

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ
ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА
АНАГРЕЛИД

ТОРГОВОЕ НАИМЕНОВАНИЕ

Анагрелид

МЕЖДУНАРОДНОЕ НЕПАТЕНТОВАННОЕ НАИМЕНОВАНИЕ

анагрелид

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

капсулы

СОСТАВ

1 капсула содержит:

Действующее вещество: анагрелида гидрохлорида моногидрат - 0,61 мг,

в пересчёте на анагрелид - 0,5 мг.

Вспомогательные вещества: лактозы моногидрат - 53,74 мг, лактоза - 65,76 мг, повидон К30 - 3,75 мг, кросповидон – 3,0 мг, целлюлоза микрокристаллическая (VIVAPUR® 102) - 22,5 мг, магния стеарат - 0,75 мг.

Состав капсулы (корпус и крышечка): желатин – 37,3033 мг, краситель оксид железа красный (E172) - 0,5700 мг, титана диоксид (E171) - 0,1267 мг.

ОПИСАНИЕ

Твердые желатиновые капсулы № 4, крышечка и корпус красно-коричневого цвета. Содержимое капсул - порошок белого или почти белого цвета.

ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ГРУППА

другие противоопухолевые препараты

КОД АТХ

L01XX35

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

Фармакодинамика

Механизм действия

Специфический механизм действия анагрелида, приводящий к снижению количества тромбоцитов, не установлен.

В исследованиях на клеточных культурах анагрелид подавлял экспрессию факторов транскрипции, в том числе GATA-1 и FOG-1, необходимых для мегакариоцитопоэза, приводя, в итоге, к снижению продукции тромбоцитов.

В *in vitro* исследованиях мегакариоцитопоэза человека установлено, что ингибирующее воздействие анагрелида на формирование тромбоцитов связано с замедлением созревания, а также уменьшением размера и плоидности мегакариоцитов. Подтверждение аналогичных эффектов *in vivo* получено в биопсийных образцах костного мозга пациентов, получавших анагрелид.

Анагрелид является ингибитором фосфодиэстеразы III (ФДЭ III) циклического аденозинмонофосфата (цАМФ).

Клиническая эффективность и безопасность

Безопасность и эффективность применения анагрелида для снижения количества тромбоцитов оценивали в рамках 4 открытых, неконтролируемых клинических исследований (КИ), в которые было включено более 4000 пациентов с миелопролиферативными заболеваниями. У пациентов с эссенциальной тромбоцитемией (ЭТ) полным ответом считали снижение количества тромбоцитов $\leq 600 \times 10^9/\text{л}$ или на $\geq 50\%$ относительно исходного количества и сохранение данного количества в течение минимум 4 недель. В клинических исследованиях время до развития полного ответа составляло от 4 до 12 недель.

Клиническая польза в отношении тромбогеморрагических явлений не была убедительно продемонстрирована.

Влияние на частоту сердечных сокращений (ЧСС) и интервал QTc

В ходе двойного слепого, рандомизированного, плацебо- и активноконтролируемого, перекрестного КИ с участием здоровых мужчин и женщин было изучено влияние двух различных доз анагрелида (0,5 мг или 2,5 мг однократно) на ЧСС и интервал QTc. Дозозависимое увеличение ЧСС наблюдалось в течение первых 12 ч, максимальное увеличение ЧСС примерно соответствовало времени достижения максимальной концентрации анагрелида в плазме крови (C_{max}). Максимальное изменение ЧСС

наблюдалось через 2 ч после приема препарата и составляло +7,8 и +29,1 ударов в минуту для доз 0,5 мг и 2,5 мг соответственно.

Транзиторное увеличение среднего показателя интервала QTc отмечалось для обеих доз препарата в период увеличения ЧСС, максимальное изменение QTcF (коррекция по формуле Фридеричиа) составляло +5,0 мс через 2 ч после приема 0,5 мг и +10,0 мс через один час после приема 2,5 мг препарата.

Дети

В открытом КИ у 8 детей и 10 подростков (включая как пациентов, ранее не получавших лечение анагрелидом, так и пациентов, которые принимали анагрелид продолжительностью до 5 лет), среднее количество тромбоцитов снизилось до контролируемого уровня после 12 недель терапии. Средняя суточная доза была, как правило, выше у подростков.

