ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

АНАГРЕЛІД-ВІСТА

(ANAGRELIDE-VISTA)

Склад:

діюча речовина: анагрелід;

1 капсула тверда містить анагреліду гідрохлориду моногідрату 0,61 мг еквівалентно анагреліду 0,5 мг;

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

склад капсули: желатин, титану діоксид (Е 171).

Лікарська форма. Капсули тверді.

Основні фізико-хімічні властивості: капсула з непрозорим білим корпусом та кришечкою. Вміст капсул – порошок білого або майже білого кольору.

Фармакотерапевтична група

Антинеопластичні засоби. Анагрелід. Код АТХ L01X X35.

Фармакологічні властивості

Фармакодинаміка

Механізм дії

Анагрелід – інгібітор фосфодіестерази III циклічного АМФ. Механізми, за допомогою яких анагрелід зумовлює зниження кількості тромбоцитів, досі вивчаються. У процесі досліджень було виявлено, що анагрелід пригнічує експресію факторів транскрипції, серед яких GATA-1 та FOG-1, що відіграють роль при мегакаріоцитопоезі, цим самим знижуючи утворення тромбоцитів. Дослідження формування мегакаріоцитів *in vitro* показали, що у людей пригнічення формування тромбоцитів, зумовлене анагрелідом, пов’язане зі сповільненням дозрівання мегакаріоцитів, зменшенням їх розміру та щільності. Аналогічні результати *in vivo*

були отримані із біопсійних зразків кісткового мозку пацієнтів, які застосовували анагрелід.
Клінічна ефективність та безпека

Безпека та ефективність анагреліду як лікарського засобу, що знижує рівень тромбоцитів, оцінювалася у процесі досліджень, до яких було залучено понад 4000 пацієнтів із мієлопроліферативною неоплазмою. У пацієнтів з есенціальною тромбоцитемією повною ремісією вважалося зменшення кількості тромбоцитів до ≤600х10^9/л чи на ≥50 % від початкових показників, при цьому цей результат зберігався протягом понад 4 тижнів. Під час досліджень період повної ремісії становив від 4 до 12 тижнів. Зважаючи на клінічні переваги, ризик розвитку тромбогеморагічних побічних дій незначний.

Вплив на частоту серцевих скорочень та комплекс QT

Вплив двох доз анагреліду (0,5 мг та 2,5 мг, одноразові дози) на частоту серцевих скорочень (ЧСС) та комплекс QT оцінювався під час подвійного сліпого рандомізованого плацебо- та активно контрольованого перехресного дослідження серед здорового дорослого населення чоловічої та жіночої статі. Збільшення частоти серцевих скорочень, пов’язане зі збільшенням дози лікарського засобу, було зафіксоване протягом перших 12 годин. Максимальне збільшення ЧСС відбулось при максимальній концентрації анагреліду. Максимальна зміна середнього значення ЧСС була зафіксована через 2 години після застосування анагреліду та становила 7,8 уд/хв для 0,5 мг і 29,1 уд/хв для 2,5 мг. Транзиторне збільшення середнього значення QTc для обох доз було зафіксоване при збільшенні ЧСС, а максимальна зміна середнього значення QTcF становила 5,0 мс через 2 години для 0,5 мг та 10 мс через годину для 2,5 мг.

Діти

Під час дослідження, в якому взяли участь 8 дітей та 10 підлітків (серед них були ті, хто раніше не приймав анагрелід, та ті, хто приймав його протягом 5 років до дослідження), середній показник тромбоцитів зменшився до контрольованого рівня через 12 тижнів лікування. Середня добова доза була вищою у підлітків. У процесі педіатричного реєстрового дослідження під час застосування анагреліду середній показник тромбоцитів зменшився порівняно з початковим та залишався контрольованим протягом 18 місяців у 14 дітей з есенціальною тромбоцитемією (4 дітей та 10 підлітків). Протягом попередніх відкритих досліджень зниження середньої кількості тромбоцитів було зафіксовано у 7 дітей та

9 підлітків, при цьому період лікування становив від 3 місяців до 6,5 року. Середня добова доза анагреліду протягом усіх досліджень серед дітей з есенціальною тромбоцитемією була різною, але дані свідчать про те, що у лікуванні підлітків можна призначати дозу для дорослих, а найнижча початкова доза для дітей віком від 6 років становить 0,5 мг на добу (див. розділи «Фармакологічні властивості», «Особливості застосування», «Спосіб застосування та дози» і «Побічні реакції»). Під час лікування дітей необхідно обережно підбирати дозу в індивідуальному порядку.

