Инструкция по применению
АНАЛИДАС 0,5МГ N100 КАПС



Характеристики

Форма выпуска: Капсулы
Страна: Россия
Производитель: Синтон
Порядок отпуска: по рецепту
Действующее вещество: Анагрелид
Количество в упаковке: 100

Описание

Твёрдые желатиновые капсулы № 4 с белым корпусом и крышечкой, непрозрачные. Содержимое капсул &ndash: порошок от белого до почти белого цвета.

Действующее вещество

Анагрелид

Состав

Состав на 1 капсулу: Действующее вещество: Анагрелида гидрохлорида моногидрат 0,61 мг, в пересчете на анагрелид 0,50 мг. Вспомогательные вещества: Лактозы моногидрат 28,03 мг, лактоза безводная 32,90 мг, целлюлоза микрокристаллическая тип 102 14,03 мг, кроскармеллоза натрия 0,79 мг, повидон К 30 1,80 мг, магния стеарат 0,35 мг. Желатиновая капсула №4: желатин 37,24 мг, общая масса капсулы 116,50 мг.

Форма выпуска

Капсулы

Фармакокинетика

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 (Cmax) анагрелида в плазме крови на 14%, но увеличивает на 20 % площадь под фармакокинетической кривой &laquo: концентрация-время&raquo: (AUC). Cmax активного метаболита 3-гидроксианагрелида снижается на 29 %, в то время как AUC метаболита не изменяется. Метаболизм Анагрелид метаболизируется в основном изоферментом системы цитохрома P450 1A2 (CYP1A2) до 3-гидроксианагрелида, а затем &ndash: до неактивного метаболита. Выведение 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. Особые группы пациентов Дети Данные о фармакокинетике анагрелида при приеме натощак детьми и подростками (7-16 лет) с эссенциальной тромбоцитопенией (ЭТ) свидетельствуют о том, что величины Cmax 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. Пожилые пациенты Данные о фармакокинетике анагрелида при приеме натощак пожилыми пациентами (65-75 лет) с ЭТ по сравнению с более молодыми пациентами (22-50 лет) свидетельствуют о том, что величины Cmax и AUC анагрелида в плазме крови были больше, соответственно на 36 % и 61 %, у пожилых пациентов, в то время как величины Cmax 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. 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 Cmax анагрелида в 2 раза и средних значений AUC анагрелида &ndash: в 8 раз по сравнению со здоровыми добровольцами. Кроме того, у пациентов с печеночной недостаточностью средней тяжести отмечалось снижение средних значений Cmax 3-гидрокси-анагрелида на 24 % и повышение средних значений AUC 3-гидрокси-анагрелида на 77 % по сравнению со здоровыми добровольцами. Почечная недостаточность В исследовании фармакокинетики у пациентов с тяжелым нарушением функции почек (клиренс креатинина &lt:30 мл/мин) на фоне однократного приема анагрелида в дозе 1 мг не было отмечено изменений параметров фармакокинетики анагрелида. При этом значения экспозиции (AUC0-&infin:) 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.

Показания

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 &gt:60 лет: содержание тромбоцитов &gt: 1000&times:109/л: наличие тромбо-геморрагических осложнений в анамнезе.

Способ применения и дозы

Лечение препаратом Аналидас должен назначать врач, имеющий опыт лечения эссенциальной тромбоцитемии. Для приема внутрь. Капсулы следует проглатывать целиком, не открывая их и не растворяя их содержимое в жидкости. 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:109/л при оптимальном уровне от 150&times:109/л до 400&times:109/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 &ndash: 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 &ndash: 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 &laquo: Особые указания&raquo:). 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 (&laquo:эффект отмены&raquo:) имеет вариабельный характер. Однако этот показатель обычно начинает повышаться в течение 4 дней, а возвращается к исходному уровню &ndash: 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 нарушением функции почек (см. раздел &laquo:Фармакокинетика&raquo:). Пациенты с нарушениями функции печени Для пациентов с умеренным нарушением функции печени начальная доза анагрелида должна составлять 0,5 мг/сут (см. разделы &laquo: Фармакокинетика&raquo: и &laquo:Особые указания&raquo:). 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. раздел &laquo: Фармакологические свойства).