В исследовании, входящем в регистр КИ у детей, среднее количество тромбоцитов на фоне приема анагрелида снижалось с момента установления диагноза и поддерживалось на стабильном уровне продолжительностью до 18 месяцев у 14 детей с ЭТ (4 ребенка, 10 подростков). В более раннем открытом КИ снижение среднего количества тромбоцитов отмечалось у 7 детей и 9 подростков, получавших терапию анагрелидом продолжительностью от 3 месяцев до 6,5 лет.

Назначать анагрелид детям следует с осторожностью ввиду ограниченного опыта его применения в данной возрастной группе из-за редкости заболевания (см. раздел «Противопоказания»).

Средняя суточная доза анагрелида во всех клинических исследованиях с участием детей с ЭТ значительно варьировала. Тем не менее, обобщенные данные свидетельствуют о том, что для подростков показаны такие же начальные и поддерживающие дозы препарата, как и для взрослых пациентов. У детей старше 6 лет предпочтительнее применять более низкую, чем у взрослых, начальную дозу, а именно, 0,5 мг/сут (см. разделы «Способ применения и дозы», «Особые указания», «Побочное действие» и «Фармакокинетика»). Для всех детей необходимо тщательно индивидуально подбирать оптимальную дозу.

Фармакокинетика

Абсорбция

После приёма внутрь около 70 % анагрелида всасывается в желудочно-кишечном тракте. При приёме анагрелида натощак время достижения максимальной концентрации в плазме крови (T_{max}) составляет около 1 ч. Результаты изучения фармакокинетики у здоровых добровольцев свидетельствуют, что одновременный приём пищи и анагрелида в дозе 1 мг снижает его максимальную концентрацию (C_{max}) в плазме на 14 %, но увеличивает площадь

под фармакокинетической кривой «концентрация-время» (AUC) на 20 %. Приём пищи также снижает $C_{\max}$ активного метаболита, 3-гидроксианагрелида, на 29 %, в то время как AUC метаболита не изменяется.

Биотрансформация

Анагрелид метаболизируется в печени в основном изоферментом системы цитохрома P450 1A2 (CYP1A2) с образованием 3-гидроксианагрелида, а затем метаболизируется до неактивного метаболита 2-амино-5,6-дихлоро-3,4-дигидрохиназолина при участии изофермента CYP1A2.

Влияние омепразола, индуктора изофермента CYP1A2, на фармакокинетику анагрелида исследовали у 20 здоровых взрослых добровольцев после многократного приёма в дозе 40 мг 1 раз в сутки. Результаты показали, что в присутствии омепразола значения $AUC_{(0-\infty)}$, $AUC_{(0-t)}$ и $C_{\max}$ анагрелида снижались на 27 %, 26 % и 36 % соответственно; значения аналогичных показателей для 3-гидроксианагрелида, метаболита анагрелида, были снижены на 13 %, 14 % и 18 % соответственно.

Выведение

Период полувыведения из плазмы крови анагрелида короткий, примерно 1,3 ч, при этом отсутствуют признаки кумуляции анагрелида в плазме крови. Менее 1% принятой дозы анагрелида выводится почками в неизмененном виде.

Средний процент выведения 2-амино-5,6-дихлоро-3,4-дигидрохиназолина почками составляет приблизительно 18–35% от введенной дозы. Кроме того, эти данные подтверждают отсутствие аутоиндукции клиренса анагрелида.

Линейность

В диапазоне доз 0,5–2 мг фармакокинетика анагрелида пропорциональна дозе.

Особые группы пациентов

Дети

Данные по фармакокинетики анагрелида при приёме натошак детьми и подростками (7–16 лет) с ЭТ свидетельствуют о том, что величины $C_{\max}$ и AUC анагрелида, нормализованные по дозе, у детей/подростков выше, чем у взрослых пациентов. Также выявлена тенденция к повышению значений экспозиции активного метаболита.

