

ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

АГРЕЛІД

(AGRELID)

Склад:

діюча речовина: анагрелід;

1 капсула містить анагреліду 0,5 мг у формі анагреліду гідрохлориду моногідрату;

допоміжні речовини: лактози моногідрат, лактоза безводна, целюлоза мікрокристалічна, кросповідон, повідон, магнію стеарат;

склад капсули: кремнію діоксид, натрію лаурилсульфат, титану діоксид (Е 171), вода очищена, желатин.

Лікарська форма. Капсули.

Основні фізико-хімічні властивості:

білого або майже білого кольору непрозорі капсули з твердого желатину, розмір № 4, з написом чорного кольору «0,5 mg» на капсулі та кришечці. Капсули заповнені білого або майже білого кольору гранулами.

Фармакотерапевтична група.

Антинеопластичні засоби. Анагрелід. Код АТХ L01X X35.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Агрелід – специфічний засіб, що впливає на зниження кількості тромбоцитів у периферичній крові.

При пероральному застосуванні анагрелід спричиняє дозозалежне і оборотне зниження кількості тромбоцитів у периферичній крові. Механізми, за допомогою яких анагрелід зумовлює зниження кількості тромбоцитів, досі вивчаються.

Дані клінічних досліджень свідчать, що анагрелід інгібує гіпердозування мегакаріоцитів, при цьому це явище є дозозалежним. У зразках крові, отриманих від здорових добровольців, які застосовували анагрелід, спостерігалися порушення постмітотичної фази розвитку мегакаріоцитів, зменшення їх розмірів і плідності. У терапевтичних дозах анагрелід не призводить до істотної зміни кількості лейкоцитів, чинить слабе клінічно незначуще зниження кількості еритроцитів.

Анагрелід інгібує фосфодіестеразу III циклічного АМФ. Інгібітори фосфодіестерази III циклічного АМФ можуть спричиняти зниження агрегації тромбоцитів. Однак значне зниження агрегації тромбоцитів спостерігається при застосуванні більш високих доз, ніж це необхідно для зниження кількості тромбоцитів. Застосування анагреліду не призводить до істотної зміни таких параметрів як час згортання крові і тривалість життя тромбоцитів, не змінюється при цьому і морфологія кісткового мозку. Застосування анагреліду не впливає на артеріальний тиск, частоту пульсу, показники аналізу сечі і ЕКГ.

Фармакокінетика.

При пероральному надходженні анагреліду в організм він швидко всмоктується у шлунково-кишковому тракті. 76 % вмісту капсули всмоктується у кишечнику.

При пероральному надходженні анагреліду у дозі від 0,5 до 2,0 мг додержується лінійність параметрів фармакокінетики. При застосуванні дози анагреліду в 0,5 мг натще час напівжиття препарату у плазмі крові становить 1,3 години. Згідно з цими даними, оптимальним можна враховувати застосування препарату від 2 до 4 разів на добу.

При багаторазовому прийманні анагрелід не накопичується у плазмі крові. Препарат швидко піддається метаболізму, основний метаболіт виводиться із сечею протягом 24 годин, менше 1 % виділяється у незмінному вигляді.

Одночасне вживання їжі сповільнює всмоктування препарату зі шлунково-кишкового тракту. Тому при застосуванні анагреліду з їжею або після неї він довше визначається у крові, ніж при застосуванні натще. При застосуванні дози анагреліду в 0,5 мг після вживання їжі відзначається помірне зниження біодоступності у середньому на 14 %, при цьому час напівжиття у плазмі крові злегка підвищувався до 1,8 години.

Фармакокінетичні дослідження з одноразовим застосуванням 1 мг анагреліду у хворих із тяжким ступенем ниркової недостатності (кліренс креатиніну < 30 мл/хв) не виявляли значних змін фармакокінетичних параметрів.

Фармакокінетичні дослідження з одноразовим застосуванням 1 мг анагреліду у хворих із середнім ступенем печінкової недостатності свідчать про збільшення періоду напіввиведення препарату у 8 разів.

Клінічні характеристики.

Показання.

Лікування тромбоцитемії у пацієнтів із мієлопроліферативними захворюваннями з метою зменшення кількості тромбоцитів, зниження ризику виникнення тромбозу та обмеження асоційованих симптомів, включаючи тромбогеморагічні явища (хронічні форми захворювання).

Протипоказання.

Підвищена індивідуальна чутливість до компонентів препарату.

