

Shire Sweden AB
Svärdvägen 11D
182 33 Danderyd
Sweden

23. tammikuuta 2013

Asia: EU/1/04/295/001 – S/048 - FI

Hyvä terveydenhuollon ammattilainen

Ilmoitus anagrelidihydrokloridin (Xagrid® 0,5 mg kovat kapselit) sekä sydän- ja verisuoniriskin välisestä yhteydestä essentiaalista trombosytemiaa (ET:tä) sairastavilla potilailla sairaushistoriasta ja terveydentilasta riippumatta sekä muistutus siitä, että anagrelidi on tarkoitettu toisen linjan hoidoksi riskipotilaille.

Yhteenveto

Kaikki korkeintaan 50-vuotiailla anagrelidihoitoa saaneilla potilailla esiintyneet sydän- ja verisuonitapahtumat on käyty läpi ja tämän selvityksen perusteella Xagridin valmisteyhteenvedon kohta 4.4 "Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet" on vahvistettu.

Valmisteyhteenvetoon on lisätty toteamus siitä, että vakavia kardiovaskulaarisia haittavaikutuksia saattaa esiintyä potilailla, joilla ei epäillä mitään sydänsairautta ja joilla kardiovaskulaaristen tutkimusten tulokset ovat aikaisemmin olleet normaalit.

Tämän lausuman lisääminen Xagridin valmisteyhteenvetoon ei muuta anagrelidin nykyistä höyty-riski-arviota, kun käyttöaiheena on toisen linjan hoito essentiaalista trombosytemiaa sairastavilla korkean riskin potilailla.

Tämän ilmoituksen sisältämästä tiedosta on sovittu Euroopan lääkeviraston (EMA:n) ja kansallisen viranomaisen Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus FIMEA:n (Finnish Medicines Agency) kanssa.

Lisätietoa turvallisuutta koskevasta asiasta

Osana jatkuvaa turvallisuusseuranta Shire teki äskettäin selvityksen kaikista korkeintaan 50-vuotiailla anagrelidihoitoa saaneilla potilailla raportoiduista sydän- ja verisuonitapahtumista. Vakavia kardiovaskulaarisia tapahtumia on esiintynyt näillä nuoremmilla potilailla, joilla ei ole epäilty mitään sydänsairauksia, joilla hoitoa edeltävien kardiovaskulaaristen tutkimusten tulokset ovat olleet normaalit ja joilla myeloproliferatiivinen

sairaus on ollut hallinnassa. Tämän seurauksena Xagridin EU:ssa voimassa olevan valmisteyhteenvedon kohdan 4.4 "Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet" sisältämää kardiovaskulaarista varoitusta on vahvistettu.

EU:ssa voimassa olevan valmisteyhteenvedon samassa kohdassa on vakavien kardiovaskulaaristen haittavaikutusten luetteloa laajennettu käsittämään myös kardiomyopatia ja sydämen rytmihäiriöt, jotta se olisi yhdenmukainen haittatapahtumien yhteenvedon (kohdan 4.8) kanssa. Muutokset on merkitty punaisella ja alleviivattu alla.

Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Sydän ja verisuonet

Vakavia sydämeen ja verisuoniin kohdistuvia haittavaikutuksia on raportoitu, mukaan lukien kardiomyopatia, kardiomegalia, kongestiivinen sydämen vajaatoiminta ja sydämen rytmihäiriöt (ks. kohta 4.8).

Anagrelidia on käytettävä varoen kaikenikäisillä potilailla, 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 haittavaikutuksia.

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

Anagrelidi on syklisen AMP fosfodiesteriäsi III:n estäjä ja sen positiivisten inotrooppisten vaikutusten takia hoitoa edeltävä kardiovaskulaarinen tutkimus (mukaan lukien lisätutkimukset, kuten kaikukardiografia ja elektrokardiogrammi) on suositeltava. Potilasta tulisi seurata kardiovaskulaaristen vaikutusten varalta, jotka voivat vaatia kardiovaskulaarisia lisätutkimuksia.

