

Состав и форма выпуска

Твердые капсулы синего цвета, размером № 4, содержащие порошок белого цвета.

Одна капсула содержит:

активное вещество: анагрелида гидрохлорида 0,57 мг (эквивалентный анагрелиду 0.50 мг);

вспомогательные вещества: лактозы моногидрат, повидон, кросповидон, целлюлоза микрокристаллическая, магния стеарат;

состав желатиновой капсулы: титана диоксид Е 171, индигокармин Е 132, желатин.

Фармакологическое действие

Средство для лечения тромбоцитемии, ингибитор ФДЭЗ циклического аденозинмонофосфата (АМФ). Специфический механизм действия анагрелида, приводящий к снижению содержания тромбоцитов до конца не изучен. В настоящий момент установлено, что анагрелид селективно действует на тромбоциты *in vitro* и *in vivo*.

Исследования формирования мегакариоцитов *in vitro* показали, что у людей торможение формирования тромбоцитов, вызываемое анагрелидом, связано с замедлением созревания мегакариоцитов, уменьшением их размера и плотности. Аналогичные эффекты *in vivo* обнаружены в биопсийных образцах костного мозга пациентов, получавших анагрелид.

Фармакокинетика

После перорального приема анагрелида около 70% активного вещества всасывается из ЖКТ. При приеме натощак в дозе 0.5 мг C_{max} в плазме крови достигается через 1 ч; $T_{1/2}$ составляет примерно 1.3 ч. В диапазоне доз 0.5-2 мг фармакокинетика анагрелида пропорциональна дозе. Анагрелид метаболизируется в основном изоферментом CYP1A2. менее 1% принятой дозы анагрелида выводится с мочой в неизмененном виде. Обнаружены два метаболита анагрелида - 2-амино-5,6-дихлор-3,4-дигидрохиназолин и 3-гидрокси-анагрелид. Среднее содержание 2-амино-5,6-дихлор-3,4-дигидрохиназолина в моче составляет 18 - 35% принятой дозы анагрелида.

Анализ фармакокинетики анагрелида у здоровых добровольцев показал, что прием пищи снижает C_{max} анагрелида в плазме крови на 14%, но увеличивает AUC на 20%.

Наблюдается более выраженное снижение C_{max} активного метаболита - на 29%, при этом AUC метаболита не изменяется.

Признаков накопления анагрелида в плазме крови не обнаружено. Также не выявлено

влияние анагрелида на собственный клиренс.

Данные о фармакокинетике анагрелида при приеме натошак детьми и подростками с эссенциальной тромбоцитемией в возрасте 7-14 лет свидетельствуют о том, что величины C_{max} анагрелида в плазме крови и AUC, нормализованные по дозе и массе тела, у детей/подростков меньше, чем у взрослых пациентов. Также выявлена тенденция к меньшей степени воздействия активного метаболита. Эти отличия могут отражать более эффективный метаболический клиренс анагрелида у пациентов молодого возраста.

Данные по фармакокинетике анагрелида при приеме натошак пациентами пожилого возраста с эссенциальной тромбоцитемией (65-75 лет) по сравнению с более молодыми пациентами (22-50 лет) свидетельствуют о том, что величины C_{max} анагрелида в плазме крови и AUC у них больше на 36% и 61% соответственно, а C_{max} в плазме крови и AUC активного метаболита - 3-гидрокси-анагрелида - меньше на 42% и 37% соответственно. Эти отличия, вероятно, обусловлены менее выраженным местным (до попадания в системный кровоток) метаболизмом анагрелида до 3-гидрокси-анагрелида у пациентов пожилого возраста.

Показания препарата Тромборедуктин

Повышенное содержание тромбоцитов у больных эссенциальной тромбоцитемией группы высокого риска, у которых текущая терапия плохо переносится или не снижает повышенного содержания тромбоцитов до приемлемого уровня.

Режим дозирования

Больных эссенциальной тромбоцитемией группы высокого риска определяют как больных, имеющих одну или несколько из следующих характеристик: возраст >60 лет; содержание тромбоцитов $>1000 \times 10^9/\text{л}$; наличие тромбо-геморрагических осложнений в анамнезе.

