

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

АНАЛИДАС, 0,5 мг, капсулы

АНАЛИДАС, 1 мг, капсулы

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: анагрелид.

АНАЛИДАС, 0,5 мг, капсулы

Каждая капсула содержит 0,5 мг анагрелида (в виде гидрохлорида моногидрата).

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: лактоза (см. раздел 4.4).

АНАЛИДАС, 1 мг, капсулы

Каждая капсула содержит 1 мг анагрелида (в виде гидрохлорида моногидрата).

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: лактоза (см. раздел 4.4).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Капсулы.

АНАЛИДАС, 0,5 мг, капсулы

Твёрдые желатиновые капсулы с белым корпусом и крышечкой, непрозрачные.

Содержимое капсул - порошок от белого до почти белого цвета.

АНАЛИДАС, 1 мг, капсулы

Твёрдые желатиновые капсулы с серым корпусом и крышечкой, непрозрачные.

Содержимое капсул - порошок от белого до почти белого цвета.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Препарат АНАЛИДАС предназначен для снижения 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.

Пациентов с эссенциальной тромбоцитемией группы высокого риска определяют, как пациентов, имеющих одну или несколько из следующих характеристик:

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

4.2. Режим дозирования и способ применения

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

Режим дозирования

Взрослые и пожилые пациенты: рекомендуемая начальная доза анагрелида составляет 1 мг/сут, разделенная на 2 приема по 0,5 мг.

Дети: рекомендуемая начальная доза анагрелида составляет 0,5 мг/сут.

Титрация

Взрослые: 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 до/на уровне менее $600 \times 10^9/\text{л}$ при оптимальном уровне от $150 \times 10^9/\text{л}$ 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.

Дети: 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 3х месяцев терапии.

Мониторинг

Следует регулярно оценивать эффект применения анагрелида (см. раздел 4.4). 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 день после начала лечения, и у большинства пациентов терапевтический эффект достигается и поддерживается на фоне приема препарата в дозе 1-3 мг/сут. В случае перерыва в приеме препарата или после прекращения лечения, повышение количества тромбоцитов («эффект отмены») имеет вариабельный 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

Пациенты пожилого возраста

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 нарушением функции почек

Коррекция дозы не требуется у пациентов с нарушением функции почек (см. раздел 5.2).

Пациенты с нарушением функции печени

Для пациентов с умеренным нарушением функции печени начальная доза анагрелида должна составлять 0,5 мг/сут (см. разделы 4.4 и 5.2). 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

Данные о величине начальной дозы анагрелида для детей ограничены. Начальная доза анагрелида для детей варьировалась 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).

Способ применения

Для приема внутрь.

Капсулы следует проглатывать целиком, не открывая их и не растворяя их содержимое в жидкости.

4.3. Противопоказания

- Гиперчувствительность к анагрелиду или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.
- Тяжелое нарушение функции печени
- Тяжелое нарушение функции почек (клиренс креатинина < 30 мл/мин)
- Детский возраст до 6 лет (ввиду недостаточности клинических данных о безопасности и эффективности)
- Непереносимость лактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция, врожденная недостаточность лактазы.

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

С осторожностью

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

Особые указания

Нарушение функции печени

У пациентов с легким и умеренным нарушением функции печени следует оценивать пользу и возможный риск терапии перед назначением анагрелида и в ходе лечения (см. подраздел «С осторожностью»).

Контроль клинического состояния пациента

В процессе лечения необходим тщательный контроль клинического состояния пациента, включая оценку: клинического анализа крови (гемоглобин, лейкоциты, тромбоциты), функции печени (активности аланинаминотрансферазы и аспартатаминотрансферазы), функции почек (концентрации креатинина и мочевины в крови) и содержания электролитов (калий, магний и кальций).

У пациентов этой группы необходимо частое выполнение функциональных проб печени, особенно при начальном периоде лечения. Применение анагрелида у пациентов с печёночной недостаточностью средней и тяжелой степени не рекомендуется.

Тромбоциты

Количество тромбоцитов обычно начинает повышаться в течение 4 дней после отмены анагрелида и возвращается к исходному уровню через 10-14 дней, возможно даже превышая исходные параметры. Поэтому следует часто определять количество тромбоцитов.

Сердечно-сосудистая система

Анагрелид является ингибитором фосфодиэстеразы III ц-АМФ 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 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 медицинских препаратов, способных вызвать удлинение интервала QTc и гипокалиемию. Гипокалиемию и гипомagneзиемию должны быть устранены до начала лечения анагрелидом, а на фоне лечения их следует периодически контролировать. Рекомендуется постоянный контроль интервала QTc.