Lisätietoja suosituksista terveydenhuollon ammattilaisille

Muistutamme terveydenhuollon ammattilaisia siitä, että potilaita tulee tarkkailla ennen hoitoa ja hoidon aikana sellaisten sydän- ja verisuonivaikutusten varalta, jotka saattavat edellyttää kardiovaskulaarisia lisätarkastuksia ja -tutkimuksia. Tämä on välttämätöntä mahdollisten sydän- ja verisuonivaikutusten toteamiseksi sekä asianmukaisen hoidon järjestämiseksi potilaille.

Xagrid on tarkoitettu alentamaan kohonnutta trombosyyttitasoa essentiaalista trombosytemiaa sairastavilla korkean riskin potilailla, jotka eivät siedä heidän nykyistä lääkitystensä tai joiden nykyinen lääkitys ei ole alentanut kohonnutta trombosyyttitasoa hyväksyttävälle tasolle. Riskinalaista essentiaalista trombosytemiaa sairastavaksi potilaaksi määritellään potilas, jolla on vähintään yksi seuraavista piirteistä:

- > 60-vuotias tai
- trombosyttimäärä > 1 000 x 10⁹/l tai
- aiempi trombohemorraaginen tapahtuma.

Ilmoituspyyntö

Pyydämme ilmoittamaan kaikista anagrelidia saaneilla potilaillanne esiintyneistä haittavaikutuksista. Pyydämme ilmoituksen yhteydessä antamaan mahdollisimman paljon tietoa mm. aikaisemmista hoidoista, kaikista samanaikaisista lääkityksistä, sairauksien alkuajankohdista ja hoitopäivämääristä.

Epäillyistä haittavaikutuksista tulee raportoida Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskukseen (www.fimea.fi) ja/tai myyntiluvan haltijalle:

Sähköpostitse: GlobalPharmacovigilance@shire.com

Fax: +44 1256 894715

Lisätietoja antaa Shiren lääketieteellinen tiedotusosasto (Medical Information Department):

Puh: +46(0)854496443. S-posti: eahnemark@shire.com

Myyntiluvan haltija

Shire Pharmaceutical Contracts Limited
Hampshire International Business Park
Chineham, Basingstoke
Hampshire
RG24 8EP
Iso-Britannia.

Kunnioitavasti,



Dr. Birgitt Gellert
Vice President Medical Surveillance and
European Qualified Person for Pharmacovigilance



Dr. Ewa Ahnemark
Medical Director

Liitteet

Muutetun valmisteyhteenvedon teksti korostetuina muutoksina

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

Apuaineet

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

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Kova kapseli.

Läpinäkymätön valkoinen kova kapseli, jossa on merkintä S 063.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

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

Riskinalainen potilas

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

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

4.2 Annostus ja antotapa

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

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

Aloitusannosta tulisi pitää yllä ainakin yhden viikon ajan. Yhden viikon jälkeen annosta voidaan titrata potilaskohtaisesti, jotta löydetään pienin tehoava annos, mikä alentaa ja/tai säilyttää trombosyyttimäärän alle $600 \times 10^9/l$ ja ihanteellisesti tasojen $150 \times 10^9/l$ ja $400 \times 10^9/l$ välillä.

Annosisäys ei saa ylittää 0,5 mg/vrk millään yhden viikon jaksolla eikä suurin suositeltu kerta-annos saa ylittää 2,5 mg (ks. kohta 4.9). Kliinisen kehitystyön yhteydessä on käytetty annoksia, jotka olivat 10 mg/vrk.

Anagrelidi-hoidon vaikutuksia on seurattava säännöllisesti (ks. kohta 4.4). Jos aloitusannos on > 1 mg/vrk, trombosyyttilaskenta on suoritettava joka toinen päivä ensimmäisen hoitoviikon ajan ja

sen jälkeen ainakin kerran viikossa, kunnes vakaa ylläpitoannos on saavutettu. Trombosyyttitason aleneminen havaitaan tyypillisesti 14–21 päivän kuluttua hoidon aloittamisesta ja useimmilla potilailla riittävä hoitovaste havaitaan ja ylläpidetään annoksella, joka on 1–3 mg/vrk (ks. lisätietoja kliinisistä vaikutuksista kohdasta 5.1).