Фармакокінетика

Абсорбція

При пероральному застосуванні лікарського засобу 70 % анагреліду швидко всмоктується у шлунково-кишковому тракті. При прийомі натщесерце максимальна концентрація у плазмі крові (C_{max}) досягається через 1 годину після застосування. Фармакокінетичні дані, отримані у здорових добровольців, свідчать, що вживання їжі знижує C_{max}

анагреліду на 14 %, але при цьому підвищується його середня концентрація в сечі на 20 %. Одночасне вживання їжі також знижує C_{max} активного метаболіту, 3-гідрокси-анагреліду, на 29 %, але не впливає на його середню концентрацію в сечі.

Біотрансформація

Анагрелід метаболізується ізоферментом CYP1A2 у форму 3-гідрокси-анагреліду, який далі метаболізується ізоферментом CYP1A2 у неактивний метаболіт, 2-аміно-5,6-дихлоро-3,4-дигідрокіназолін.

Вплив омепразолу, індуктора CYP1A2, на фармакокінетику анагреліду досліджували у 20 здорових дорослих добровольців після багаторазового прийому дози 40 мг 1 раз на добу. Результати дослідження показали, що омепразол знижував показники AUC(0-∞), AUC(0-t) та C_{max} на 27 %, 26 % і 36 % відповідно; та відповідні значення для 3-гідроксианагреліду, метаболіту анагреліду, були знижені на 13 %, 14 % і 18 % відповідно.

Виведення

Період напіврозпаду анагреліду короткий, приблизно 1,3 години, дані про його накопичення у плазмі крові відсутні. Менше 1 % анагреліду виводиться зі сечею. Середній показник 2-аміно-5,6-дихлоро-3,4-дигідрокіназоліну в сечі становить 18-35 % від отриманої дози. Крім того, відсутні дані про автоіндукцію кліренсу анагреліду.

Лінійність

Пропорційність до дози знаходиться у межах 0,5-2 мг.

Діти

Фармакокінетичні дані, отримані в дітей та підлітків з есенціальною тромбоцитемією (від 7 до 16 років), які приймали анагрелід натщесерце, свідчать про те, що нормалізована експозиція дози, C_{max} та максимальна концентрація в сечі були вищі у цій групі пацієнтів порівняно з дорослими. Також спостерігалась тенденція до підвищення дози для забезпечення утворення активних метаболітів.

Пацієнти літнього віку

Після порівняльного аналізу фармакокінетичних даних, отриманих у пацієнтів літнього віку із ЕТ (віком від 65 до 75 років), які приймали анагрелід натщесерце, та даних дорослого населення (віком від 22 до 50 років) було виявлено, що C_{max} та максимальна концентрація в сечі анагреліду була на 36 % та 61 % вищою відповідно у пацієнтів літнього віку, проте C_{max} та максимальна концентрація в сечі активного метаболіту, 3-гідрокси анагреліду, була відповідно на 42 % та 37 % нижчою у цій групі пацієнтів. Ці відмінності, вірогідно, зумовлені нижчим пресистемним метаболізмом анагреліду у 3-гідрокси анагреліду у пацієнтів літнього віку.

Клінічні характеристики

Показання

Анагрелід показаний для зниження підвищеного рівня тромбоцитів пацієнтам із високим ризиком розвитку есенціальної тромбоцитемії, які не сприймають поточне лікування, або якщо це лікування не знижує рівень тромбоцитів до необхідного рівня.

Група ризику

У групі ризику розвитку есенціальної тромбоцитемії перебувають пацієнти, які мають одну або кілька таких ознак:

- вік від 60 років;

- кількість тромбоцитів понад 1000 x 10^9/л;

- наявність в анамнезі тромбоемболії та порушень кровообігу.

Протипоказання

- Підвищена чутливість до анагреліду або до будь-якого з компонентів лікарського засобу.

