

## 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 неизменном 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.