Läikkäät

Essentiaalista trombosytemiaa sairastavien läikkäiden ja nuorten potilaiden välillä havaitut farmakokineettiset erot (ks. kohta 5.2) eivät anna aiheutta käyttä 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) esiintyvyyttä 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.

Maksan vajaatoiminta

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

Pediatriiset potilaat

Annostuksesta lapsilla on rajoitetusti kokemuksia. Anagrelidia tulee käyttää varoen tällä potilasryhmällä. Tällä hetkellä saatavissa olevan tiedon perusteella, joka on kuvattu kohdissa 5.1 ja 5.2, ei voida antaa suosituksia annostuksesta.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys anagrelidille tai mille tahansa apuaineelle.

Potilaat, joilla on kohtalainen tai vaikea maksan vajaatoiminta.

Potilaat, joilla on kohtalainen vaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinin puhdistuma < 50 ml/min).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Maksan vajaatoiminta

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

Munuaisten vajaatoiminta

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

Tarkkailu

Hoito vaatii potilaan tarkkaa kliinistä seuranta, johon kuuluu täydellinen verenkuva (hemoglobiini ja valkosolu- ja trombosyyttilaskenta) sekä maksan toiminnan (ALAT ja ASAT) ja munuaisten toiminnan (seerumin kreatiniini ja urea) arviointi.

Trombosyytit

Trombosyyttimäärä kohoaa 4 päivän sisällä kapselimuotoisen Xagrid-hoidon lopettamisesta ja se palaa hoitoa edeltävälle tasolle 10–14 vuorokauden kuluessa.

Sydän ja verisuonet

Vakavia sydämeen ja verisuoniin kohdistuvia haittavaikutuksia on raportoitu, mukaan lukien kardiomyopatia, kardiomegalia, kongestiivinen sydämen vajaatoiminta ja sydämen rytmihäiriö (ks. kohta 4.8).

Anagrelidia on käytettävä varoen kaikenikäisillä potilailla, joilla tiedetään tai epäillään olevan sydänsairaus. Lisäksi potilailla, joilla ei epäillä sydänsairautta ja joilla hoitoa edeltävien kardiiovaskulaaristen tutkimusten tulokset olivat normaalit, on esiintynyt vakavia kardiiovaskulaarisia haittavaikutuksia.

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

Anagrelidi on syklisten AMP fosfodiesteriäsi III:n estäjä ja sen positiivisten inotrooppisten vaikutusten takia hoitoa edeltävä kardiiovaskulaarinen tutkimus (mukaan lukien lisätutkimukset, kuten kaikiokardiografia ja elektrokardiogrammi) on suositeltava. Potilasta tulisi seurata kardiiovaskulaaristen vaikutusten varalta, jotka voivat vaatia kardiiovaskulaarisia lisätutkimuksia.

Pediatriset potilaat

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

Kliinisesti merkittävät yhteisvaikutukset

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

Apuaineet

Xagrid sisältää laktoosia. Tätä lääkevalmistetta ei tule antaa potilaille, joilla on harvinaisia, perinnöllisiä galaktoosi-intoleranssiin, saamelaisilla esiintyvään laktaasipuutokseen tai glukooosi-galaktoosimalabsorptioon liittyviä ongelmia.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

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

Lääkkeiden yhteisvaikutukset: muiden aineiden vaikutukset anagrelidiin

- Anagrelidi metaboloituu pääasiallisesti CYP1A2:n välityksellä. Useiden lääkevalmisteiden, kuten fluvoksamiinin ja omepratsolin, tiedetään estävän CYP1A2:n toimintaa, ja tällaiset lääkevalmisteet voivat teoriassa vaikuttaa haitallisesti anagrelidin poistumiseen.
- Ihmisillä tehdyt *in vivo* -yhteisvaikutustutkimukset ovat osoittaneet, että digoksiini ja varfariini eivät vaikuta anagrelidin farmakokinetiikkaan.

