

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**РЕВОЛЕЙД®****1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**

Револейд, 25 мг или 50 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ**2.1 Общее описание**

Гемостатические средства. Витамин К и другие гемостатики. Прочие системные гемостатики.

2.2 Качественный и количественный состав

Одна таблетка содержит:

действующее вещество: элтромбопага 25 мг или 50 мг (в виде элтромбопага оламина 31,9 мг и 63,8 мг соответственно).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА**Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 25 мг или 50 мг****Таблетки дозировкой 25 мг**

Круглые, двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой белого цвета. На одной стороне таблетки выгравировано «GS NX3» и «25».

Таблетки дозировкой 50 мг

Круглые, двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой коричневого цвета. На одной стороне таблетки выгравировано «GS UFU» и «50».

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ**4.1 Показания к применению**

Револейд показан для лечения пациентов в возрасте 1 года и старше с иммунной (идиопатической) тромбоцитопенической пурпурой (ИТП) длительностью 6 месяцев или дольше после установления диагноза, невосприимчивых к другим методам лечения (например, кортикостероидами или иммуноглобулинами) (см. раздел 4.2 Режим дозирования и способ применения).

Револейд показан для лечения тромбоцитопении у взрослых пациентов с хроническим вирусным гепатитом С (ВГС) в случаях, когда степень тромбоцитопении является основным фактором, не позволяющим начать или ограничивающим возможность продолжения оптимальной терапии на основе интерферона (см. раздел 4.2 Режим дозирования и способ применения).

Револейд показан для лечения приобретенной тяжелой апластической анемии (ТАА) у взрослых пациентов, которые были невосприимчивы к предварительной иммуносупрессивной терапии или получали интенсивное лечение, и не подходят для трансплантации кроветворных стволовых клеток.

8151 - 2015

4.2 Режим дозирования и способ применения

Лечение элтромбопагом следует начинать и проводить только под контролем врача, имеющего опыт в лечении гематологических заболеваний или в лечении хронического ВГС и его осложнений.

Режим дозирования

Режим дозирования препарата Револейд определяется индивидуально на основании количества тромбоцитов. Целью лечения элтромбопагом не должна являться нормализация количества тромбоцитов.

У большинства пациентов измеримое повышение количества тромбоцитов происходит через 1-2 недели лечения (см. раздел 5.1 Фармакодинамические свойства).

Иммунная тромбоцитопеническая пурпура (ИТП)

Для достижения и поддержания количества тромбоцитов $\geq 50\ 000/\text{мкл}$ следует использовать минимальную эффективную дозу препарата. Коррекция дозы проводится на основании изменения количества тромбоцитов. Элтромбопаг не следует использовать для нормализации количества тромбоцитов. В клинических исследованиях повышение количества тромбоцитов, как правило, происходило в течение 1-2 недель после начала лечения элтромбопагом и снижение – в течение 1-2 недель после отмены препарата.

Пациенты в возрасте старше 6 лет (дети в возрасте от 6 до 18 лет и взрослые)

Рекомендованная начальная доза препарата Револейд составляет 50 мг один раз в сутки. У пациентов восточноазиатского происхождения лечение элтромбопагом следует начинать со сниженной дозы 25 мг один раз в сутки (см. раздел 5.2 Фармакокинетические свойства).

Пациенты (дети) в возрасте от 1 года до 6 лет

Рекомендованная начальная доза препарата Револейд составляет 25 мг один раз в сутки.

Мониторинг и коррекция дозы

После начала терапии дозу корректируют для достижения и поддержания количества тромбоцитов на уровне $\geq 50\ 000/\text{мкл}$, необходимом для снижения риска кровотечений. Не следует превышать дозу 75 мг в сутки.

Во время терапии препаратом Револейд следует регулярно проверять гематологические показатели и показатели функции печени. Доза элтромбопага должна корректироваться в соответствии с Таблицей 1 в зависимости от количества тромбоцитов. Во время терапии элтромбопагом еженедельно необходимо проводить полный анализ крови, включая количество тромбоцитов и мазок крови, до тех пор, пока не будет достигнуто стабильное количество тромбоцитов ($\geq 50\ 000/\text{мкл}$, по крайней мере, в течение 4 недель). После стабилизации количества тромбоцитов полный анализ крови (включая количество тромбоцитов и мазок крови) необходимо проводить ежемесячно.