Пожилые пациенты

Данные по фармакокинетики анагрелида при приёме натошак пожилыми пациентами (65–75 лет) с ЭТ по сравнению с более молодыми пациентами (22–50 лет) свидетельствуют о том, что величины $C_{\max}$ и AUC анагрелида в плазме крови были больше, соответственно, на 36% и 61% у пожилых пациентов, в то время, как величины $C_{\max}$ и AUC активного метаболита, 3-гидроксианагрелида, были меньше на 42 % и 37 % соответственно. Эти

отличия, вероятно, обусловлены снижением пресистемного метаболизма анагрелида до 3-гидроксианагрелида у пожилых пациентов.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

Снижение повышенного содержания тромбоцитов у пациентов с эссенциальной тромбоцитемией группы высокого риска, у которых текущая терапия плохо переносится или не приводит к снижению количества тромбоцитов до приемлемого уровня.

К высокому риску относятся одно или несколько из нижеперечисленных состояний:

- возраст > 60 лет;
- содержание тромбоцитов > $1000 \times 10^9/\text{л}$;
- наличие тромбгеморрагических осложнений в анамнезе.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- Гиперчувствительность к анагрелиду или к любому из вспомогательных веществ препарата.
- Тяжелое нарушение функции печени.
- Тяжелое нарушение функции почек (клиренс креатинина < 30 мл/мин).
- Детский возраст до 6 лет.
- Редкая наследственная непереносимость галактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция, дефицит лактазы.

С ОСТОРОЖНОСТЬЮ

- Печеночная недостаточность легкой и умеренной степени.
- Почечная недостаточность легкой и умеренной степени.
- Пациенты с известными факторами риска удлинения интервала QT, такими как врожденный синдром удлиненного интервала QT; наличие в анамнезе приобретенного удлинения интервала QTс; применение лекарственных препаратов, вызывающих удлинение интервала QTс; гипокалиемия.
- Заболевания сердечно-сосудистой системы.
- Одновременное применение ингибиторов изофермента CYP1A2 (например, флувоксамина, ципрофлоксацина).
- Одновременное применение ацетилсалициловой кислоты.
- Детский возраст (6-17 лет).

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И В ПЕРИОД ГРУДНОГО ВСКАРМЛИВАНИЯ

Беременность

Данных о применении анагелида у беременных женщин недостаточно. Исследования на животных показали наличие у анагелида репродуктивной токсичности. Потенциальный риск для человека неизвестен.

Анагелид не рекомендуется применять во время беременности. При применении во время беременности или при наступлении беременности в период лечения препаратом пациентку следует предупредить о возможном риске для плода.

Период грудного вскармливания

Не установлено, проникает ли анагелид в грудное молоко человека. Результаты исследований на животных продемонстрировали экскрецию анагелида и его метаболитов с грудным молоком. Нельзя исключить риск развития нежелательных эффектов препарата у новорожденного или ребенка, находящегося на грудном вскармливании. Поэтому следует прекратить грудное вскармливание в период лечения препаратом.

Влияние на фертильность

Данные о влиянии анагелида на фертильность у человека отсутствуют. У самцов крыс анагелид не влиял на фертильность или репродуктивную функцию. У самок крыс при использовании доз, превышающих терапевтический диапазон, анагелид прерывал процесс имплантации.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

Лечение препаратом должен назначать врач, имеющий опыт лечения эссенциальной тромбоцитемии.

Препарат принимают внутрь. Капсулы следует проглатывать целиком, не разжевывая.

Измельчать или растворять содержимое капсул в жидкости запрещается.

Дозирование

Рекомендуемая начальная доза анагелида составляет 1 мг/сут, разделенная на 2 приёма по 0,5 мг.

Титрация

Начальную дозу следует принимать, по крайней мере, в течение одной недели. После одной недели лечения дозу препарата можно постепенно повышать в индивидуальном порядке до достижения минимальной эффективной дозы, необходимой для снижения и/или поддержания количества тромбоцитов менее $600 \times 10^9/\text{л}$ при оптимальном значении от 150 до $400 \times 10^9/\text{л}$.

Увеличение дозы не должно быть более 0,5 мг/сут в течение любой недели лечения.

Максимальная суточная доза не должна превышать 10 мг, максимальная разовая доза — 2,5 мг.

