardia, kardiomyopatia, kardiomegalia ja kongesttiivinen 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 potilaille tai käytettäessä anagrelidia samanaikaisesti CYP1A2-estäjien kanssa (ks. kohta 4.5).

QTc-ajan vaikutuksen huolellinen seuranta 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 potilailla, joilla ei epäillä sydänsairautta ja joilla hoitoa edeltävien kardiovaskulaaristen tutkimusten tulokset olivat normaalit, on esiintynyt vakavia kardiovaskulaarisia häiritseviä vaikutuksia.

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 verenkuva on otettava ja sydämen, maksan ja munuaisten toiminta on tarkistettava ennen hoitoa ja säännöllisesti hoidon aikana. Tauti saattaa edetä myelofibroosiin tai akuuttiin myeloiseen 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 sairauden 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 fosfodiesteri 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 asetyylisalisyylihapon käyttöön on liittynyt merkittäviä verenvuototahtumia (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 (ks. kohta 5.2). Tämän vaikutusta anagrelidin turvallisuus- ja tehoprofiiliin ei ole varmistettu. Kliinistä ja

biologista seuranta suositellaan siksi potilaille, jotka ottavat samanaikaisesti CYP1A2:n indusioijia. 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 varfariinin farmakokinetiikkaan.
- Essentiaalisen trombosyttemian 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 hyytymiseneston 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, potilaalle 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 häiritsi implantaatiota terapeutista 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 Trombosytopenia 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	Aivoinfarkti*
<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 Prinzmetalini angiina	Kääntyvien kärkien takykardia (torsade de pointes)
<i>Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina</i>			Keuhko- verenpainetauti Keuhkokuume Pleuraeffuusio Hengenahdistus Nenäverenvuoto	Keuhkoinfiltraatit	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- interstitiaalinen munuais- tulehdus
<i>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</i>		Väsytys	Rintakipu Kuume Vilunväreet Huonovointisuus Heikkous	Vilustumisen kaltaiset oireet Kipu Voimattomuus	
<i>Tutkimukset</i>				Kohonnut veren kreatiniini	

\* Aivoinfarkti (ks. kohta 4.4 Tromboosiriski)

### Pediatriiset potilaat

Anagrelidia on annettu 48 potilaalle, jotka olivat 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 tahallista yliannostuksesta. 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 trombosyyttitason valvonta trombosytopenian varalta. Tilanteen mukaan annosta tulee vähentää tai lääkitys keskeyttää, kunnes trombosyyttitaso palautuu normaalitasolle (ks. kohta 4.4).

## **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 fosfodiesterasi 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.

Omepratsolin, CYP1A2:n indusoijan, vaikutusta anagrelidin farmakokinetiikkaan tukittiin 20 terveellä aikuisella useiden kerran vuorokaudessa otettavien 40 mg:n annosten jälkeen. Tulokset osoittivat, että omepratsolia käytettäessä anagrelidin  $AUC_{(0-\infty)}$ ,  $AUC_{(0-t)}$  ja  $C_{max}$  alenivat 27 %, 26 % ja 36 % ja että 3-hydroksianagrelidin, anagrelidin metaboliitin, vastaavat arvot alenivat 13 %, 14 % ja 18 %.

### 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.

#### Pediatriset potilaat

Farmakokineettinen tieto koskien altistuneita paastoavia lapsia ja nuoria (7–16 vuotiaita), 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 alkoiden 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  $\geq 10$  mg/kg:n anagrelidiannokset pidensivät haitattomasti 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  $\geq 60$  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 lisämunuaisten feokromosytoomat lisääntyivät verrattuna vertailuryhmän koiraisiin kaikilla annoksilla ( $\geq 3$  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 Kestoaika**

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**

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

**8. MYYNTILUVAN NUMERO**

EU/1/04/295/001

**9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 16 marraskuu 2004  
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 18 heinäkuu 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)

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

## **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 velvoitteet 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 ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**

**(ULKOPAKKAUS)**

**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**

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

**12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

EU/1/04/295/001

**13. ERÄNUMERO**

Lot

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**

Reseptilääke.

**15. KÄYTTÖOHJEET**

**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Xagrid

**17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI**

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunniste.

**18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

PC  
SN  
NN

**SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT  
(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**

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

**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

Takeda Pharmaceuticals International AG Ireland Branch  
Dublin 2  
Irlanti

**12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

EU/1/04/295/001

**13. ERÄNUMERO**

Lot

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU****15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA****17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI****18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

## **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.

Kun saat Xagrid-hoitoa, lääkettä on otettava täsmälleen lääkärin määräämä annos. Älä lopeta lääkkeen ottamista, ellei ole keskustellut asiasta ensin lääkärin kanssa. Älä lopeta tämän lääkkeen ottamista äkillisesti omasta aloitteestasi. Äkillinen lopettaminen voi lisätä aivohalvauksen riskiä.

Aivohalvauksen merkkejä ja oireita voivat olla äkillinen tunnottomuus tai heikkous kasvoissa, käsivarsissa tai jaloissa, erityisesti vartalon toisella puolella, äkillinen sekavuus, puhevaikeus tai puheen ymmärtämisen vaikeus, äkillinen näköhäiriö toisessa tai kummassakin silmässä, äkillinen kävelyvaikeus, huimaus, tasapainon menetys tai koordinaation puute ja äkillinen voimakas päänsärky ilman tunnettua syytä. Hakeudu välittömästi lääkärin hoitoon.

### **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 tai vähempää kapseleita kuin mitä lääkärisi on suositellut. **Älä** lopeta lääkkeen ottamista, ellet ole keskustellut asiasta ensin lääkärin kanssa. Älä lopeta tämän lääkkeen ottamista äkillisesti omasta aloitteestasi.

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 lääkettäsi, kerro siitä lääkärillesi tai apteekkiin välittömästi. Näytä heille Xagrid-pakkaus.

## Jos unohdat 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 lääkärillesi.

### ***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), verioksenus 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 haittavaikutuksia saattaa 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 haittavaikutuksia saattaa 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 kuivuus, 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 saattaa osoittaa veren maksaentsyymiarvojen nousun.

***Harvinaisia haittavaikutuksia saattaa 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, sydämen verisuonten kivuliaat kouristukset (levossa, yleensä yöllä tai varhain aamulla) (Prinzmetal-angiina), 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 saattaa olla munuaisongelmien merkki.

***Seuraavia haittavaikutuksia 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)
- aivohalvaus (ks. kohta 2).

## **Haittavaikutuksista ilmoittaminen**

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkäriille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta](#). Ilmoittamalla haittavaikutuksista 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), krosopvidoni, 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 ja valmistaja

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

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

#### **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

**Danmark**

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

**Deutschland**

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

**Eesti**

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

**Ελλάδα**

Takeda ΕΛΛΑΣ 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

**Magyarország**

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

**Malta**

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

**Nederland**

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

**Norge**

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

Tηλ: +357 22583333  
a.potamitismedicare@cytanet.com.cy

Tel: 020 795 079  
medinfoEMEA@takeda.com

**Latvija**

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

**United Kingdom (Northern Ireland)**

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

**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.