Таблица 1. Коррекция дозы элтромбопага для пациентов с ИТП

Количество тромбоцитов	Коррекция дозы или ответ
< 50 000/мкл в течение, по крайней мере, 2 недель терапии	Увеличить суточную дозу на 25 мг до максимальной дозы 75 мг/сутки *.
от $\geq 50\ 000/\text{мкл}$ до $\leq 150\ 000/\text{мкл}$	Использовать наименьшую эффективную дозу элтромбопага и/или сопутствующего препарата для лечения ИТП для поддержания количества тромбоцитов на уровне,

8151 - 2015

	позволяющем предотвратить или снизить кровотечения.
от > 150 000/мкл до ≤ 250 000/мкл	Уменьшить суточную дозу на 25 мг. Оценивать эффект данной и последующих коррекций доз с интервалом 2 недели **.
> 250 000/мкл	Прекратить прием элтромбопага; увеличить частоту исследования количества тромбоцитов до 2-х раз в неделю. После достижения количества тромбоцитов ≤ 100 000/мкл возобновить терапию в суточной дозе, сниженной на 25 мг.

* – Пациентам, принимающим 25 мг элтромбопага через день, увеличить дозу до 25 мг один раз в сутки.

** – Для пациентов, принимающих элтромбопаг ежедневно в дозе 25 мг, следует рассмотреть вопрос о приеме 25 мг через день.

Элтромбопаг может применяться совместно с другими лекарственными средствами для лечения ИТП. Во избежание чрезмерного увеличения количества тромбоцитов в ходе терапии элтромбопагом следует корректировать режим дозирования сопутствующих лекарственных средств для лечения ИТП в соответствии с клинической картиной.

После любой коррекции дозы следует ожидать ответа количества тромбоцитов в течение не менее двух недель, прежде чем рассматривать необходимость следующей коррекции дозы.

Стандартная коррекция дозы в сторону снижения или повышения должна составлять 25 мг в сутки.

Отмена препарата

Лечение препаратом Револейд следует прекратить, если содержание тромбоцитов не увеличивается до значения, достаточного для уменьшения риска клинически важных кровотечений, после 4 недель терапии элтромбопагом в дозе 75 мг в сутки.

Следует периодически проводить оценку клинического состояния пациентов. Вопрос о продолжении лечения должен решаться лечащим врачом индивидуально для каждого пациента. У пациентов, которым не проводилась спленэктомия, медицинская оценка должна включать рассмотрение вопроса о проведении спленэктомии. После прекращения лечения возможно возобновление тромбоцитопении (см. раздел 4.4 Особые указания и меры предосторожности при применении).

Тромбоцитопения, ассоциированная с хроническим ВГС

При назначении элтромбопага в сочетании с противовирусной терапией необходимо обратиться к полной инструкции по медицинскому применению совместно принимаемых препаратов и учесть данные безопасности и противопоказания.

В клинических исследованиях количество тромбоцитов, как правило, начинало увеличиваться в течение первой недели лечения элтромбопагом. Целью лечения элтромбопагом является достижение минимального уровня тромбоцитов, необходимого для начала противовирусной терапии в соответствии с клиническими рекомендациями. Во время проведения противовирусной терапии целью лечения является поддержание количества тромбоцитов на уровне, позволяющем предотвратить риск геморрагических осложнений, который обычно составляет около 50 000 – 75 000/мкл. Следует избегать

повышения количества тромбоцитов выше 75 000/мкл. Необходимо использовать минимальную эффективную дозу препарата. Коррекцию дозы проводят на основании изменения количества тромбоцитов.

Первоначальный режим дозирования

Начальная доза препарата Револейд составляет 25 мг один раз в сутки. Не требуется коррекции дозы для пациентов с ВГС восточноазиатского происхождения или пациентов с легкими нарушениями функции печени (см. раздел 5.2 Фармакокинетические свойства).

Мониторинг и подбор дозы

Дозу элтромбопага корректируют на 25 мг каждые две недели до достижения содержания тромбоцитов в крови, оптимального для начала противовирусной терапии. До начала противовирусной терапии следует еженедельно контролировать количество тромбоцитов. После начала противовирусной терапии количество тромбоцитов может снизиться, поэтому не следует сразу же проводить коррекцию дозы (см. Таблицу 2).