Мониторинг

Следует регулярно оценивать терапевтический эффект применения анагрелида (см. раздел «Особые указания»). Если начальная доза превышает 1 мг/сут, то в первую неделю лечения количество тромбоцитов следует определять каждые 2 дня, а затем по крайней мере 1 раз в неделю до достижения стабильной поддерживающей дозы. Обычно снижение количества тромбоцитов наблюдается на 7–21-й день после начала лечения, и у большинства пациентов терапевтический эффект достигается и поддерживается на фоне приёма препарата в дозе 1–3 мг/сут. В случае перерыва в приеме препарата или после прекращения лечения повышение количества тромбоцитов («эффект отмены») имеет переменный характер. Однако этот показатель обычно начинает повышаться в течение 4 дней, а возвращается к исходному уровню — в течение 1–2 недель; при этом возможно увеличение количества тромбоцитов выше исходных значений. В связи с этим необходим частый контроль количества тромбоцитов.

В случае резистентности к лечению анагрелидом следует принять во внимание другие виды терапии.

Особые группы пациентов

Пожилые пациенты

Наблюдаемое различие фармакокинетики анагрелида у пожилых и более молодых пациентов с ЭТ не требует коррекции начальной дозы или процедуры титрования дозы до достижения индивидуальной оптимальной поддерживающей дозы препарата. В процессе клинического изучения анагрелида около 50% пациентов были в возрасте 60 лет и старше, и этим пациентам не требовалась коррекция дозы препарата в зависимости от возраста. Тем не менее, у пожилых пациентов серьезные нежелательные явления наблюдались в 2 раза чаще (в основном, нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы).

Пациенты с нарушениями функции почек

Коррекция дозы не требуется у пациентов с легким и умеренным нарушением функции почек (см. раздел «Фармакокинетика»).

Препарат противопоказан при тяжелом нарушении функции почек (клиренс креатинина < 30 мл/мин) (см. раздел «Противопоказания»).

Пациенты с нарушениями функции печени

Для пациентов с умеренным нарушением функции печени начальная доза анагрелида должна составлять 0,5 мг/сут (см. разделы «Особые указания» и «Фармакокинетика»).

Анагрелид противопоказан при тяжелой печеночной недостаточности. У пациентов с легким и умеренным нарушением функции печени следует оценивать функцию печени до назначения терапии анагрелидом и в ходе ее проведения.

Дети

Дети в возрасте от 0 до 6 лет

Безопасность и эффективность анагрелида у детей в возрасте младше 6 лет на данный момент не установлены. Данные отсутствуют.

Дети в возрасте от 6 до 18 лет

Данные о величине начальной дозы анагрелида для детей ограничены. Начальная доза анагрелида для детей варьировала от 0,5 мг в сутки до 0,5 мг 4 раза в сутки. В связи с этим для детей рекомендуется начальная доза 0,5 мг в сутки (см. часть 5).

Начальную дозу следует принимать, по крайней мере, в течение одной недели. После одной недели лечения можно приступить к индивидуальному титрованию дозы препарата. Целевое количество тромбоцитов определяется врачом индивидуально. Увеличение дозы не должно быть более 0,5 мг/сут в течение любой недели лечения.

Максимальная суточная доза не должна превышать 10 мг, максимальная разовая доза — 2,5 мг.

Следует рассмотреть вопрос об отмене анагрелида у детей при отсутствии удовлетворительного ответа после приблизительно 3 месяцев терапии.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Резюме профиля безопасности

Безопасность анагрелида оценивали в рамках 4 открытых клинических исследований (КИ). В трёх из них у 942 пациентов, получавших анагрелид в средней дозе приблизительно 2 мг/сут, проводилась оценка безопасности. В этих исследованиях 22 пациента получали анагрелид продолжительностью до 4 лет.

В более позднем КИ 3660 пациентов принимали анагрелид в средней дозе примерно 2 мг/сут, из них 34 пациента продолжительностью до 5 лет.

Наиболее частыми нежелательными явлениями (НЯ) были: головная боль (14%), ощущение сердцебиения (9%), задержка жидкости в организме (6%), тошнота (6%), диарея (5%).

Эти НЯ являются ожидаемыми с учетом фармакологического действия анагрелида (ингибирование ФДЭ III). Постепенное титрование дозы препарата может снизить выраженность НЯ и риск их развития (см. раздел «Способ применения и дозы»).