Противопоказания

Гиперчувствительность к анагрелиду или любому вспомогательному компоненту препарата. Тяжелое нарушение функции печени. Тяжелое нарушение функции почек (клиренс креатинина &lt:30 мл/мин). Детский возраст до 6 лет (ввиду недостаточности клинических данных о безопасности и эффективности). Непереносимость лактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция, врожденная недостаточность лактазы.

Применение при беременности и кормлении грудью

Беременность Данных о применении анагрелида у беременных женщин недостаточно. Исследования на животных показали наличие у препарата репродуктивной токсичности. АНАДИДАС 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. Женщины, способные к деторождению Женщины, способные к деторождению, должны использовать надежные меры контрацепции на фоне применения препарата Аналидас. Период грудного вскармливания 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.

Побочные действия

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 клиническим исследованиям 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. 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 (&ge:1/10): часто (&ge:1/100 и &lt:1/10): нечасто (&ge:1/1000 и &lt:1/100): редко (&ge:1/10000 и &lt:1/1000): очень редко (&lt:1 /10000): 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 обмена веществ 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 органов зрения редко: нарушение зрения, диплопия. Нарушения со стороны органов слуха и лабиринтные нарушения редко: шум в ушах. Нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы 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, перикардиальный выпот, расширение сосудов, ортостатическая гипотензия: неизвестно: полиморфная желудочковая тахикардия типа &laquo: пируэт&raquo:. Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения нечасто: одышка, носовое кровотечение, плевральный выпот, пневмония, легочная гипертензия: редко: инфильтраты в легких: неизвестно: интерстициальная болезнь легких, включая пневмонит и аллергический альвеолит. Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта 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 &laquo:печеночных&raquo: ферментов: неизвестно: гепатит. Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей часто: кожная сыпь: нечасто: алопеция, изменение цвета кожи, кожный зуд: редко: сухость кожи. Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани нечасто: миалгия, артралгия, боль в спине. Нарушения со стороны мочеполовой системы нечасто: импотенция: редко: ночное недержание мочи, почечная недостаточность: неизвестно: тубулоинтерстициальный нефрит. Общие расстройства и нарушения 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 &laquo: Особые указания&raquo:).

Передозировка

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. 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.

Взаимодействие с другими препаратами

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, 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.

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. раздел &laquo:С осторожностью&raquo:). 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&not: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 гипокалиемии). Гипокалиемия и гипомагнезиемия 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 &laquo:пируэт&raquo:, желудочковую тахикардию, кардиомиопатию, кардиомегалию и хроническую сердечную недостаточность (см. раздел &laquo: Побочное действие&raquo:). 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 &laquo:Взаимодействие с другими лекарственными средствами&raquo:). 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. Дети Опыт применения препарата у детей ограничен. Анагрелид следует применять у детей с осторожностью (см. разделы &laquo:Фармакологические свойства&raquo:, &laquo:Способ применения и дозы&raquo: и &laquo:Побочное действие&raquo:). 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 не известна, 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. Клинически значимые взаимодействия Одновременное назначение анагрелида и ацетилсалициловой кислоты ассоциировалось с развитием тяжелых кровотечений (см. раздел &laquo:Взаимодействие с другими лекарственными средствами&raquo:). Вспомогательные вещества Препарат Аналидас содержит лактозы моногидрат и лактозу, в связи с этим

препарат противопоказан пациентам с редкой наследственной непереносимостью галактозы, синдромом глюкозо-галактозной мальабсорбции или дефицитом лактазы (см. раздел &laquo:Противопоказания&raquo:). Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами При применении препарата возможно развитие головокружения (см. раздел &laquo:Побочное действие&raquo:). 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.

Условия хранения

При температуре не выше 25 °С. Хранить в недоступном для детей месте.