Во время противовирусной терапии необходимо корректировать дозу элтромбопага таким образом, чтобы избежать снижения дозы пегилированного интерферона в связи с уменьшением количества тромбоцитов, которое может провоцировать риск кровотечений (см. таблицу 2). Количество тромбоцитов следует мониторить еженедельно до достижения их стабильного уровня, как правило, 50 000 – 75 000/мкл. В дальнейшем необходимо ежемесячно осуществлять мониторинг общего анализа крови, включая исследования количества тромбоцитов и мазок периферической крови. Если количество тромбоцитов превышает целевой уровень, суточную дозу необходимо снижать на 25 мг. Перед любым последующим изменением дозы необходимо контролировать количество тромбоцитов в течение двух недель.

Не следует превышать дозу 100 мг один раз в сутки.

Таблица 2. Коррекция дозы элтромбопага для пациентов с ВГС во время противовирусной терапии

Количество тромбоцитов	Коррекция дозы или ответ
< 50 000/мкл в течение, по крайней мере, 2 недель терапии	Увеличить суточную дозу на 25 мг до максимальной дозы 100 мг/сут.
от \geq 50 000/мкл до \leq 100 000/мкл	Использовать наименьшую эффективную дозу элтромбопага с целью предотвратить снижение дозы пэгинтерферона.
от > 100 000/мкл до \leq 150 000/мкл	Уменьшить суточную дозу на 25 мг. Оценивать эффект данной и последующих коррекций доз с интервалом 2 недели*.
> 150 000/мкл	Прекратить прием элтромбопага; увеличить частоту исследования содержания количества тромбоцитов до 2-х раз в неделю. Если содержание количества тромбоцитов \leq 100 000/мкл, возобновить терапию в суточной дозе, сниженной на 25 мг**.

* После начала противовирусной терапии количество тромбоцитов может снизиться, поэтому не следует сразу же проводить коррекцию дозы.

** Для пациентов, которые принимают элтромбопаг 25 мг один раз в сутки, следует рассмотреть вопрос о приеме дозы 25 мг через день.

Отмена препарата

Если после двух недель терапии элтромбопагом в дозе 100 мг не достигнуто количество тромбоцитов, необходимое для начала противовирусной терапии, прием элтромбопага следует прекратить.

Следует прекратить применение элтромбопага в случае отмены противовирусной терапии, если нет оснований для дальнейшего его приема. Препарат также следует отменить в случае чрезмерного повышения количества тромбоцитов или при клинически значимых отклонениях функциональных проб печени.

Тяжелая апластическая анемия (ТАА)

Первоначальный режим дозирования

Начальная доза препарата Револейд составляет 50 мг один раз в сутки. Пациентам восточноазиатского происхождения следует назначать препарат в сниженной начальной дозе 25 мг один раз в сутки (см. раздел 5.2 Фармакокинетические свойства). Не следует назначать лечение препаратом Револейд пациентам с цитогенетическими аномалиями 7-й хромосомы.

Мониторинг и подбор дозы

Для достижения гематологической реакции требуется титрование дозы препарата Револейд, как правило, до 150 мг, что может занять до 16 недель после назначения препарата (см. раздел 5.2 Фармакокинетические свойства). Дозу корректируют в сторону увеличения по 50 мг каждые 2 недели по мере необходимости для достижения целевого количества тромбоцитов на уровне $\geq 50\ 000/\text{мкл}$. Для пациентов, принимающих препарат в дозе 25 мг один раз в день, ежедневную дозу повышают до 50 мг перед увеличением дозы по 50 мг. Не следует превышать дозу 150 мг один раз в сутки. Во время терапии препаратом Револейд следует регулярно проверять гематологические показатели и показатели функции печени. Доза элтромбопага должна корректироваться в соответствии с Таблицей 3 в зависимости от количества тромбоцитов.

Таблица 3. Коррекция дозы элтромбопага для пациентов с тяжелой апластической анемией

Количество тромбоцитов	Коррекция дозы или ответ
< 50 000/мкл в течение, по крайней мере, 2 недель терапии	Увеличить суточную дозу на 50 мг до максимальной дозы 150 мг/сутки. Для пациентов, принимающих препарат в дозе 25 мг, увеличить суточную дозу до 50 мг перед увеличением дозы по 50 мг.
от $\geq 50\ 000/\text{мкл}$ до $\leq 150\ 000/\text{мкл}$	Использовать наименьшую эффективную дозу элтромбопага для поддержания количества тромбоцитов.
от > 150 000/мкл до $\leq 250\ 000/\text{мкл}$	Уменьшить суточную дозу на 50 мг. Оценивать эффект данной и последующих коррекций доз с интервалом 2 недели
> 250 000/мкл	Прекратить прием элтромбопага; перерыв должен составить не менее недели. После достижения количества тромбоцитов $\leq 100\ 000/\text{мкл}$ возобновить терапию в суточной дозе, сниженной на 50 мг.