Перечень нежелательных реакций

Ниже приведены нежелательные лекарственные реакции анагрелида, выявленные в ходе клинических исследований и/или в постмаркетинговом периоде, и упорядоченные в соответствии с системно-органным классом MedDRA и их частотой:

Очень часто ($\geq 1/10$)

Часто ($\geq 1/100$ и $< 1/10$)

Нечасто ($\geq 1/1\ 000$ и $< 1/100$)

Редко ($\geq 1/10\ 000$ и $< 1/1\ 000$)

Очень редко ($< 1/10\ 000$)

Частота неизвестна (не может быть оценена по имеющимся данным).

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы

часто: анемия;

нечасто: тромбоцитопения, панцитопения, экхимоз, кровотечение.

Нарушения со стороны метаболизма и питания

часто: задержка жидкости;

нечасто: отёки, снижение массы тела;

редко: набор массы тела.

Нарушения со стороны нервной системы

очень часто: головная боль;

часто: головокружение;

нечасто: парестезия, бессонница, депрессия, спутанность сознания, гипестезия, нервозность, сухость во рту, амнезия;

редко: сонливость, нарушение координации, дизартрия, мигрень;

частота неизвестна: инфаркт головного мозга (см. раздел «Особые указания», подраздел «Риск тромбообразования»).

Нарушения со стороны органа зрения

редко: нарушение зрения, диплопия.

Нарушения со стороны органа слуха и лабиринта

редко: шум в ушах.

Нарушения со стороны сердца

часто: ощущение сердцебиения, тахикардия;

нечасто: застойная сердечная недостаточность, артериальная гипертензия, аритмия, фибрилляция предсердий, суправентрикулярная тахикардия, желудочковая тахикардия, обморок;

редко: стенокардия, инфаркт миокарда, кардиомегалия, кардиомиопатия, перикардиальный выпот, вазодилатация, постуральная гипотензия, стенокардия Принцметала;

частота неизвестна: желудочковая тахикардия типа «пируэт».

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения

нечасто: одышка, носовое кровотечение, плевральный выпот, пневмония, легочная гипертензия;

редко: инфильтраты в лёгких;

частота неизвестна: интерстициальная болезнь легких, включая пневмонит и аллергический альвеолит.

Желудочно-кишечные нарушения

часто: тошнота, диарея, боль в животе, метеоризм, рвота;

нечасто: диспепсия, анорексия, панкреатит, запор, желудочно-кишечное кровотечение, желудочно-кишечное расстройство;

редко: колит, гастрит, кровоточивость десен.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей

нечасто: повышение активности «печеночных» ферментов;

частота неизвестна: гепатит.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей

часто: сыпь;

нечасто: алопеция, изменение цвета кожи, зуд;

редко: сухость кожи.

Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани

нечасто: миалгия, артралгия, боль в спине.

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей

нечасто: импотенция;

редко: никтурия, почечная недостаточность;

частота неизвестна: тубулоинтерстициальный нефрит.

Общие нарушения и реакции в месте введения

часто: повышенная утомляемость;

нечасто: боль в груди, слабость, озноб, недомогание, лихорадка;

редко: астения, боль, гриппоподобный синдром.

Лабораторные и инструментальные данные

редко: повышение содержания креатинина в крови.

Дети

48 пациентов в возрасте 6–17 лет (19 детей и 29 подростков) получали анагрелид продолжительностью до 6,5 лет в рамках клинического исследования или специальных программ (см. раздел «Фармакодинамика»). Профиль безопасности, в основном, соответствовал указанному в инструкции по применению. Тем не менее, данные по безопасности применения анагрелида у детей ограничены и не позволяют провести полноценный сравнительный анализ со взрослыми пациентами (см. раздел «Особые указания»).

ПЕРЕДОЗИРОВКА

В пострегистрационном периоде поступали сообщения о случаях преднамеренной передозировки анагрелидом. Симптомы включали синусовую тахикардию и рвоту, которые купировались на фоне симптоматической терапии.

В дозах, превышающих рекомендуемые, анагрелид вызывает снижение артериального давления и в отдельных случаях приводит к артериальной гипотензии. Однократный прием анагрелида в дозе 5 мг может привести к снижению артериального давления, которое, как правило, сопровождается головокружением.

Специфичный антидот неизвестен. При передозировке необходимо тщательно контролировать клиническое состояние пациента, включая определение количества тромбоцитов для выявления тромбоцитопении. В зависимости от ситуации препарат следует отменить или уменьшить дозу до нормализации количества тромбоцитов (см. раздел «Особые указания»).