Описаны серьезные нежелательные реакции со стороны сердечно-сосудистой системы, включая полиморфную желудочковую тахикардию типа «пируэт», желудочковую тахикардию, кардиомиопатию, кардиомегалию и хроническую сердечную недостаточность (см. раздел 4.8).

С осторожностью следует назначать анагрелид пациентам, у которых возможна повышенная максимальная концентрация анагрелида и его активного метаболита 3-гидроксианагрелида в плазме, в частности, при печеночной недостаточности или приеме ингибиторов изофермента CYP1A2 (см. раздел 4.5).

Анагрелид должен применяться только в случаях, когда его потенциальная польза превосходит 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.

Клинически значимые взаимодействия

Одновременное назначение анагрелида и ацетилсалициловой кислоты ассоциировалось с развитием тяжелых кровотечений (см. раздел 4.5).

Вспомогательные вещества

Препарат АНАЛИДАС содержит лактозу.

Пациентам с редко встречающейся наследственной непереносимостью галактозы, дефицитом лактазы лопарей или глюкозо-галактозной мальабсорбцией не следует принимать этот препарат.

Дети

Опыт применения препарата у детей ограничен. Анагрелид следует применять у детей с осторожностью (см. разделы 4.2, 4.8 и часть 5).

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 миелобластного лейкоза. Хотя частота подобного прогрессирования неизвестна, дети, характеризующиеся 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.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

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

Влияние других препаратов на анагрелид

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 могут уменьшать экспозицию анагрелида. У пациентов, одновременно принимающих индукторы изофермента CYP1A2 (например, омепразол), может потребоваться титрация дозы анагрелида для компенсации снижения его экспозиции.

Дигоксин и варфарин

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

Влияние анагрелида на другие препараты

- Анагрелид проявляет свойства слабого ингибитора изофермента CYP1A2 и теоретически может взаимодействовать с другими препаратами с аналогичным клиренсом, например, с теофиллином.
- Анагрелид является ингибитором фосфодиэстеразы III (ФДЭ III). Он может усиливать эффекты препаратов, обладающих сходным действием, в том числе, таких инотропных препаратов как милринон, амрион, 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 прием 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 приеме 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

Прием пищи замедляет всасывание анагрелида, но существенно не влияет на его системную экспозицию. Влияние приема пищи на биодоступность анагрелида не считается клинически значимым.

Дети

Исследования взаимодействия проводились только у взрослых.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Женщины с детородным потенциалом

Женщины, способные к деторождению, должны использовать надежные меры контрацепции на фоне применения препарата АНАЛИДАС.

Беременность

Данных о применении анагрелида у беременных женщин недостаточно. Исследования на животных показали наличие у препарата репродуктивной токсичности.

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

Лактация

Не установлено, проникает ли анагрелид в грудное молоко человека. Результаты исследований на животных продемонстрировали экскрецию анагрелида 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 АНАЛИДАС.

4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

При применении препарата возможно развитие головокружения (см. раздел 4.8). В этом случае пациенту необходимо рекомендовать воздержаться от управления транспортными средствами и занятий другими потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

Безопасность анагрелида оценивали в рамках 4 открытых клинических исследований. В трех из них 942 пациента принимали анагрелид в средней дозе приблизительно 2 мг/сут. В этих исследованиях 22 пациента получали анагрелид в течение 4 лет.

В последнем клиническом исследовании 3660 пациентов принимали анагрелид в средней дозе примерно 2 мг/сут, из них 34 пациента в течение 5 лет. Наиболее частыми нежелательными реакциями были: головная боль (14%), ощущение сердцебиения (9%), задержка жидкости в организме (6%), тошнота (6%), диарея (5%).

Эти нежелательные реакции, являясь, очевидно, следствием фармакологического действия анагрелида, слабо выражены и проходят самостоятельно. Постепенное титрование дозы препарата может уменьшить риск развития нежелательных реакций.

Резюме нежелательных реакций

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

Частота определяется следующим образом:

Очень часто ($\geq 1/10$);

Часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$);

Нечасто ($\geq 1/1000$, но $< 1/100$);

Редко ($\geq 1/10000$, но $< 1/1000$);

Очень редко ($< 1/10000$);

Частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы

часто: анемия;

нечасто: тромбоцитопения, панцитопения, экхимоз, кровотечение.

Нарушения метаболизма и питания

часто: задержка жидкости;

нечасто: отек, потеря массы тела;

редко: увеличение 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.