Сокращение терапии у пациентов с ответом в отношении трех линий (лейкоцитов, эритроцитов и тромбоцитов)

Для пациентов, достигших терапевтического ответа в отношении **трех клеточных линий**, в том числе трансфузиологической независимости, устойчивой не менее восьми недель, доза препарата Револейд может быть уменьшена на 50%.

Если показатели крови остаются стабильными в течение 8 недель приема пониженной дозы, следует прекратить прием препарата Револейд и продолжать контролировать количество клеток крови. При снижении количества тромбоцитов до $< 30\ 000/\text{мкл}$, гемоглобина менее $< 90\ \text{г/л}$ или АКН $< 0,5 \times 10^9/\text{л}$, следует снова назначать препарат в предыдущей эффективной дозе.

Отмена препарата

Если после шестнадцати недель терапии элтромбопагом не достигнут гематологический ответ, прием препарата следует прекратить. При выявлении новых цитогенетических аномалий необходимо оценить целесообразность дальнейшей терапии элтромбопагом (см. разделы 4.4 Особые указания и меры предосторожности при применении и 4.8 Нежелательные реакции). Препарат также следует отменить в случае чрезмерного повышения количества тромбоцитов или при клинически значимых отклонениях функциональных проб печени (см. раздел 4.8 Нежелательные реакции).

Особые группы пациентов

Нарушения функции почек

Коррекции дозы у пациентов с нарушениями функции почек не требуется. У пациентов с нарушениями функции почек элтромбопаг следует применять с осторожностью и проводить тщательный мониторинг, например, контролировать уровень сывороточного креатинина и/или проводить анализ мочи.

Пациенты с нарушением функции печени

Элтромбопаг следует назначать пациентам с ИТП и нарушением функции печени (индекс ≥ 5 по шкале Чайлд-Пью), только если ожидаемая польза перевешивает возможный риск тромбоза воротной вены (см. раздел 4.4 Особые указания и меры предосторожности при применении).

Если использование элтромбопага у пациентов с ИТП, имеющих нарушение функции печени, считается необходимым, рекомендуется начинать лечение элтромбопагом в дозе 25 мг один раз в сутки. Увеличивать дозу препарата Револейд пациентам с печеночной недостаточностью следует не ранее чем через 3 недели после начала терапии.

У пациентов с тромбоцитопенией, хроническим ВГС и нарушениями функции печени легкой степени (≤ 6 по шкале Чайлд-Пью) коррекции режима дозирования не требуется. У пациентов с тромбоцитопенией и хроническим ВГС следует начинать лечение препаратом Револейд в дозе 25 мг один раз в сутки. Увеличивать дозу элтромбопага у пациентов с печеночной недостаточностью следует не ранее чем через 2 недели после начала терапии.

Имеется повышенный риск развития нежелательных реакций, включая декомпенсацию функции печени и тромбоэмболические осложнения, при назначении элтромбопага пациентам с тромбоцитопенией и хроническим заболеванием печени на поздней стадии, либо в качестве средства профилактики перед инвазивными процедурами, либо пациентам с ВГС, находящимся на противовирусной терапии (см. разделы 4.4 Особые указания и меры предосторожности при применении и 4.8 Нежелательные реакции).

Пожилые пациенты

Имеются ограниченные данные по применению элтромбопага у пациентов с ИТП в возрасте 65 лет и старше. Опыт клинического применения элтромбопага у пациентов с ИТП

в возрасте старше 85 лет отсутствует. В ходе клинических исследований элтромбопага не было отмечено клинически значимых различий безопасности препарата у пациентов в возрасте 65 лет и старше по сравнению с более молодыми пациентами. В ходе клинического применения элтромбопага не было выявлено различий в ответе на лечение пожилых и более молодых пациентов, однако не исключена повышенная чувствительность к препарату у некоторых пожилых пациентов (см. раздел 5.2 Фармакокинетические свойства).

Имеются ограниченные данные по применению элтромбопага у пациентов с ВГС и ТАА в возрасте старше 75 лет. У таких пациентов препарат следует назначать с осторожностью (см. раздел 4.4 Особые указания и меры предосторожности при применении).