- Середній або тяжкий ступінь печінкової недостатності.

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

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій

Немає достатніх даних щодо фармакокінетичної або фармакодинамічної взаємодії анагреліду з іншими лікарськими засобами.

Вплив інших лікарських засобів

Дослідження лікарської взаємодії *in vivo* у людини продемонстрували, що дигоксин і варфарин не впливають на фармакокінетичні показники анагреліду.

Інгібтори CYP1A2

Анагрелід метаболізується в основному ізоферментом CYP1A2. Відомо, що деякі лікарські засоби, включаючи флувоксамін та еноксацин, пригнічують активність ізоферменту CYP1A2, тому такі лікарські засоби теоретично можуть несприятливо впливати на кліренс анагреліду.
Індуктори CYP1A2

Індуктори CYP1A2, такі як омепразол, можуть зменшувати вплив анагреліду, збільшуючи його основний активний метаболіт. Наслідки безпеки та ефективності анагреліду не встановлені. Тому пацієнтам, які приймають супутні індуктори CYP1A2, рекомендується клінічний моніторинг. У разі необхідності можна коригувати дози анагреліду. Вплив анагреліду на інші лікарські засоби

Анагрелід має властивості слабкого інгібітора ізоферменту CYP1A2 і теоретично може взаємодіяти з іншими лікарськими засобами, кліренс яких відбувається за таким самим

механізмом, наприклад із теофіліном.

Анагрелід – інгібітор фосфодіестерази III. Не рекомендується одночасне застосування анагреліду з іншими інгібіторами фосфодіестерази III, такими як мілринон, еноксимон, амринон, олпринон та цилостазол.

Дослідження *in vivo* взаємодії у людей показали, що анагрелід не впливає на фармакокінетику варфарину та дигоксину.

У рекомендованих дозах для лікування есенціальної тромбоцитемії анагрелід може посилювати дію інших лікарських засобів, які пригнічують або модифікують функцію тромбоцитів, наприклад ацетилсаліцилової кислоти. Дослідження щодо взаємодії, проведені на здорових добровольцях, показали, що сумісне застосування анагреліду з повторною дозою 1 мг 1 раз на добу і 75 мг ацетилсаліцилової кислоти 1 раз на добу може посилити ефекти агрегації антитромбоцитів кожної активної речовини порівняно із застосуванням тільки ацетилсаліцилової кислоти. У деяких пацієнтів з есенціальною 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, особливо у пацієнтів із високим ризиком. У деяких пацієнтів анагрелід може спричиняти розлади функції кишечнику і може порушувати всмоктування пероральних гормональних контрацептивів.

Взаємодія з продуктами харчування

Вживання їжі уповільнює всмоктування анагреліду, але не призводить до суттєвого впливу на його системний вплив. Вплив їжі на біодоступність не вважається клінічно значущим для застосування анагреліду.

Педіатрична популяція: дослідження взаємодій було проведено тільки у дорослих.

Особливості застосування

Печінкова недостатність

Потенційний ризик і переваги від застосування анагреліду пацієнтам із легким ступенем печінкової недостатності необхідно ураховувати перед призначенням анагреліду.
Не рекомендується застосовувати лікарський засіб для лікування пацієнтів із підвищеним рівнем трансамінази (>5 разів вище верхньої межі норми) (див. розділи «Протипоказання» і «Спосіб застосування та дози»).

Ниркова недостатність.

Потенційний ризик і переваги від застосування анагреліду пацієнтам із нирковою недостатністю необхідно ураховувати перед призначенням терапії анагрелідом (див. розділи «Протипоказання» і «Спосіб застосування та дози»).

Ризик тромбоутворення

Потрібно уникати раптового припинення лікування через ризик раптового підвищення кількості тромбоцитів, що може призвести до потенційно летальних тромботичних ускладнень, таких як інфаркт мозку. Пацієнтам слід повідомити, як розпізнати ранні ознаки та симптоми,

що вказують на тромботичні ускладнення, такі як інфаркт мозку. У разі появи таких симптомів необхідно звернутися по медичну допомогу.