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ

В настоящий момент недостаточно сведений относительно фармакокинетического или фармакодинамического взаимодействия анагрелида с другими лекарственными средствами.

Влияние других лекарственных средств на анагрелид

Дигоксин и варфарин

Исследования взаимодействия *in vivo* у человека показали, что варфарин и дигоксин не влияют на фармакокинетику анагрелида.

Ингибиторы изофермента CYP1A2

Анагрелид метаболизируется, в основном, изоферментом CYP1A2. Известно, что некоторые препараты, включая флувоксамин и ципрофлоксацин, подавляют активность изофермента CYP1A2 и теоретически могут снижать клиренс анагрелида.

Индукторы изофермента CYP1A2

Индукторы изофермента CYP1A2 (например, омепразол) могут снижать экспозицию анагрелида (см. раздел «Фармакокинетика»). Влияния на профиль безопасности и эффективности анагрелида не установлено. В связи с этим рекомендуется клинический и биологический мониторинг у пациентов, одновременно принимающих индукторы CYP1A2. При необходимости проводится коррекция дозы анагрелида.

Влияние анагрелида на другие лекарственные средства

- Анагрелид проявляет свойства слабого ингибитора изофермента CYP1A2 и теоретически может взаимодействовать с другими препаратами с аналогичным клиренсом, например, с теофиллином.
- Анагрелид является ингибитором ФДЭ III. Он может усиливать эффекты препаратов, обладающих сходным действием, в том числе, таких инотропных препаратов как милринон, амринон, эноксимон, олпринон и цилостазол.
- Исследования взаимодействия *in vivo* у человека показали, что анагрелид не влияет на фармакокинетику варфарина и дигоксина.
- В дозах, рекомендуемых для лечения ЭТ, анагрелид может усиливать эффекты других препаратов, угнетающих или изменяющих функции тромбоцитов, например, ацетилсалициловой кислоты.

Исследование клинического взаимодействия у здоровых добровольцев показало, что многократный приём анагрелида в дозе 1 мг 1 раз в сутки вместе с ацетилсалициловой кислотой 75 мг 1 раз в сутки может усиливать вызываемое этими препаратами торможение агрегации тромбоцитов по сравнению с приемом только ацетилсалициловой кислоты. Имеются сообщения о развитии тяжелых кровотечений при одновременном приёме анагрелида и ацетилсалициловой кислоты. Поэтому, перед совместным применением этих препаратов следует оценить возможный риск, особенно для пациентов с высоким риском кровотечений.

- У некоторых пациентов анагрелид может вызывать расстройство функции кишечника и, как следствие, уменьшать всасывание пероральных гормональных контрацептивов.

Взаимодействие с пищей

- Приём пищи замедляет всасывание анагрелида, но существенно не влияет на его системную экспозицию.
- Влияние приёма пищи на биодоступность анагрелида не считается клинически значимым.

Дети

Исследования взаимодействия проводились только у взрослых.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Нарушение функции печени

У пациентов с нарушением функции печени легкой и умеренной степени перед началом лечения следует проводить оценку возможного риска и пользы терапии анагрелидом. Анагрелид не рекомендуется применять у пациентов с повышением активности «печеночных» трансаминаз (более чем в 5 раз выше верхней границы нормы) (см. раздел «Способ применения» и «Противопоказания»).

Нарушение функции почек

У пациентов с нарушением функции почек перед началом лечения следует проводить оценку потенциального риска и пользы терапии анагрелидом. Анагрелид не рекомендуется применять у пациентов с клиренсом креатинина < 30 мл/мин (см. раздел «Способ применения» и «Противопоказания»).

Риск тромбоза

Следует избегать резкого прекращения лечения из-за риска внезапного повышения количества тромбоцитов, которое может приводить к потенциально фатальным тромботическим осложнениям, таким как инфаркт головного мозга. Пациентов следует информировать о том, как распознать ранние признаки и симптомы, указывающие на тромботические осложнения, такие как инфаркт головного мозга, и о необходимости обращения за медицинской помощью при появлении таких симптомов.