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: хроническая сердечная недостаточность, повышение артериального давления, аритмия, фибрилляция предсердий, суправентрикулярная тахикардия, желудочковая тахикардия, обморок;

редко: стенокардия, инфаркт миокарда, кардиомегалия, кардиомиопатия, перикардальный выпот, расширение сосудов, ортостатическая гипотензия;

частота неизвестна: полиморфная 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 легких;

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: кожная сыпь;

нечасто: алопеция, изменение цвета кожи, кожный 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: ночное недержание мочи, почечная недостаточность;

частота неизвестна: тубулоинтерстициальный нефрит.

Общие нарушения и реакции в месте введения

часто: утомляемость;

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

редко: астения, боль, гриппоподобный синдром.

Лабораторные и инструментальные данные

редко: повышение концентрации креатинина в крови.

Дети

48 пациентов в возрасте 6-17 лет (19 детей и 29 подростков) получали анагРЕЛИД в течение 6,5 лет в рамках КИ или специальных программ. Профиль безопасности, в основном, соответствовал указанному в инструкции по применению. Тем не менее, данные о безопасности применения анагРЕЛИДА у детей ограничены и не позволяют провести полноценный сравнительный анализ со взрослыми пациентами (см. раздел 4.4).

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения "польза - риск" лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств-членов Евразийского экономического союза.

Российская Федерация.

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения.

Адрес: 109012, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1.

Телефон: +7 800 550 99 03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:

<https://www.roszdravnadzor.gov.ru/>

4.9. Передозировка

Симптомы

Сообщалось о нескольких случаях намеренной передозировки анагРЕЛИДА. Симптомы включали синусовую тахикардию и рвоту и купировались на фоне симптоматической терапии.

В дозах, превышающих рекомендуемые, анагРЕЛИД вызывает снижение артериального давления, вплоть до артериальной гипотензии. Однократное введение анагРЕЛИДА в дозе 5 мг может привести к снижению артериального давления и головокружению.

Снижение тромбоцитов на фоне терапии анагРЕЛИДОМ имеет дозозависимый характер, поэтому тромбоцитопения, которая потенциально может спровоцировать кровотечение, также может быть симптомом передозировки препарата.

Лечение

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 дозу следует уменьшить до восстановления количества тромбоцитов.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: противоопухолевые средства; другие противоопухолевые средства.

Код АТХ: L01XX35

Механизм действия

АнагРЕЛИД вызывает избирательное, дозозависимое и обратимое снижение количества тромбоцитов у человека, однако механизм его действия до конца не изучен. В культуре

клеток анагрелид подавлял экспрессию факторов транскрипции, в том числе GATA-1 и FOG-1, необходимых для мегакариопоэза, приводя, в итоге, к снижению продукции тромбоцитов.

Исследования формирования мегакарицитов *in vitro* показали, что у людей торможение формирования тромбоцитов, вызываемое анагрелидом, связано с замедлением созревания мегакарицитов, уменьшением их размера и плотности. Аналогичные эффекты *in vivo* обнаружены в биопсийных образцах костного мозга пациентов, получавших препарат. Анагрелид является ингибитором фосфодиэстеразы III циклического аденозинмонофосфата (ц-АМФ).

Клиническая эффективность и безопасность

Безопасность и эффективность применения анагрелида для снижения количества тромбоцитов оценивали в рамках 4 открытых, неконтролируемых клинических исследований, в которые было включено более 4000 пациентов с миелопролиферативными гемобластозами. 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.

Влияние на частоту сердечных сокращений (ЧСС) и интервал QTc

В ходе двойного слепого, рандомизированного, плацебо- и активно контролируемого, перекрестного КИ здоровых мужчин и женщин, было изучено влияние двух различных доз анагрелида (добровольцы принимали анагрелид в дозе 0,5 мг или 2,5 мг) на ЧСС и интервал QTc. Дозозависимое увеличение ЧСС наблюдалось в течение первых 12 часов, максимальное увеличение ЧСС, примерно, соответствовало времени достижения максимальной концентрации анагрелида в плазме крови (C_{max}). Максимальное изменение ЧСС наблюдалось через 2 часа после приема препарата и составляло +7,8 и +29,1 ударов в минуту для доз 0,5 мг и 2,5 мг, соответственно.

Очевидное преходящее увеличение интервала QTc отмечалось при приеме обеих доз препарата одновременно с увеличением ЧСС, максимальное изменение QTcF (коррекция по формуле Фредеричиа) составляло +5,0 мсек через 2 часа после приема 0,5 мг и +10,0 мсек через один час после приема 2,5 мг препарата. Данные указывают на то, что увеличение QTc может быть обусловлено физиологическим эффектом увеличения ЧСС и гистерезиса интервала QT, а не прямым влиянием на реполяризацию.

Дети

В открытом КИ у 8 детей и 10 подростков, среди которых были как пациенты, ранее не получавшие лечение анагрелидом, так и те, которые принимали этот препарат в течение предшествующих 5 лет, среднее количество тромбоцитов снизилось до контролируемого уровня после 12 недель терапии.