Середній або тяжкий ступінь печінкової недостатності (підвищення рівня трансаміназ у понад 5 разів вище норми).

Середній або тяжкий ступінь ниркової недостатності (кліренс креатиніну < 50 мл/хв).

Препарат не застосовувати для лікування гострих, загрозливих для життя ускладнень тромбоцитозу.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Анагрелід – інгібітор фосфодіестерази III. Не рекомендується одночасне застосування анагреліду з іншими інгібіторами фосфодіестерази III, такими як: мілринон, еноксимон, амрінон, олпринон та цилостазол. Флувоксамін та омепразол можуть негативно впливати на кліренс анагреліду. У рекомендованих дозах препарат може посилювати дію інших лікарських засобів, які пригнічують або модифікують функцію тромбоцитів, наприклад, ацетилсаліцилової кислоти. У деяких пацієнтів з істинною тромбоцитемією, які одночасно лікувались ацетилсаліциловою кислотою та анагрелідом, виникали випадки масивних кровотеч. До початку одночасного застосування ацетилсаліцилової кислоти та анагреліду потрібно оцінити потенційний ризик розвитку геморагій.

Дослідження фармакокінетики при сумісному застосуванні анагреліду з варфарином і дигоксином не виявили взаємодії між цими препаратами.

Під час клінічних досліджень найчастіше застосовували разом з анагрелідом наступні препарати: ацетамінофен, фурсемід, препарати заліза, ранітидин, гідроксисечовину, алопуринол. Клінічних проявів взаємодії зазначених препаратів з анагрелідом не було виявлено. З практики відомо, що сукральфат може перешкоджати всмоктуванню анагреліду у шлунково-кишковому тракті.

Одночасне застосування анагреліду у пацієнтів разом з флеботомією було ефективне, як і у пацієнтів, які отримували іншу комбіновану терапію анагрелідом з гідроксисечовиною, аспірином, інтерфероном та алкілуючими агентами.

Особливості застосування.

Печінкова недостатність. При легких ступенях функціональних порушень печінки необхідно постійно контролювати функцію печінки з метою своєчасного виявлення ознак гепатотоксичності і кардіотоксичності.

Пацієнтам із середнім та тяжким ступенем печінкової недостатності анагрелід протипоказаний.

Ниркова недостатність. Потенційний ризик і переваги від застосування анагреліду пацієнтам з нирковою недостатністю необхідно враховувати перед призначенням терапії анагрелідом.

Моніторинг. Застосування препарату потребує ретельного нагляду за пацієнтом, включаючи аналіз крові (гемоглобін, лейкоцити і тромбоцити), оцінку функції печінки (АЛТ і АСТ) та нирок (сироватковий креатинін і сечовина).

Проведення терапії анагрелідом у хворих на серцево-судинні захворювання, з функціональними порушеннями печінки має відбуватися під постійним наглядом медичних працівників.

Тромбоцити. Протягом 4-х діб після припинення прийому препарату кількість тромбоцитів починає збільшуватися і до 10-14-го дня повертається до рівня, який був до початку лікування.

Анагрелід не слід призначати для лікування гострих та таких, що загрожують життю, ускладнень тромбоцитозу.

Серцево-судинна система. Спостерігалися випадки кардіомегалії і серцевої недостатності.

Анагрелід слід застосовувати пацієнтам будь-якого віку з захворюваннями або підозрою на захворювання серцево-судинної системи тільки тоді, якщо вигода перевищує потенційний ризик.

Хворим на серцево-судинні захворювання перед призначенням лікування анагрелідом необхідно провести кардіологічне обстеження (електрокардіограма та ехокардіограма), а також проводити обстеження під час лікування у зв'язку з позитивним іотропним ефектом анагреліду і можливими серцево-судинними ефектами, які включають вазодилатацію, тахікардію, відчуття серцебиття, застійну серцеву недостатність.

Пацієнти літнього віку. Різниця у дозуванні препарату, профілю і частоті побічних явищ між пацієнтами літнього віку (від 65 років) і молодшими пацієнтами виявлено не було.

Препарат містить лактозу. Пацієнтам з уродженою галактоземією; синдромом мальабсорбції глюкози чи галактози або дефіцитом лактази не можна приймати цей препарат.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Дослідження з безпеки та ефективності препарату у вагітних та жінок, які годують груддю, не проводили. Застосування анагреліду вагітним жінкам не рекомендується.

Якщо жінка застосовує анагрелід у період вагітності або завагітніє у період застосування препарату, її слід попередити про ризик для плода.