Принимают внутрь. Рекомендуемая начальная доза - 1 мг/сут в 2 приема по 500 мкг. Начальную дозу следует принимать, по крайней мере, в течение 1 недели. После этого дозу можно постепенно повышать в индивидуальном порядке до достижения минимальной эффективной дозы, снижающей и/или поддерживающей содержание тромбоцитов до/на уровне менее $600 \times 10^9/\text{л}$, оптимальный уровень - между $150 \times 10^9/\text{л}$ и $400 \times 10^9/\text{л}$. Скорость повышения дозы не должна превышать 500 мкг/сут в течение недели, максимальная разовая доза - 2.5 мг.

Следует регулярно оценивать эффект применения анагрелида. Если начальная доза превышает 1 мг/сут, то в первую неделю содержание тромбоцитов следует определять каждые 2 дня, а затем, по крайней мере, 1 раз в неделю до достижения стабильной поддерживающей дозы. Обычно падение содержания тромбоцитов наблюдается на 14-21-й день после начала лечения, а у большинства пациентов достаточный терапевтический эффект достигается и поддерживается при дозе 1-3 мг/сут.

Побочное действие

Со стороны системы кроветворения: часто - анемия; нечасто - тромбоцитопения, панцитопения, экхимоз, кровотечение.

Со стороны обмена веществ: часто - задержка жидкости; нечасто - отеки, снижение массы тела; редко - увеличение массы тела.

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.

Со стороны органов чувств: редко - нарушение зрения, диплопия, шум в ушах.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: часто - сердцебиение, тахикардия; нечасто - застойная сердечная недостаточность, повышение АД, аритмия, фибрилляция предсердий, суправентрикулярная тахикардия, желудочковая тахикардия, обморок; редко - стенокардия, инфаркт миокарда, кардиомегалия, кардиомиопатия, перикардальный выпот, расширение сосудов, ортостатическая гипотензия.

Со стороны дыхательной системы: нечасто - одышка, носовое кровотечение, плевральный выпот, пневмония; редко - гипертензия легочной артерии, инфильтраты в легких; неизвестно - аллергический альвеолит.

Со стороны пищеварительной системы: часто - тошнота, диарея, боль в животе, метеоризм, рвота; нечасто - диспепсия, анорексия, панкреатит, запор, желудочно-кишечное кровотечение, желудочно-кишечное расстройство; редко - колит, гастрит, кровоточивость десен.

Со стороны печени и желчевыводящих путей: нечасто - повышение активности печеночных ферментов; неизвестно - гепатит.

Со стороны кожи и подкожных тканей: часто - сыпь; нечасто - алопеция, изменение цвета кожи, зуд; редко - сухость кожи.

Со стороны костно-мышечной системы: нечасто - миалгия, артралгия, боль в спине.

Со стороны мочеполовой системы: нечасто - импотенция; редко - ночное недержание мочи, почечная недостаточность; неизвестно - тубулоинтерстициальный нефрит.

Общие расстройства: часто - утомляемость; нечасто - боль в груди, слабость, озноб, общее недомогание, лихорадка; редко - астения, боль, гриппоподобный синдром.

Со стороны лабораторных показателей: редко - повышение концентрации креатинина в крови.

Противопоказания к применению

Умеренно выраженное или тяжелое нарушение функции печени; умеренно выраженное или тяжелое нарушение функции почек (КК <50 мл/мин); детский возраст до 7 лет; повышенная чувствительность к анагрелиду.

Применение при беременности и кормлении грудью

Данных о применении анагрелида у беременных женщин недостаточно. Анагрелид не следует применять при беременности. В случае необходимости применения при беременности или при наступлении беременности в период лечения пациентку следует предупредить о возможном риске для плода.

В период лечения анагрелидом женщины детородного возраста должны использовать надежные средства контрацепции.

Неизвестно, выводится ли анагрелид с грудным молоком. При необходимости применения анагрелида в период лактации следует прекратить грудное вскармливание.

В экспериментальных исследованиях на животных показано наличие у анагрелида репродуктивной токсичности.