Выходцы из Восточной Азии

Пациентам восточноазиатского происхождения (например, китайцев, японцев, жителей Тайваня и корейцев), в том числе с нарушением функции печени, следует назначать препарат в сниженной начальной дозе 25 мг один раз в сутки.

Следует продолжать мониторинг количества тромбоцитов у пациентов и проводить дальнейшую коррекцию дозы согласно стандартным критериям.

Дети

Применение препарата Револейд у детей в возрасте до одного года с ИТП не рекомендуется по причине недостаточных данных по безопасности и эффективности. Безопасность и эффективность элтромбопага у детей и подростков (пациенты в возрасте до 18 лет) с тромбоцитопенией, ассоциированной с хроническим ВГС или ТАА, не устанавливались. Данные отсутствуют.

Способ применения

Таблетки принимают внутрь. Препарат Револейд следует принимать, по меньшей мере, за два часа до или через четыре часа после приема антацидов, молочных продуктов (или других продуктов, содержащих кальций) или минеральных добавок, содержащих поливалентные катионы (например, железо, кальций, магний, алюминий, селен и цинк).

4.3 Противопоказания

Гиперчувствительность к элтромбопагу или любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.

4.4 Особые указания и меры предосторожности при применении

Имеется повышенный риск развития нежелательных реакций, включая декомпенсацию функции печени с возможным летальным исходом и тромбозомболические осложнения, при назначении элтромбопага в комбинации с терапией на основе интерферона пациентам с тромбоцитопенией и хроническим ВГС на поздних стадиях заболевания, определяемых по низкому уровню альбумина ≤ 35 г/л или по баллу ≥ 10 шкалы MELD. Кроме того, польза от лечения с точки зрения числа пациентов, у которых достигался устойчивый вирусологический ответ по сравнению с плацебо, была умеренной в данной группе пациентов (в особенности у пациентов с исходным уровнем альбумина ≤ 35 г/л) по сравнению с общей группой. Лечение элтромбопагом пациентов указанной группы должно быть инициировано только врачом, имеющим опыт в лечении ВГС на поздней стадии, и только если риск развития тромбоцитопении или прекращения противовирусной терапии требуют вмешательства. Если лечение считается клинически необходимым, следует проводить тщательный мониторинг таких пациентов.

Совместное применение с противовирусными препаратами прямого действия

Эффективность и безопасность применения элтромбопага совместно с противовирусными препаратами прямого действия, показанными для лечения хронического ВГС, не установлены.

Гепатотоксичность

Применение элтромбопага может вызвать отклонения лабораторных показателей функции печени, тяжелое токсическое поражение печени с возможным фатальным исходом.

Сывороточные уровни аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ) и билирубина необходимо оценить до начала лечения элтромбопагом, затем контролировать каждые 2 недели во время коррекции дозы, а также ежемесячно после установления постоянной дозы. Элтромбопаг ингибирует UGT1A1 и OATP1B1, что может приводить к непрямой гипербилирубинемии. При повышении уровня билирубина следует провести определение его фракций. Повторное исследование после выявления отклонения тестов функции печени проводят в течение 3-5 дней. В случае подтверждения отклонения мониторинг продолжают до момента разрешения данного явления, его стабилизации, либо возвращения показателей к исходному уровню. Лечение элтромбопагом прекращают в случае увеличения активности АЛТ при ≥ 3 -кратном повышении значения верхней границы нормы (ВГН) у пациентов с нормальной функцией печени или ≥ 3 -кратном увеличении относительно исходного уровня (либо при > 5 -кратном превышении ВГН, в зависимости от того, какая величина меньше) у пациентов с повышенной активностью АЛТ до начала лечения, а так же при следующих условиях:

- прогрессирования данного отклонения, либо
- сохранения отклонения ≥ 4 недель, либо
- его сочетания с повышением уровня прямого билирубина, либо
- его сочетания с клиническими симптомами поражения печени или признаками декомпенсации функции печени.

Пациентам с заболеваниями печени элтромбопаг следует назначать с осторожностью. При назначении элтромбопага пациентам с ИТП и ТАА и сопутствующей печеночной недостаточностью необходимо использовать сниженную начальную дозу и проводить тщательный мониторинг пациентов.