Жінкам репродуктивного віку, які приймають анагрелід, слід застосовувати контрацептиви.

Невідомо, чи проникає анагрелід з організму матері, яка годує груддю, у молоко, тому враховуючи небезпеку препарату для дитини, якщо існує необхідність застосування препарату у період годування груддю, слід припинити грудне годування.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.

Необхідно утриматися від керування транспортними засобами та іншими приладами хворим, у яких під час застосування лікарського засобу виникають запаморочення, порушення зору тощо.

Спосіб застосування та дози.

Агрелід застосовувати перорально.

Лікування слід розпочинати під постійним медичним наглядом.

Рекомендована початкова доза анагреліду становить 0,5 мг 4 рази на добу або 1,0 мг 2 рази на добу. Цю дозу слід підтримувати протягом 1 тижня. Через 1 тиждень дозу можна змінювати індивідуально, дозу треба доводити до мінімальної ефективної, яка буде достатньою для зниження/підтримання кількості тромбоцитів на рівні нижче $600 \times 10^9/\text{л}$, а в ідеалі – на рівні від $150 \times 10^9/\text{л}$ до $400 \times 10^9/\text{л}$.

Збільшення дози препарату не має перевищувати 0,5 мг на добу протягом 1 тижня. Максимальна разова доза препарату не має перевищувати 2,5 мг. Максимальна добова доза, що застосовувалась у період клінічних досліджень препарату, становила 10 мг/добу.

У перший тиждень лікування вимірювання кількості тромбоцитів слід проводити кожні 2 дні, далі, як мінімум, кожен тиждень до моменту досягнення постійної дози. Як правило, зменшення кількості тромбоцитів спостерігається протягом 14-21 дня від початку лікування та у більшості пацієнтів адекватний результат лікування спостерігається та підтримується із застосуванням дози 1-3 мг/добу.

Спеціальних рекомендацій щодо дозування для пацієнтів літнього віку немає.

Перед початком лікування хворих із легким ступенем печінкової недостатності слід зважити ризик та користь такого лікування. Розпочинати лікування хворих із легким ступенем печінкової недостатності рекомендується з дози 0,5 мг/добу, яку треба підтримувати щонайменше протягом тижня під ретельним наглядом серцево-судинної системи. Підвищувати дозу більше ніж на 0,5 мг на тиждень не слід.

Діти.

Безпека та ефективність анагреліду у дітей не була встановлена. Мієлопроліферативні захворювання є рідкістю у педіатричних хворих і є лише обмежені дані по цій групі. У

відкритому дослідженні, яке проводили з участю 17 педіатричних пацієнтів віком від 7 до 14 років і 18 дорослих пацієнтів (67 % з яких були пацієнти літнього віку віком від 65 років) з есенціальною тромбоцитемією, було показано, що дози і навантаження на одиницю маси тіла, C_{max} і AUC анагреліду були нижче у дітей/підлітків порівняно з дорослими (C_{max} 48 %, AUC_t 55 %).

Анагрелід слід використовувати для цієї групи пацієнтів з обережністю.

Ті фармакокінетичні розбіжності між дорослими та молодшими пацієнтами, які слід очікувати при застосуванні пацієнтам з есенціальною тромбоцитемією, не вимагають коригування дози.

Передозування.

Відзначалась невелика кількість випадків передозування анагреліду, симптоми включали синусову тахікардію та блювання.

Терапія у випадках передозування.

Специфічного антидоту до анагреліду не існує. У випадку передозування хворий має бути під ретельним медичним наглядом. Необхідно контролювати кількість тромбоцитів у крові. При передозуванні застосування препарату слід припинити, поки кількість тромбоцитів не прийде у норму.

Анагрелід при застосуванні у дозах, вищих за рекомендовані, спричиняв зниження артеріального тиску з періодичною гіпотензією. Доза анагреліду у 5 мг може призвести до зниження артеріального тиску, що супроводжується запамороченням.

Побічні реакції.

Анагрелід у низьких дозах переноситься добре. Більшість випадків побічної дії бувають слабкі і мимолетні, при цьому не потребується специфічного лікування для їх усунення.

Побічні реакції у хворих із мієлопроліферативними захворюваннями різної етіології мають практично однаковий характер і частоту. Більшість побічних реакцій бувають слабкі і частота їх знижується при продовженні терапії. Однак у деяких випадках бувають і *серйозні побічні реакції*: застійна серцева недостатність, інфаркт міокарда, кардіоміопатія, кардіомегалія, повна блокада серця, мерехтіння передсердь, порушення мозкового кровообігу, перикардити, інфільтрати у легенях, пневмофіброз, легенева гіпертензія, панкреатит, гастрит, виразка шлунка та дванадцятипалої кишки, судомні напади. Частота виникнення побічних реакцій збільшується при збільшенні дози препарату.