Припинення лікування

У разі переривання дозування або відміни лікування відновлення кількості тромбоцитів є змінним, але кількість тромбоцитів почне збільшуватися протягом 4 днів після припинення лікування анагрелідом і повернеться до рівня, що передував лікуванню, протягом 10–14 днів, можливо, піднявшись вище початкових значень. Тому необхідно часто контролювати рівень тромбоцитів (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Моніторинг

Під час лікування необхідний ретельний контроль клінічного стану пацієнта, який включає загальний аналіз крові (гемоглобін, лейкоцити і тромбоцити), оцінку функції печінки (рівня аланінамінотрансферази (АЛТ) та аспартатамінотрансферази (АСТ)), функції нирок (концентрації креатиніну і сечовини у сироватці крові) та вміст електролітів (калій, магній та кальцій).

Серцево-судинна система

Спостерігалися випадки шлуночкової тахікардії типу «пірует», вентрикулярної тахікардії, кардіоміопатії, кардіомегалії та застійної серцевої недостатності (див. розділ «Побічні реакції).

Анагрелід слід з обережністю застосовувати пацієнтам із відомими факторами ризику подовження інтервалу QT, такими як вроджений синдром подовженого інтервалу QT, набуте подовження інтервалу QT в анамнезі, прийом лікарських засобів, що здатні спричиняти подовження інтервалу QTc та гіпокаліємію.

З обережністю слід призначати анагрелід пацієнтам, які можуть мати вищу максимальну концентрацію анагреліду та його активного метаболіту – 3-гідроксі-анагреліду у плазмі крові, наприклад печінкова недостатність або застосування інгібіторів ізоферменту CYP1A2 (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). Рекомендується ретельний моніторинг інтервалу QTc.

Пацієнтам із серцево-судинними захворюваннями перед призначенням лікування анагрелідом необхідно провести кардіологічне обстеження (електрокардіограма та ехокардіограма). Перед застосуванням анагреліду слід відкоригувати гіпокаліємію або гіпомагніємію та під час лікування контролювати їх стан.

Анагрелід інгібує фосфодіестеразу III циклічного АМФ, через свою позитивну інотропну та хронотропну дію його слід обережно застосовувати у лікуванні пацієнтів будь-якого віку і пацієнтів із можливими захворюваннями серця. Крім того, були зафіксовані серйозні побічні дії з боку серцево-судинної системи серед пацієнтів, які не мали захворювань серця та пройшли кардіологічне обстеження перед початком лікування. Анагрелід необхідно застосовувати тільки у випадку, якщо очікувана користь переважає потенційний ризик. *Дихальна система*

Повідомляли про випадки легеневої гіпертензії у пацієнтів, які застосовували анагрелід. Перед початком і під час лікування анагрелідом слід оцінювати наявність симптомів серцево-судинних захворювань.

Діти

Існують обмежені дані щодо застосування анагреліду дітям, тому його слід застосовувати з обережністю цій групі пацієнтів (див. розділи «Фармакологічні властивості», «Спосіб застосування та дози» і «Побічні реакції»).

Як і у дорослих, перед початком лікування та під час лікування необхідно здійснювати регулярну оцінку загального аналізу крові, функцій серцево-судинної системи, печінки та нирок.

Захворювання може прогресувати у мієлофіброз або гострий мієлолейкоз. Оскільки вірогідність такої прогресії невідома, тривалість захворювання у дітей довша, тому ризик розвитку злоякісних новоутворень у них вищий, ніж у дорослих. Необхідний регулярний контроль прогресії захворювання у дітей, який відповідає стандартній клінічній практиці, а саме - фізичний огляд, оцінка релевантних маркерів та біопсія кісткового мозку. Слід здійснювати невідкладну оцінку будь-яких патологій та вживати відповідні заходи, до яких належить зменшення дози, тимчасове або остаточне припинення застосування лікарського засобу.

Клінічно значущі взаємодії

Анагрелід – інгібітор фосфодіестерази III. Не рекомендується одночасне застосування анагреліду з іншими інгібіторами фосфодіестерази III, такими як мілринон, еноксимон, амринон, олпринон та цилостазол.