Декомпенсация функции печени (применение с интерферонами)

Декомпенсацию функции печени у пациентов с хроническим ВГС: следует проводить мониторинг пациентов с исходно низким уровнем альбумина (≤ 35 г/л) или баллом ≥ 10 по шкале MELD. У пациентов с хроническим ВГС и циррозом печени при лечении интерферонами альфа существует риск декомпенсации функции печени. В двух контролируемых клинических исследованиях с участием пациентов с тромбоцитопенией и ВГС о декомпенсации функции печени (асцит, печеночная энцефалопатия, кровотечение из варикозно расширенных вен, спонтанный бактериальный перитонит) чаще сообщали в группе элтромбопага (11 %), чем в группе плацебо (6 %). У пациентов с исходно низким уровнем альбумина (< 35 г/л) или баллом ≥ 10 по шкале MELD риск развития декомпенсации печени имел трехкратное увеличение; кроме того, был повышен риск нежелательных реакций с летальным исходом по сравнению с пациентами с заболеванием печени на более ранних стадиях. Помимо этого, польза от лечения с точки зрения соотношения числа пациентов, у которых достигается устойчивый вирусологический ответ

8151 - 2015

Приказ Министерства здравоохранения

РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ

по сравнению с плацебо, была умеренной в данной группе пациентов (в особенности у пациентов с исходным уровнем альбумина ≤ 35 г/л) по сравнению с общей группой. Пациентам из данной группы элтромбопаг следует назначать только после тщательной оценки ожидаемой пользы и возможных рисков. Пациентов с такими характеристиками следует тщательно наблюдать на наличие признаков и симптомов декомпенсации функции печени. Для получения информации о критериях отмены следует использовать инструкцию по медицинскому применению соответствующего препарата интерферона. Прием элтромбопага следует прекратить, если противовирусную терапию отменили в связи с декомпенсацией функции печени.

Тромботические/тромбоэмболические осложнения

В контролируемых клинических исследованиях у пациентов с тромбоцитопенией и ВГС, получавших лечение на основе интерферона (n=1439), тромботические/тромбоэмболические осложнения наблюдались у 38 из 955 пациентов (4%), получавших элтромбопаг, и у 6 из 484 (1%) пациентов в группе плацебо. Зарегистрированные реакции включали как венозные, так и артериальные осложнения. Большинство тромботических/тромбоэмболических осложнений были несерьезными и разрешились к окончанию исследования. Наиболее частым осложнением в обеих группах лечения (2% в группе элтромбопага и < 1% в группе плацебо) являлся тромбоз воротной вены. Специфической временной связи между началом лечения и появлением тромботических/тромбоэмболических осложнений выявлено не было. Пациенты с низким уровнем альбумина (≤ 35 г/л) или с баллом по шкале MELD ≥ 10 были подвержены вдвое большему риску развития тромботических/тромбоэмболических осложнений, чем пациенты с более высоким уровнем альбумина. Риск развития тромботических/тромбоэмболических осложнений повышался в 2 раза у пациентов ≥ 60 лет по сравнению с более молодыми пациентами. Пациентам из данной группы элтромбопаг следует назначать только после тщательной оценки ожидаемой пользы и возможных рисков. Пациентов следует тщательно наблюдать на наличие признаков и симптомов тромботических/тромбоэмболических осложнений.

Риск развития тромботических/тромбоэмболических осложнений был повышен у пациентов с хроническим заболеванием печени, получавших 75 мг элтромбопага 1 раз в сутки в течение двух недель в ходе подготовки к инвазивным процедурам. У 6 из 143 (4%) взрослых пациентов с хроническим заболеванием печени, получавших элтромбопаг, наблюдались тромботические/тромбоэмболические осложнения (все в системе воротной вены), в группе плацебо осложнения наблюдались у 2 из 145 (1%) пациентов (одно в системе воротной вены и один инфаркт миокарда). У пяти из шести пациентов, получавших элтромбопаг, тромботические/тромбоэмболические осложнения наблюдались при количестве тромбоцитов $> 200\ 000$ /мкл и в течение 30 дней после приема последней дозы элтромбопага. Элтромбопаг не показан для лечения тромбоцитопении у пациентов с хроническим заболеванием печени в качестве подготовки к инвазивным процедурам.