Прекращение лечения

В случае резкой отмены или приостановки приёма препарата возможно рикошетное повышение количества тромбоцитов разной степени выраженности, но количество тромбоцитов начинает повышаться в течение 4 дней после прекращения лечения анагрелидом и возвращается к исходным показателям до лечения в течение 10–14 дней и может даже превысить их. Поэтому необходимо постоянно контролировать количество тромбоцитов (см. раздел «Способ применения и дозы»).

Контроль клинического состояния пациента

В процессе лечения необходим тщательный контроль клинического состояния пациента, включая оценку: общего анализа крови (гемоглобин, количество лейкоцитов и тромбоцитов) и функции печени (активности аланинаминотрансферазы и

аспартатаминотрансферазы), функции почек (сывороточного креатинина и мочевины в крови) и содержания электролитов (калий, магний и кальций).

Сердечно-сосудистая система

Сообщалось о серьезных НЯ со стороны сердечно-сосудистой системы, включая желудочковую тахикардию типа «пируэт», желудочковую тахикардию, кардиомиопатию, кардиомегалию и застойную сердечную недостаточность (см. раздел «Побочное действие»).

С осторожностью следует применять анагРЕЛИД у пациентов, у которых возможна более высокая максимальная концентрация анагРЕЛИДА и его активного метаболита, 3-гидроксианагРЕЛИДА в плазме, в частности, при печеночной недостаточности или одновременном приеме ингибиторов изофермента CYP1A2 (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

АнагРЕЛИД является ингибитором ФДЭ III цАМФ и оказывает положительное инотропное и хронотропное действие. АнагРЕЛИД следует применять с осторожностью у пациентов любого возраста с подтвержденным заболеванием сердца или с подозрением на заболевание сердца. Кроме того, серьезные нежелательные реакции на анагРЕЛИД со стороны сердечно-сосудистой системы наблюдались у пациентов, не имевших заболеваний сердца в анамнезе и нормальными результатами исследований сердечно-сосудистой системы до лечения.

Перед началом лечения всем пациентам рекомендуется провести обследование сердечно-сосудистой системы, в том числе, эхо- и электрокардиографию (ЭКГ). В ходе лечения следует контролировать появление сердечно-сосудистых явлений (например, при помощи ЭКГ или эхокардиографии), которые могут требовать дополнительного обследования. АнагРЕЛИД следует применять с осторожностью у пациентов, имеющих факторы риска удлинения интервала QT, такие как врожденный синдром удлинения интервала QT, приобретенное удлинение QTc в анамнезе, прием лекарственных препаратов, способных вызвать удлинение интервала QTc и гипокалиемию.

Рекомендуется постоянный контроль интервала QTc.

Гипокалиемия и гипомagneмия должны быть устранены до начала лечения анагРЕЛИДОМ, а на фоне лечения их следует периодически контролировать.

АнагРЕЛИД должен применяться только в случаях, когда его ожидаемая польза превышает потенциальные риски.

Легочная гипертензия

У пациентов, принимающих анагРЕЛИД, были зарегистрированы случаи развития легочной гипертензии. В связи с этим, перед применением и в ходе лечения у пациентов должны быть оценены признаки и симптомы сопутствующего сердечно-легочного заболевания.

Дети

Безопасность и эффективность анагРЕЛИДА у детей в возрасте младше 6 лет на данный момент не установлены. Данные отсутствуют.

Опыт применения препарата у детей от 6 до 18 лет ограничен; анагРЕЛИД следует применять у детей с осторожностью (см. разделы «Фармакологические свойства», «Способ применения и дозы» и «Побочное действие»).

В отсутствие специфичных рекомендаций для детей диагностические критерии эссенциальной тромбоцитемии согласно Всемирной организации здравоохранения для взрослых расцениваются как применимые и для детей. Необходимо строго следовать рекомендациям по диагностике эссенциальной тромбоцитемии, а в неясных случаях диагноз следует периодически пересматривать, применяя все методы для дифференциальной диагностики врожденного или вторичного тромбоцитоза, которые могут включать генетический анализ и биопсию костного мозга.

Как правило, проведение циторедуктивной терапии следует рассматривать у детей из группы высокого риска. Терапию анагРЕЛИДОМ следует начинать только при появлении признаков прогрессирования заболевания или развитии тромбоза. В начале лечения следует регулярно оценивать соотношение его пользы и рисков, а также периодически оценивать необходимость продолжения данной терапии.

Как и у взрослых, до начала терапии и регулярно в процессе лечения необходимо выполнять развернутый анализ крови и оценку функций сердца, печени и почек. Возможно прогрессирование заболевания с развитием миелофиброза или острого миелоидного лейкоза. Хотя частота подобного прогрессирования неизвестна, дети с более длительным течением заболевания имеют более высокий риск злокачественной трансформации по сравнению со взрослыми. Необходим регулярный контроль за детьми для выявления прогрессирования заболевания в соответствии со стандартами клинической практики, в частности, путем проведения физикального обследования, оценки соответствующих маркеров заболевания и биопсии костного мозга. Необходима своевременная оценка всех патологических изменений и принятие мер, которые могут также включать снижение дозы, временное или полное прекращение терапии.

Женщины с детородным потенциалом

Женщины, способные к деторождению, должны использовать эффективную контрацепцию на фоне применения анагРЕЛИДА.

Клинически значимые взаимодействия

Анагрелид является ингибитором ФДЭ III цАМФ. Одновременное применение анагрелида и других ингибиторов ФДЭ III, таких как милринон, амринон, эноксимон, олпринон и цилостазол, не рекомендуется.

Одновременное применение анагрелида и ацетилсалициловой кислоты ассоциировалось с развитием тяжелых кровотечений (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

Вспомогательные вещества

Препарат содержит лактозу. Пациентам с редко встречающейся наследственной непереносимостью галактозы, дефицитом лактазы лопарей или глюкозо-галактозной мальабсорбцией препарат противопоказан (см. раздел «Противопоказания»).

Действия при пропуске приёма одной или нескольких доз

При пропуске приёма одной или нескольких доз пациент должен продолжить приём препарата в соответствии с предписанным режимом дозирования.

ВЛИЯНИЕ НА СПОСОБНОСТЬ УПРАВЛЯТЬ ТРАНСПОРТНЫМИ СРЕДСТВАМИ, МЕХАНИЗМАМИ

Учитывая способность анагрелида вызывать головокружение и другие побочные эффекты, рекомендуется воздержаться от управления транспортными средствами и занятий потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.

ФОРМА ВЫПУСКА

Капсулы 0,5 мг.

По 100 капсул в белом непрозрачном флаконе из полиэтилена высокой плотности, укупоренном белой непрозрачной навинчиваемой крышкой из полипропилена с контрольным кольцом первого вскрытия и влагопоглотителем силикагелем в укупоренной листом плотной бумаги капсуле из полиэтилена белого цвета.

1 флакон вместе с инструкцией по медицинскому применению в пачке картонной.

СРОК ГОДНОСТИ

3 года.

Не применять после даты истечения срока годности, указанной на упаковке.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ

В защищённом от света месте при температуре не выше 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте!

УСЛОВИЯ ОТПУСКА

Отпускают по рецепту.

ПРОИЗВОДИТЕЛЬ

ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы», Россия

г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 8, корп. 2

тел./факс +7(495)787-3803 доб. 20-93

Электронная почта: pharm_cent@rudn.ru

ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация

АО «МираксБиоФарма»

Юридический адрес: 121059, Россия, Москва, ул. Брянская, д.5.

Фактический адрес: 141407, Россия, Московская область, г. Химки, ул. Панфилова, д. 19, стр. 1.

Адрес места производства: 141401, Россия, Московская область, городской округ Химки, г. Химки, ул. Рабочая, д.2А, стр.1.

Телефон: +7 (495) 721-20-58

Адрес электронной почты: info@mbpharma.ru

ПРЕТЕНЗИИ И ДАННЫЕ О ПОБОЧНЫХ ЭФФЕКТАХ НАПРАВЛЯТЬ ПО АДРЕСУ:

Российская Федерация

АО «МираксБиоФарма»

Юридический адрес: 121059, Россия, Москва, ул. Брянская, д.5.

Фактический адрес: 141407, Россия, Московская область, г. Химки, ул. Панфилова, д. 19, стр. 1.

Адрес места производства: 141401, Россия, Московская область, городской округ Химки, г. Химки, ул. Рабочая, д.2А, стр.1.

Телефон: +7 (495) 721-20-58

Адрес электронной почты: info@mbpharma.ru