Одночасне застосування анагреліду та ацетилсаліцилової кислоти пов’язане з обширними захворюваннями кровообігу (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Важлива інформація про допоміжні речовини

1 капсула по 0,5 мг містить лактози моногідрату 28,0 мг та лактози 32,9 мг.

Тому пацієнтам з уродженою галактоземією, синдромом мальабсорбції глюкози чи галактози або дефіцитом лактази не можна приймати цей лікарський засіб.

Застосування у період вагітності або годування груддю

Жінки репродуктивного віку

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

Немає адекватних даних щодо застосування анагреліду вагітним або жінкам, які годують груддю. Дослідження на тваринах показали наявність репродуктивної токсичності. Потенційний ризик впливу на плід невідомий. Застосування анагреліду вагітним жінкам не рекомендується.

Якщо жінка застосовує анагрелід у період вагітності або завагітніла у період застосування лікарського засобу, її слід попередити про ризик для плода.

Жінкам репродуктивного віку, які приймають анагрелід, слід застосовувати контрацептиви.
Період годування груддю

Невідомо, чи проникає анагрелід у грудне молоко. Дослідження на тваринах показали екскрецію анагреліду та його метаболітів у грудному молоці. Ризик для новонародженого або немовляти не виключається, тому у разі необхідності застосування лікарського засобу слід припинити годування груддю.

Фертильність

Дані щодо впливу анагреліду на фертильність відсутні. У самців щурів анагрелід не впливав на фертильність або репродуктивну функцію. У самиць щурів, яким застосовували дози, що перевищували терапевтичні, анагрелід порушував імплантацію.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами

Необхідно утриматися від керування транспортними засобами та іншими механізмами пацієнтам, у яких під час застосування лікарського засобу виникають запаморочення.

Спосіб застосування та дози

Для перорального застосування.

Терапію лікарським засобом Анагрелід-Віста здійснює лікар, який має досвід лікування есенціальної тромбоцитемії.

Дозування

Рекомендована початкова доза анагреліду становить 1 мг на добу, яку можна застосовувати перорально у 2 прийоми по 0,5 мг. Початкову 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 600×10^9/л, а в ідеалі – на рівні від 150×10^9/л до 400×10^9/л. Збільшення дози лікарського засобу не має перевищувати 0,5 мг на добу протягом 1 тижня. Максимальна одноразова доза лікарського засобу не повинна перевищувати 2,5 мг. Максимальна добова доза, яку застосовували у період клінічних досліджень анагреліду, становила 10 мг на добу. Результати лікування анагрелідом необхідно регулярно контролювати (див. розділ «Особливості застосування»).

Якщо початкова доза >1 мг/добу, підрахунок тромбоцитів слід проводити кожні два дні протягом першого тижня лікування та принаймні раз на тиждень після цього, доки не буде досягнуто стабільної підтримуючої дози. Зазвичай 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 на добу (див. розділ «Фармакологічні властивості»).

Особливі групи пацієнтів.

Пацієнти літнього віку

Відмінності фармакокінетики анагреліду, що спостерігалися у пацієнтів літнього та молодшого віку з есенціальною тромбоцитемією, не вимагали коригування початкової дози або процедури титрування дози до досягнення індивідуальної оптимальної підтримувальної дози. Клінічні дослідження щодо застосування анагреліду, у якому брали участь 50 % пацієнтів віком від 60 років, показали, що ці пацієнти не вимагали ніяких вікових змін у дозуванні. Однак у пацієнтів цієї вікової групи у 2 рази частіше відзначалися серйозні побічні реакції, в основному з боку серцево-судинної системи.

Порушення функції нирок

Дотепер немає даних щодо фармакокінетики анагреліду у пацієнтів з порушеннями функції нирок, тому перед застосуванням лікарського засобу слід зважити користь і можливий ризик лікування (див. розділ «Протипоказання»).

Порушення функції печінки

Дотепер немає даних щодо фармакокінетики анагреліду у пацієнтів із порушеннями функції печінки. Оскільки печінковий метаболізм є основним шляхом кліренсу лікарського засобу, то можна очікувати, що порушення функції печінки будуть впливати на цей процес.
Не рекомендується застосовувати анагрелід пацієнтам із помірними або тяжкими порушеннями функції печінки. Пацієнтам зі слабкими порушеннями функції печінки перед застосуванням анагреліду слід співставити користь і можливий ризик лікування (див. розділи «Протипоказання» та «Особливості застосування»).