Lääkkeiden yhteisvaikutukset: anagrelidin vaikutukset muihin aineisiin

- Anagrelidilla on jonkin verran CYP1A2:n toimintaa estävä vaikutus, mikä voi teoriassa aiheuttaa yhteisvaikutuksen sellaisten yhtäaikaaisesti 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 inotroopit milrinoni, enoksimoni, amrinoni, olprinoni ja silostatsoli.

- Ihmisillä tehdyt *in vivo* -yhteisvaikutustutkimukset ovat osoittaneet, että anagrelidi ei vaikuta digoksiiniin ja varfariiniin farmakokinetiikkaan.
- Essentiaalisen trombosytomian 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 lääkkeen hyötyymiseneston 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 Fertiliiteetti, 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 Xagridia ei suositella käytettäväksi raskauden aikana.

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

Imetys

Ei tiedetä erittyvätkö anagrelidihydrokloridi tai metaboliitit rintamaitoon.

Vastasyntyneelle/imeväisikäiselle lapselle koituvaa riskiä ei voida poissulkea. Rintaruokinta on lopetettava Xagrid-hoidon ajaksi.

Hedelmällisyys

Hedelmällisyyteen liittyviä tietoja ei ole saatavissa anagrelidista.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Tutkimuksia vaikutuksista ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn ei ole suoritettu.

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

4.8 Haittavaikutukset

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 tutkimuksissa 34 potilasta sai anagrelidia 5 vuoden ajan.

Yleisimmin havaittuja lääkkeeseen 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 inhibiittori). Vähittäinen annoksen titraus voi auttaa vähentämään näitä vaikutuksia (ks. kohta 4.2).

Haittavaikutusten yhteenvetoluettelo

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).

MedDRA-elinjärjestelmäluokka	Haittavaikutusten esiintyvyyys				
	Hyvin yleinen	Yleinen	Melko harvinainen	Harvinainen	Tuntematon
<i>Veri ja imukudos</i>		Anemia	Trombosytopenia Pansytopenia Mustelmat Verenvuoto		
<i>Aineenvaihdunta ja ravitsemus</i>		Nesteen kerääntyminen	Turvotus Painonlasku	Painonnousu	
<i>Hermosto</i>	Päänsärky	Huimaus	Parestesia Unettomuus Masennus Sekavuus Hypestesia Hermostuneisuus Suun kuivuus Amnesia	Uneliaisuus Koordinaatiohäiriöt Dysartria Migreeni	
<i>Silmät</i>				Näköhäiriöt Diplopia	
<i>Kuulo ja tasapainoelin</i>				Tinnitus	
<i>Sydän</i>		Palpitaatio Takykardia	Kongestiivinen sydämen vajaatoiminta Hypertensio Rytmihäiriöt Eteisvärinä Supraventrikulaarinen takykardia Ventrikulaarinen takykardia Pyörtäminen	Angina pectoris Sydäninfarkti Kardiomegalia Kardiomyopatia Perikardiumeffuusio Vasodilataatio Posturaalinen hypotensio	
<i>Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina</i>			Hengenahdistus Nenäverenvuoto Pleuraeffuusio Keuhkokuume	Keukoverenpainet Keuhkoinfiltraatit	Allerginen alveoliitti, ml. interstiittinen keuhkosairaus, keuhkotulehdus