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 в течение 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 в период от 3 мес 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 4.3).

Средняя суточная доза анагрелида, применяемая у детей во всех КИ, широко варьировалась. 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 4.2, 4.4, 4.8 и 5.2). Для всех детей необходимо индивидуально и тщательно подбирать оптимальную дозу.

5.2. Фармакокинетические свойства

Абсорбция

После перорального приема анагрелида около 70 % вещества всасывается в желудочно-кишечном тракте. При приеме натощак максимальная концентрация в плазме крови достигается через 1 час. Результаты изучения фармакокинетики анагрелида у здоровых добровольцев показали, что одновременный прием пищи снижает максимальную концентрацию ($C_{\max}$) анагрелида в плазме крови на 14%, но увеличивает на 20 % площадь под фармакокинетической кривой «концентрация - время» (AUC). $C_{\max}$ активного метаболита 3-гидроксианагрелида снижается на 29 %, в то время как AUC метаболита не изменяется.

Биотрансформация

Анагрелид метаболизируется в основном изоферментом системы цитохрома P450 1A2 (CYP1A2) до 3-гидроксианагрелида, а затем – до неактивного метаболита.

Элиминация

Период полувыведения анагрелида из плазмы крови короткий, примерно 1,3 часа и, следовательно, кумуляция препарата в организме не предполагается. Менее 1% принятой дозы анагрелида выводится почками в неизмененном виде, приблизительно 3% и 16-20% выводится в виде 3-гидроксианагрелида и RL603, соответственно.

Линейность

В диапазоне доз 0,5-2 мг фармакокинетика препарата пропорциональна дозе.

Почечная недостаточность

В исследовании фармакокинетики у пациентов с тяжелым нарушением функции почек (клиренс креатинина <30 мл/мин) на фоне однократного приема анагрелида в дозе 1 мг не было отмечено изменений параметров фармакокинетики анагрелида. При этом значения экспозиции ($AUC_{0-\infty}$) активного метаболита анагрелида (3-гидроксианагрелида) были приблизительно на 50 % выше у пациентов с нарушением функции почек, однако максимальные наблюдаемые концентрации препарата в плазме крови между группами не различались.

Печеночная недостаточность

Печеночный метаболизм является основным путем клиренса анагрелида. Применение анагрелида у пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью не изучали. В исследовании фармакокинетики у пациентов с печеночной недостаточностью средней тяжести (7-9 баллов по шкале Чайлд-Пью) на фоне однократного приема анагрелида в дозе 1 мг было показано повышение средних значений $C_{\max}$ анагрелида в 2 раза и средних значений AUC анагрелида — в 8 раз по сравнению со здоровыми добровольцами. Кроме того, у пациентов с печеночной недостаточностью средней тяжести отмечалось снижение средних значений $C_{\max}$ 3-гидрокси-анагрелида на 24 % и повышение средних значений AUC 3-гидрокси-анагрелида на 77 % по сравнению со здоровыми добровольцами.

Лица пожилого возраста

Данные о фармакокинетике анагрелида при приеме 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.

Дети

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

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

АНАЛИДАС, 0,5 мг, капсулы

Содержимое:

Лактозы моногидрат

Лактоза безводная

Целлюлоза микрокристаллическая тип 102

Кроскармеллоза натрия

Повидон

Магния стеарат

Оболочка:

Желатин

Титана диоксид

АНАЛИДАС, 1 мг, капсулы

Содержимое:

Лактозы моногидрат

Лактоза безводная

Целлюлоза микрокристаллическая тип 102

Кроскармеллоза натрия

Повидон

Магния стеарат

Оболочка:

Желатин

Титана диоксид

Краситель железа оксид черный

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

3 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре не выше 25 °С.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 100 капсул в банке из полиэтилена высокой плотности с завинчивающимися крышками из полипропилена с осушителем, с защитой от детей и контролем первого вскрытия.

Банку вместе с инструкцией по применению помещают в картонную пачку.

6.6. Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата, и другие манипуляции с препаратом.

Особые требования отсутствуют.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация

ООО «Аспектус фарма»

142717, Московская обл. Ленинский муниципальный р-н, с. п. Развилковское, пос. Развилка, тер. Квартал 1, владение 9

тел.: +7 (495) 660-94-76

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

ООО «Аспектус фарма»

142717, Московская обл. Ленинский муниципальный р-н, с. п. Развилковское, пос. Развилка, тер. Квартал 1, владение 9

тел./факс: +7 (495) 660-94-76, +7 (916) 205-06-04

электронная почта: safety@aspectus-pharma.ru

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА