

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Анагрелид, 0,5 мг, капсулы.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: анагрелид.

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).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Капсулы.

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

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Препарат Анагрелид показан к применению у взрослых и детей в возрасте от 6 лет и старше для снижения повышенного содержания тромбоцитов у пациентов с эссенциальной тромбоцитемией (ЭТ) группы высокого риска, у которых текущая терапия плохо переносится или не приводит к снижению количества тромбоцитов до приемлемого уровня. К группе высокого риска относят пациентов с одним или несколькими из нижеперечисленных состояний:

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

4.2. Режим дозирования и способ применения

Лечение препаратом Анагрелид 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 3 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-й 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 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

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 легким и умеренным нарушением функции почек (см. раздел 5.2).

Препарат противопоказан при тяжелом нарушении функции почек (клиренс креатинина < 30 мл/мин) (см. раздел 4.3)

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

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).

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.
- Редкая наследственная непереносимость галактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция, дефицит лактазы.

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

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, флувоксамин, ципрофлоксацин).
- Одновременное применение ацетилсалициловой кислоты.
- Детский возраст (6–17 лет).

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. разделы 4.2, 4.3).

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. разделы 4.2, 4.3).

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 приема препарата возможно рикошетное повышение количества тромбоцитов разной степени выраженности. 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 4.2).

Контроль клинического состояния пациента

В процессе лечения необходим тщательный контроль клинического состояния пациента, включая оценку:

- общего анализа крови (гемоглобин, количество лейкоцитов и тромбоцитов);
- функции печени (активность аланинаминотрансферазы и аспартатаминотрансферазы);
- функции почек (показатели креатинина и мочевины в плазме крови);
- содержания электролитов (калий, магний и кальций).

Сердечно-сосудистая система

Сообщалось о серьезных нежелательных реакциях со стороны сердечно-сосудистой системы, включая желудочковую тахикардию типа «пируэт», желудочковую тахикардию,

кардиомиопатию, кардиомегалию и застойную сердечную недостаточность (см. раздел 4.8).

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 4.5).

АнагРЕЛИД является ингибитором фосфодиэстеразы III (ФДЭ III) циклического аденозинмонофосфата (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, эхокардиографию 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 гипомагниемия 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.

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 4.5).

Действия при пропуске приема одной или нескольких доз

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

Женщины с детородным потенциалом

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

Вспомогательные вещества

Препарат содержит лактозу. Пациентам с редко встречающейся наследственной непереносимостью галактозы, дефицитом лактазы лопарей или глюкозо-галактозной мальабсорбцией препарат противопоказан (см. раздел 4.3).

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 4.2, 4.8, 5.1).

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.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

В настоящее время недостаточно сведений относительно фармакокинетического или фармакодинамического взаимодействия анагРЕЛИДА с другими лекарственными препаратами.

Влияние других лекарственных препаратов 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 5.2). 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 препараты

- 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 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

Беременность

Данных о применении анагрелида у беременных женщин недостаточно.

Исследования на животных показали наличие у анагрелида репродуктивной токсичности.

Потенциальный риск для человека неизвестен.

Анагрелид 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.

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.

Фертильность

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

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

Учитывая способность анагрелида вызывать головокружение и другие нежелательные реакции, рекомендуется воздержаться от управления транспортными средствами, работы с механизмами и занятий потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и скорости психомоторных реакций.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

Безопасность анагрелида оценивали в рамках 4 открытых клинических исследований (КИ). В трех из них у 942 пациентов, получавших анагрелид в средней дозе приблизительно 2 мг в сутки, 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 в сутки, из них 34 пациента продолжительностью до 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 являются ожидаемыми с учетом фармакологического действия анагрелида (ингибирование ФДЭ III). Постепенное титрование дозы препарата может снизить выраженность нежелательных реакций и риск их развития (см. раздел 4.2).

Табличное резюме нежелательных реакций

Нежелательные реакции сгруппированы по системно-органным классам и частоте появления. Частоту нежелательных реакций классифицировали следующим образом: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$ и $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$ и $< 1/100$), редко ($\geq 1/10000$ и $< 1/1000$), очень редко ($< 1/10000$) и частота неизвестна (частоту невозможно оценить по имеющимся данным).

Системно-органный класс	Частота	Нежелательные реакции
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	часто	анемия
	нечасто	тромбоцитопения, панцитопения, экхимоз, кровотечение
Нарушения метаболизма и питания	часто	задержка жидкости
	нечасто	отеки, 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 4.4, подраздел «Риск тромбоза»)
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, перикардальный выпот, вазодилатация, постуральная гипотензия, стенокардия Принцметала
	частота неизвестна	желудочковая тахикардия типа «пируэт»
Нарушения со стороны дыхательной системы,	нечасто	одышка, носовое кровотечение, плевральный выпот, пневмония, легочная гипертензия

Системно-органный класс	Частота	Нежелательные реакции
органов грудной клетки и средостения	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	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 5.1). 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 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

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

Тел.: +7 (800) 550-99-03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт: <http://www.roszdravnadzor.gov.ru/>

4.9. Передозировка

Симптомы

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.

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 уменьшить дозу до нормализации количества тромбоцитов (см. раздел 4.4).

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: другие противоопухолевые препараты.

Код АТХ: L01XX35

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 мегакариопоэза, приводя, в итоге, к снижению продукции тромбоцитов.

В *in vitro* исследованиях мегакариопоэза 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 ФДЭ III цАМФ.

Клиническая эффективность и безопасность

Безопасность и эффективность применения анагРЕЛИДА для снижения количества тромбоцитов оценивали в рамках 4 открытых, неконтролируемых КИ, в которые было включено более 4000 пациентов с миелопролиферативными заболеваниями. У пациентов с 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 тромбгеморрагических 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 4.3).

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 в сутки (см. разделы 4.2, 4.4, 4.8, 5.2).

Для всех детей необходимо тщательно индивидуально подбирать оптимальную дозу.

5.2. Фармакокинетические свойства

Абсорбция

После приема внутрь около 70 % анагрелида всасывается в желудочно-кишечном тракте. При приеме анагрелида натошак время достижения максимальной концентрации в плазме крови (T_{max}) составляет около 1 ч. Результаты изучения фармакокинетики у здоровых добровольцев свидетельствуют, что одновременный прием 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 %. Прием 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 приема 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.

Элиминация

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.

Лица пожилого возраста

Данные по фармакокинетики 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 по фармакокинетике анагрелида при приеме натощак 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.

5.3. Данные доклинической безопасности

Исследования на животных выявили репродуктивную токсичность для анагрелида.

У самок крыс при использовании доз, превышающих терапевтический диапазон, анагрелид прерывал процесс имплантации.

У самцов крыс анагрелид не влиял на фертильность или репродуктивную функцию.

Результаты исследований на животных продемонстрировали экскрецию анагрелида и его метаболитов с грудным молоком.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

- лактозы моногидрат
- лактоза
- повидон К30
- кросповидон
- целлюлоза микрокристаллическая (VIVAPUR® 102)
- магния стеарат

Состав капсулы (корпус и крышечка)

- желатин
- краситель оксид железа красный (E172)
- титана диоксид (E171)

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

3 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

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

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

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.

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

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

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей 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

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 05.06.2025 № 14174
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

Общая характеристика лекарственного препарата Анагрелид доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет» <http://eec.eaeunion.org/>