В клинических исследованиях элтромбопага при ИТП тромбоэмболические осложнения наблюдались при низких и нормальных количествах тромбоцитов. Элтромбопаг следует с осторожностью назначать пациентам с известными факторами риска тромбоэмболий, включая (но не ограничиваясь) наследственные (такие как мутация фактора V Лейден) или приобретенные (например, дефицит антитромбина III, антифосфолипидный синдром и др.), а также пожилой возраст, длительный период иммобилизации, злокачественные новообразования, прием контрацептивов, гормонозаместительную терапию, хирургическое

вмешательство / травма, ожирение и курение. Следует тщательно контролировать количество тромбоцитов и рассмотреть вопрос о снижении дозы или отмене элтромбопага, если количество тромбоцитов превышает целевые значения. У пациентов с риском развития тромбоэмболических осложнений любой этиологии следует оценить соотношение пользы и риска.

В клинических испытаниях при рефрактерной ТАА не было выявлено ни одного случая тромботических/тромбоэмболических осложнений, однако число пролеченных пациентов в этом показании было ограничено. Поскольку пациентам с показанием ТАА назначается максимальная разрешенная доза (150 мг/день), и из-за характера реакции, тромботические/тромбоэмболические осложнения можно ожидать в этой популяции пациентов.

Элтромбопаг не следует применять у пациентов с ИТП и печеночной недостаточностью (балл по шкале Чайлд-Пью ≥ 5), за исключением случаев, когда ожидаемая польза перевешивает выявленный риск тромбоза воротной вены. Если прием препарата считается клинически обоснованным, элтромбопаг следует с осторожностью назначать пациентам с печеночной недостаточностью.

Кровотечение после прекращения лечения элтромбопагом

У пациентов с ИТП после прекращения лечения элтромбопагом вероятно возобновление тромбоцитопении. После отмены элтромбопага у большинства пациентов количество тромбоцитов в течение 2 недель возвращается к исходному уровню, что повышает риск развития кровотечения, а в некоторых случаях может повлечь кровотечение. Данный риск увеличивается, если лечение элтромбопагом прекращают при применении антикоагулянтов или антиагрегантных препаратов. В таких ситуациях, если элтромбопаг был отменен, у пациентов с ИТП рекомендуется возобновить лечение в соответствии с действующими клиническими руководствами. Дополнительные клинические меры могут включать прекращение терапии антикоагулянтами и/или антиагрегантами, купирование антикоагуляции или поддержание уровня тромбоцитов. Количество тромбоцитов следует еженедельно контролировать на протяжении 4 недель после отмены элтромбопага.

В клинических исследованиях ВГС после отмены пэгинтерферона, рибавирина и элтромбопага сообщалось о повышенной частоте желудочно-кишечных кровотечений, включая серьезные, и случаи с летальным исходом. После отмены терапии необходимо проводить мониторинг пациентов на предмет возникновения признаков или симптомов желудочно-кишечного кровотечения.

Костно-мозговое формирование ретикулина и риск костно-мозгового фиброза

Элтромбопаг может повышать риск появления или повышенного образования ретикулиновых волокон в костном мозге. Актуальность этого вывода, как и при применении других агонистов тромбопоэтиновых рецепторов, еще не установлена.

Перед началом лечения элтромбопагом следует тщательно изучить мазок периферической крови для определения начального уровня цитоморфологических нарушений. После установления стабильного режима дозирования элтромбопага следует ежемесячно делать полный анализ крови с подсчетом лейкоцитарной формулы. В случае появления незрелых или диспластических клеток необходимо проанализировать мазок периферической крови для выявления новых или прогрессирования уже существующих морфологических нарушений (например, каплевидных или ядросодержащих эритроцитов, незрелых лейкоцитов) или цитопении. Если у пациента появляются новые или усугубляются морфологические нарушения или цитопения, лечение элтромбопагом следует прекратить

и решить вопрос о проведении биопсии костного мозга, включая исследование с окрашиванием для определения фиброза.

Прогрессирование существующего миелодиспластического синдрома (МДС)

Существует теоретическая возможность, что агонисты рецептора тромбopoэтина (ТРО-R) могут стимулировать прогрессирование существующих гематологических новообразований, например, миелодиспластического синдрома. Агонисты ТРО-R являются факторами роста, которые приводят к росту и дифференциации клеток-предшественников тромбopoэтина и образованию тромбоцитов.

ТРО-R преимущественно экспрессируются на поверхности клеток миелоидной линии.

В ходе клинических исследований применения агонистов ТРО-R у пациентов с МДС были зарегистрированы случаи временного увеличения числа бластных клеток и прогрессирования МДС до острого миелоидного лейкоза.