Частота виникнення побічних реакцій: дуже часто ($\geq 1/10$); часто ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечасто ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$); рідкісні ($\geq 1/10000$ до $< 1/1000$); дуже рідкісні ($< 1/10000$); частота невідома (не може бути визначена за існуючими даними).

Дуже часті побічні реакції.

Загального характеру: головний біль.

Часті побічні реакції.

З боку серцево-судинної системи: відчуття серцебиття, тахікардія.

З боку шлунково-кишкового тракту: діарея, нудота, здуття живота, блювання, абдомінальний біль.

З боку нервової системи: запаморочення, парестезії.

З боку органів дихання: задишка, фарингіт, кашель, біль у грудях.

З боку шкіри та придатків: периферичні набряки, висип.

Загального характеру: астенія, біль у спині, затримка рідини, підвищена втомлюваність.

З боку кровотворної та лімфатичної систем: анемія.

Нечасті побічні реакції.

З боку серцево-судинної системи: аритмія, геморагії, серцево-судинні захворювання, серцева недостатність, вазодилатація, артеріальна гіпотензія або гіпертензія, мігрень, фібриляція передсердь, суправентрикулярна тахікардія, вентрикулярна тахікардія, синкопе.

З боку шлунково-кишкового тракту: мелена, дисфагія, диспепсія, анорексія, панкреатит, шлунково-кишкові кровотечі, запор.

З боку кровотворної та лімфатичної систем: тромбоцитопенія, крововиливи, лімфаденопатія, панцитопенія, екхімоз, кровотеча, тромбози.

З боку опорно-рухового апарату: артралгія, міалгія, судоми м'язів, артрит, біль у кістках.

З боку нервової системи: депресія, безсоння, сплутаність свідомості, знервованість, амнезія, парестезії, гіпестезія, сухість у роті, галюцинації.

З боку метаболізму: зниження маси тіла.

З боку органів дихання: риніт, носова кровотеча, синусит, пневмонія, бронхіт, диспное, гідроторакс.

З боку шкіри та придатків: пітливість, захворювання шкіри, виразки на шкірі, алопеція, порушення пігментації шкіри, свербіж.

З боку органів відчуття: амбліопія, порушення зору і слуху, кон'юнктивіт, аномалії полів зору, шум у вухах.

З боку сечостатевої системи: збільшення сечовиділення, гематурія, дизурія, нетримання сечі, імпотенція.

З боку гепатобіліарної системи: підвищення рівня ензимів печінки.

Загального характеру: грипоподібний синдром, випадкові травми, фотосенсибілізація, целюліт, біль у грудях, слабкість, жар, пропасниця.

Інфекції: інфекції сечостатевої системи.

Рідкісні побічні реакції.

З боку серцево-судинної системи: стенокардія, інфаркт міокарда, кардіомегалія, кардіоміопатія, гідроперикардит, вазодилатація, постуральна гіпотензія.

З боку шлунково-кишкового тракту: коліт, гастрит, кровотеча з ясен.

З боку нервової системи: сонливість, порушення координації, дизартрія, мігрень.

З боку метаболізму: збільшення маси тіла.

З боку органів дихання: легенева гіпертензія, інфільтрати в легенях, плевральний випіт, алергічний альвеоліт.

З боку шкіри та придатків: сухість шкіри.

З боку органів чуття: диплопія, тинітус.

З боку сечостатевої системи: ніктурія, ниркова недостатність, тубулоінтерстиціальний нефрит.

Загального характеру: біль, збільшення рівня креатиніну в крові.

Частота невідома.

З боку гепатобіліарної системи: гепатит.

Термін придатності.

По 50 капсул у флаконах – 5 років.

По 100 капсул у флаконах – 2 роки.

Умови зберігання.

Зберігати при температурі не вище 30 °С у недоступному для дітей місці.

Упаковка. По 50 капсул у флаконах або по 100 капсул у флаконах.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник. Фармасайнс Інк./

Pharmascience Inc.

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

6111 Роялмаунт Авеню, 100, Монреаль, Квебек H4P 2T4, Канада/

6111 Royalmount Avenue, 100, Montreal, Quebec H4P 2T4, Canada.