Діти

Безпека та ефективність застосування анагреліду дітям не досліджувалися. Оскільки досвід застосування анагреліду цій групі обмежений, лікарський засіб слід застосовувати з обережністю. У разі відсутності особливих рекомендацій у педіатрії, критерії діагностики ВООЗ для визначення есенціальної тромбоцитемії серед дорослого населення можна використовувати для діагностики дітей. Слід ретельно виконувати рекомендації з діагностики есенціальної тромбоцитемії, а у сумнівних випадках здійснювати повторну діагностику для того, щоб відрізнити вроджений та набутий тромбоцитоз. При цьому може виникнути необхідність у проведенні генетичного аналізу та біопсії кісткового мозку. Зазвичай у педіатрії циторедуктивну терапію застосовують для пацієнтів із високим ризиком. Анагрелід можна застосовувати тільки тоді, коли є ознаки прогресії захворювання або ж пацієнт страждає від тромбозу.

У разі застосування анагреліду необхідно здійснювати постійний моніторинг співвідношення користі та ризику, а також робити періодичну оцінку його подальшого застосування.
Цільові показники тромбоцитів визначаються лікарем залежно від індивідуальних особливостей пацієнта.

Якщо через 3 місяці застосування лікарського засобу дітям не було досягнуто задовільного результату, слід розглянути можливість припинення терапії.

Поточні наявні дані подані у розділах «Фармакологічні властивості», «Особливості застосування», «Побічні реакції», проте рекомендації щодо дозування відсутні.

Передозування

Дотепер є невелика кількість даних про навмисне передозування анагрелідом.

Симптоми. Відзначали невелику кількість випадків передозування анагреліду, симптоми включали синусову тахікардію та блювання і зникали при симптоматичній терапії.
Лікування. Специфічного антидоту до анагреліду не існує. У випадку передозування пацієнт має бути під ретельним медичним наглядом. Необхідно контролювати кількість тромбоцитів у крові. При передозуванні застосування лікарського засобу слід припинити, поки кількість тромбоцитів не прийде у норму. Анагрелід при застосуванні у дозах, вищих за рекомендовані, спричиняв зниження артеріального тиску з періодичною гіпотензією. Одноразова доза анагреліду 5 мг може призвести до зниження артеріального тиску, що супроводжується запамороченням.

Побічні реакції

Короткий опис профілю безпеки

Безпеку анагреліду оцінювали в 3 дослідженнях з участю 942 пацієнтів, які отримували лікарський засіб у середній дозі 2 мг/добу. 22 пацієнти з даного досліджування отримували анагрелід протягом 4 років.

Безпеку анагреліду оцінювали у більш пізньому дослідженні з участю 3660 пацієнтів, які отримували анагрелід у середній дозі 2 мг/добу. 34 пацієнти з даного дослідження отримували анагрелід протягом 5 років.

Найпоширенішими побічними реакціями, які пов’язують з лікуванням анагрелідом, були головний біль (14 %), серцебиття (9 %), затримка рідини, нудота (6 %) та діарея (5 %). Вказанні побічні реакції передбачувані, на основі фармакології анагреліду (інгібування ФДЕ III). Поступове титрування дози може допомогти зменшити виникнення побічних реакцій (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Табличний перелік побічних реакцій

Інформація, яка доступна на даний час про побічні реакції під час клінічних досліджень, післяреєстраційних досліджень, спонтанних повідомлень, подана нижче у таблиці.
З урахуванням класу органів та систем, інформація про побічні реакції подана наступним чином: дуже часто (≥1/10); часто (≥1/100, <1/10); нечасто (≥1/1 000, < 1/100); рідко (≥1/10000, <1/1000); дуже рідко (<1/10000); частота невідома (не може бути визначена за існуючими даними).

У кожній групі побічні реакції представлені у порядку зменшення тяжкості.