MedDRA- elinjärjestelmäluok ka	Haittavaikutusten esiintyvyys				
	<i>Hyvin yleinen</i>	<i>Yleinen</i>	<i>Melko harvinainen</i>	<i>Harvinainen</i>	<i>Tuntematon</i>
<i>Ruoansulatuselimis tö</i>		Pahoinvointi Ripuli Vatsakipu Ilmavaivat Oksentelu	Dyspepsia Ruokahaluttomuus Pankreatiitti Ummetus Ruoansulatuskanavan verenvuoto tai häiriö	Koliitti Gastriitti Ienverenvuoto	
<i>Maksa ja sappi</i>			Maksaentsyymien lisääntyminen		Hepatiitti
<i>Iho ja ihonalainen kudos</i>		Ihottuma	Kaljuus Ihon värjäytyminen Kutina	Kuiva iho	
<i>Luusto, lihakset ja sidekudos</i>			Lihaskipu Nivelkipu Selkäkipu		
<i>Munuaiset ja virtsatiet</i>			Impotenssi	Yövirtsaus Munuaisten vajaatoiminta	Tubulo- interstitiaali- nen munuais- tulehdus
<i>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</i>		Väsytys	Rintakipu Heikkous Vilunväreet Huonovointisuus Kuume	Voimattomuus Kipu Vilustumisen kaltaiset oireet	
<i>Tutkimukset</i>				Kohonnut veren kreatiniini	

4.9 Yliannostus

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

Suosittelua suuremmilla annoksilla Xagridin 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 antidoottia. Yliannostustapauksessa vaaditaan potilaan tarkkaa kliinistä seuranta, johon kuuluu trombosyyttitason valvonta trombosytopenian varalta. Tilanteen mukaan annosta tulee vähentää tai lääkitys keskeyttää, kunnes trombosyyttitaso palautuu normaalitasolle.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUDET

5.1 Farmakodynamiikka

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

Sitä toimintamekanismia, jolla anagrelidi alentaa trombosyyttitasoa, ei vielä täysin tiedetä, vaikkakin *in vitro* ja *in vivo* tutkimuksista saatujen tietojen mukaan on voitu vahvistaa, että anagrelidi on trombosyyttiselektiivinen.

Megakaryosyytien 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 syklisten AMP fosfodiesteriäsi III:n estäjä.

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 myeloproliferatiivista tautia sairastavaa potilasta. Essentiaalista trombosytemiaa sairastavilla potilailla täydellisen vasteen määrityksenä oli trombosyyttimäärän aleneminen $\leq 600 \times 10^9/l$ tai ≥ 50 %:n lasku alkutilanteesta ja alentuneen määrän ylläpysyminen ainakin 4 viikon ajan. Tutkimuksissa 700-012, 700-014, 700-999 ja 13970-301 täydelliseen vasteeseen vaadittiin aika oli 4–12 viikkoa. Kliinistä hyötyä trombohemorragisten tapahtumien suhteen ei ole osoitettu vakuuttavasti.

Pediatriiset potilaat

Avoimessa kliinisessä tutkimuksessa, joka käsitti 3 kk kestävä hoitojakson, ei ilmennyt turvallisuushaittoja käytettäessä anagrelidia hoidettaessa 17 lasta/nuorta, jotka sairastivat essentiaalista trombosytemiaa (ikävaihtelu 7 - 14 v.) verrattuna 18 aikuispotilaaseen. Aikaisemman suoritetun kliinisen kehitystyön yhteydessä hoidettiin rajallista joukkoa lapsia (12) (ikävaihtelu 5 - 17 v.), jotka sairastivat essentiaalista trombosytemiaa, hoidettiin anagrelidilla.

Tämän lääkevalmisteen myyntilupa on myönnetty poikkeuksellisilla perusteilla.

Se tarkoittaa, että lääkevalmisteesta ei ole ollut mahdollista saada täydellistä tietoa johtuen sairauden harvinaisuudesta.

Euroopan lääkevirasto arvioi vuosittain uuden tiedon ja tarvittaessa päivittää valmisteyhteenvedon.

5.2 Farmakokinetiikka

Suun kautta ihmisille annetusta anagrelidista ainakin 70 % imeytyy ruoansulatuskanavasta. Paastonneilla potilailla plasman huipputasot ilmenevät noin 1 tunnin kuluttua 0,5 mg annoksen ottamisen jälkeen; plasman puoliintumisaika on lyhyt, noin 1,3 tuntia. Annossuhteellisuutta on havaittu 0,5–2 mg:n annoksilla.