Особые указания

Перед применением анагрелида у пациентов со слабым нарушением функции печени следует сопоставить пользу и возможный риск применения. Не рекомендуется применять анагрелид при повышении активности трансаминаз более чем в 5 раз выше ВГН.

Перед применением анагрелида у пациентов с нарушением функции почек следует сопоставить пользу и возможный риск применения.

В процессе лечения необходим тщательный контроль клинического состояния пациента, включая полный клинический анализ крови (гемоглобин, лейкоциты, тромбоциты), определение активности печеночных ферментов АЛТ и АСТ, а также оценку функции почек (определение концентрации креатинина и мочевины в сыворотке крови).

Содержание тромбоцитов обычно повышается через 4 дня после отмены анагрелида и возвращается к исходному уровню через 10-14 дней.

Описаны случаи кардиомегалии и застойной сердечной недостаточности. У пациентов любого возраста с подтвержденным заболеванием сердца или с подозрением на заболевание сердца анагрелид следует применять с осторожностью, и только в том случае, если ожидаемая польза лечения превышает возможный риск. Анагрелид является ингибитором ФДЭЗ циклического АМФ и оказывает положительное инотропное действие, поэтому перед началом лечения рекомендуется провести обследование сердечно-сосудистой системы, включая, при необходимости, эхокардиографию и ЭКГ. В ходе лечения следует контролировать появление сердечно-сосудистых явлений, которые могут требовать дополнительного обследования.

Не рекомендуется применять анагрелид одновременно с другими ингибиторами ФДЭЗ, в

т.ч. с милриноном, амриноном, эноксимоном, олприноном и цилостазолом.

Использование в педиатрии

Опыт применения анагрелида у детей ограничен. Анагрелид следует применять у детей с осторожностью у детей старше 7 лет.

Влияние на способность к управлению транспортными средствами и механизмами

В период лечения пациентам рекомендуется воздержаться от управления транспортными средствами и занятий другими потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций, т.к. анагрелид может вызывать головокружение и другие побочные эффекты.

Лекарственное взаимодействие

Анагрелид метаболизируется в основном изоферментом CYP1A2. Известно, что некоторые препараты, включая флувоксамин и омепразол, подавляют активность изофермента CYP1A2, поэтому такие препараты теоретически могут неблагоприятно влиять на клиренс анагрелида.

Анагрелид проявляет свойства слабого ингибитора изофермента CYP1A2 и теоретически может взаимодействовать с другими препаратами, клиренс которых осуществляется по этому же механизму, например, с теофиллином.

Анагрелид является ингибитором ФДЭЗ. Он может усиливать эффекты препаратов, обладающих таким же действием, в т.ч. инотропных препаратов милринона, амринона, эноксимона, олпринона и цилостазола.

В дозах, рекомендуемых для лечения эссенциальной тромбоцитемии, анагрелид теоретически 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/сут вместе с ацетилсалициловой кислотой 75 мг 1 раз/сут может усиливать вызываемое этими препаратами торможение агрегации тромбоцитов по сравнению с приемом только ацетилсалициловой кислоты. Поэтому из-за отсутствия соответствующих данных для больных эссенциальной тромбоцитемией, перед началом совместного применения этих препаратов следует оценить возможный риск, особенно для больных с высоким риском развития кровотечений.

У некоторых пациентов анагрелид может вызывать расстройство функции кишечника и может нарушать всасывание пероральных гормональных контрацептивов.

Прием пищи замедляет всасывание анагрелида, но не оказывает существенного влияния на его системное воздействие.

Передозировка

Поскольку уменьшение количества тромбоцитов при терапии Тромборедуктином имеет дозозависимый характер, можно ожидать, что передозировка приведет к развитию тромбоцитопении, которая может служить причиной геморрагических осложнений. В случае передозировки возможны токсические проявления со стороны сердечно-сосудистой системы и ЦНС. Необходимо контролировать количество тромбоцитов в периферической крови; до нормализации показателя прием Тромборедуктина следует прекратить.

Условия хранения

В сухом, защищенном от света месте, при температуре не выше 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

3 года.

Не применять по истечении срока годности, указанного на упаковке.

Условия продажи

По рецепту.