MedDRA Органи та системи	Частота побічних дій				
	Дуже часто	Часто	Нечасто	Рідко	Частота невідома
З боку крові та лімфатич-ної системи		Анемія	Панцитопенія, тромбоцитопенія, геморагія, підшкірний крововилив		
З боку обміну речовин, метаболіз-му		Затримка рідини	Набряк, втрата маси тіла	Збільшення маси тіла	

З боку нервової системи	Голов-ний біль	Запаморо-чення	Депресія, амнезія, сплутаність свідомості, безсоння, парестезія, гіпестезія, нервовість, сухість у роті	Мігрень, дизартрія, сонливість, порушення координації	Церебральний інфаркт*
З боку органів зору				Двоїння в очах, порушення зору	
З боку органів слуху та вестибуляр-ного апарату				Шум у вухах	
З боку серцево-судинної системи		Тахікардія, часте серцебиття	Шлуночкова тахікардія, серцева недостатність із застійними явищами, фібриляція передсердь, надшлуночкова тахікардія, аритмія, гіпертензія, втрата свідомості	Інфаркт міокарда, кардіоміопа-тія, кардіомега-лія, перикардіа-льний випіт, стенокардія, постуральна гіпотензія, вазодилата-ція, стенокардія Принцмета-ла	Двонаправле-на тахікардія
З боку респіраторної системи, органів грудної клітки та середостін-ня			Легенева гіпертензія, пневмонія, плевральний випіт, диспное, носова кровотеча	Пульмонар-ний інфільтрат	Інтерстиіальне захворювання легень, включно з пульмонтом та алергічним альвеолітом
З боку шлунково-кишкового тракту		Діарея, блювання, біль у животі, нудота, метеоризм	Шлунково-кишкові геморагії, панкреатит, анорексія, розлад травлення, запор, шлунково-кишковий розлад	Коліт, гастрит, кровоточивість ясен	
З боку печінки і жовчовивід-них шляхів			Підвищення рівня печінкових ферментів		Гепатит
З боку шкіри та підшкірної клітковини		Висипання	Алопеція, свербіж, зміна кольору шкіри	Сухість шкіри	
З боку опорно-рухової системи та сполучної тканини			Артралгія, міалгія, біль у спині		
З боку нирок та сечовиділь-ної системи			Імпотенція	Ниркова недостат-ність, ніктурія	Тубулоінтер-стиціальний нефрит
Загальні розлади та реакції у місці введення		Втома	Біль у грудях, гарячка, озноб, нездужання, слабкість	Грипоподіб-ний синдром, біль, астенія	
Лабораторн-ні показники				Підвищення рівня креатиніну в крові	

* Церебральний інфаркт (див. розділ «Особливості застосування»: Ризик тромбоутворення).

Діти

У клінічних дослідженнях або в рамках реєстру захворювань з участю 48 пацієнтів віком від 6 до 17 років (19 дітей і 29 підлітків), які отримували лікування анагрелідом протягом 6,5 року (див. розділ «Фармакологічні властивості».) Більшість побічних реакцій належали до перелічених в інструкції для медичного застосування.

Дані безпеки обмежені та не дозволяють здійснити порівняльний аналіз результатів, отриманих серед дорослих пацієнтів та дітей (див. розділ «Особливості застосування»).
Повідомлення про підозрювані побічні реакції

Повідомлення про побічні реакції після реєстрації лікарського засобу має важливе значення. Це дає змогу проводити моніторинг співвідношення користь / ризик при застосуванні цього лікарського засобу. Медичним та фармацевтичним працівникам, а також пацієнтам або їх законним представникам слід повідомляти про усі випадки підозрюваних побічних реакцій та відсутності ефективності лікарського засобу через Автоматизовану інформаційну систему з фармаконагляду за посиланням: https://aisf.dec.gov.ua.

Термін придатності. 3 роки.

Умови зберігання

Зберігати в оригінальній упаковці для захисту від світла та вологи при температурі не вище 30 °С. Зберігати в недоступному для дітей місці.

Упаковка. По 100 капсул у пляшці. По 1 пляшці у картонній пачці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник

Сінтон Хіспанія, С.Л.

Сінтон БВ.

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності

Вул. К/Кастелло, n˚1, Сант Боі де Ллобрегат, Барселона, 08830, Іспанія.

Мікровег 22, Ніймеген, 6545 СМ, Нідерланди.