Anagrelidi metaboloituu pääasiallisesti CYP1A2:n välityksellä; alle 1 % kertyy virtsaan anagrelidina. Kaksi tärkeintä virtsametaboliittia, 2-amino-5, 6-dikloro-3, 4-dihydrokinatsoliini ja 3-hydroksianagrelidi on tunnistettu. 2-amino-5, 6-dikloro-3, 4-dihydrokinatsoliinin keskimääräinen kertymä virtsassa on noin 18–35 % annetusta annoksesta.

Terveiltä potilailta saadut farmakokineettiset tiedot osoittivat, että ruoka alentaa anagrelidin C_{max} -arvoa 14 % mutta lisää AUC-arvoa 20 %. Ruualla on merkittävämpi vaikutus aktiiviseen metaboliittiin ja se vähensi C_{max} -arvoa 29 %, vaikka sillä ei ollut mitään vaikutusta AUC-arvoon.

Kuten puoliintumisaikasta on odotettavissa, anagrelidin kertymisestä plasmassa ei ole näyttöä. Tulokset eivät myöskään osoita itseinduktiota anagrelidin puhdistumassa.

Pediatriiset potilaat

Farmakokineettinen tieto koskien paastoavia lapsia ja nuoria (ikävaihtelu 7 - 14 v.), jotka sairastivat essentiaalista trombosytemiaa osoittaa, että anagrelidin annostukseen ja kehonpainoon normalisoitu altistuminen, C_{max} ja AUC olivat alhaisempia lapsilla/nuorilla kuin aikuisilla. Lisäksi havaittiin trendi, jonka mukaan altistuminen oli vähäisempää suhteessa aktiiviseen metaboliittiin. Nämä havainnot saattavat olla merkkejä tehokkaammasta metabolisesta selvittämisestä nuoremmilla potilailla.

Iäkkäät

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

Haittoja on koe-eläimissä todettu vain silloin, kun on käytetty altistusta, joka ylittää suurimman ihmisille käytettävän annostuksen niin huomattavasti, että asialla on kliinisen käytön kannalta vain vähäinen merkitys.

Toistetun annoksen toksisuus

Annettaessa toistuvia annoksia anagrelidia annosten ollessa vähintään 1 mg/kg/vrk koirilla esiintyi subendokardiaalista verenvuotoa ja paikallisia sydänlihaskuolioita.

Lisääntymistoksikologia

Emoilte toksiset anagrelidi-annokset (60 mg/kg/vrk tai enemmän) rotilla ja kaneilla liitettiin lisääntyneeseen alkioresorptioon ja sikiökuolleisuuteen.

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 (≥ 3 mg/kg/vrk) sekä naaraisiin, jotka saivat vähintään 10 mg/kg/vrk. Alhaisin koiraille annettu annos (3 mg/kg/vrk) vastaa 37-kertaisesti AUC-altistusta ihmisellä, jonka annostuksena on 1 mg kahdesti päivässä. Kohdun epigeneettiset adenokarsinoomat saattavat liittyä CYP1-perheen entsyymi-induktioon. Niitä havaittiin naarailta, joiden saama annos oli 30 mg/kg/vrk. Tämä vastaa 572-kertaisesti AUC-altistusta ihmisellä, jonka annostus on 1 mg kahdesti päivässä.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Kapselin sisältö

Povidoni (E1201)
Vedetön laktoosi
Laktoosimonohydraatti
Mikrokiteinen selluloosa (E460)
Krospovidoni
Magnesiumstearaatti

Kapselikuori

Liivate
Titaanidioksidi (E171)

Painomuste

Sellakka
Vahva ammoniumliuos
Kaliumhydroksidi (E525)
Musta rautaoksidi (E172)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen

6.3 Kesto aika

4 vuotta

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

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

6.6 Erityiset varoitimet hävittämiselle

Ei erityisvaatimuksia.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Shire Pharmaceutical Contracts Ltd
Hampshire International Business Park
Chineham
Basingstoke
Hampshire RG24 8EP
Iso-Britannia

8. MYYNTILUVAN NUMERO

EU/1/04/295/001

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 16-11-2004
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 16-11-2009

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

01/2013

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