Диагноз ИТП или ТАА у взрослых и пожилых пациентов должен быть подтвержден путем исключения других заболеваний, проявляющихся тромбоцитопенией, в частности, следует исключить диагноз МДС. Следует рассматривать необходимость проведения пунктирования и биопсии костного мозга в ходе развития заболевания и лечения, в частности, у пациентов старше 60 лет, у пациентов с системными симптомами или признаками нарушений, таких как увеличение числа периферических бластных клеток.

Эффективность и безопасность применения элтромбопага для лечения тромбоцитопении, вызванной МДС, не установлены. Вне клинических исследований элтромбопаг не следует применять для лечения тромбоцитопении или любой другой патологии, не являющейся показанием к применению.

Цитогенетические нарушения и прогрессирование МДС / ОМЛ у пациентов с ТАА

Установлено, что у пациентов с ТАА возникают цитогенетические нарушения. Неизвестно, повышает ли элтромбопаг риск цитогенетических аномалий у пациентов с ТАА. В клиническом исследовании второй фазы элтромбопага, в котором использовалась стартовая доза 50 мг/сутки (с повышением каждые 2 недели до максимальной дозы 150 мг/сутки) (ELT112523), у пациентов с ТАА случаи новых цитогенетических аномалий наблюдались у 17,1% пациентов (7/41, у 4 из них были изменения в 7-й хромосоме). Средняя продолжительность изучения цитогенетического нарушения составила 2,9 месяца.

В клиническом исследовании второй фазы по оценке применения элтромбопага при рефрактерной ТАА в дозе 150 мг/сутки (с изменением дозы в зависимости от возраста и этнической принадлежности в соответствии с указаниями) (ELT116826) новые цитогенетические аномалии были выявлены у 22,6 % взрослых пациентов (7/31 (в 3 случаях они представляли собой изменения в 7 хромосоме)). У всех 7 пациентов цитогенетический анализ был в норме на исходном уровне. У 6 пациентов была выявлена цитогенетическая аномалия на 3 месяце терапии элтромбопагом, а у 1 пациента — на 6 месяце.

В клинических испытаниях элтромбопага у пациентов с ТАА у 4% пациентов (5/133) был диагностирован МДС. Среднее время до постановки диагноза составило 3 месяца от начала лечения элтромбопагом.

Пациентам с ТАА, невосприимчивым либо получившим интенсивную предварительную иммуносупрессивную терапию, рекомендуется выполнить аспирационную биопсию костного мозга с цитогенетическим исследованием до начала лечения препаратом Револейд, на 3 месяце лечения или спустя 6 месяцев после него. При обнаружении новых цитогенетических нарушений необходимо оценить, насколько целесообразным является продолжение лечения элтромбопагом.

8151

- 2015

Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

Нарушения со стороны органов зрения

В токсикологических исследованиях элтромбопага у грызунов выявлялась катаракта. В контролируемых исследованиях с участием пациентов с тромбоцитопенией и ВГС, которые получали лечение на основе интерферонов (n = 1439), сообщалось о прогрессировании катаракты, существовавшей исходно, или о появлении катаракты у 8% в группе элтромбопага и 5% в группе плацебо. О кровоизлияниях в сетчатку, в основном 1-й или 2-й степени, сообщалось у пациентов с ВГС, получавших интерферон, рибавирин и элтромбопаг (2% в группе элтромбопага и 2% в группе плацебо). Кровоизлияния наблюдались на поверхности сетчатки (преретинальное), под сетчаткой (субретинальное) или в самой ретинальной ткани. Рекомендуется плановое офтальмологическое наблюдение пациентов.

Вмешательство в серологическое тестирование

Элтромбопаг сильно окрашен и поэтому может мешать результатам некоторых лабораторных тестов. Сообщалось об обесцвечивании сыворотки и вмешательстве в общее тестирование билирубина и креатинина у пациентов, принимавших Револейд. Если результаты лабораторных исследований и клинические наблюдения несовместимы, повторное тестирование с использованием другого метода также может помочь в определении действительности результата.

Удлинение интервала QT/QTc

Исследование интервала QTc у здоровых добровольцев, получавших 150 мг элтромбопага в сутки, не выявило клинически значимого воздействия на сердечную реполяризацию. В клинических исследованиях пациентов с ИТП и тромбоцитопенией, ассоциированной с ВГС, регистрировались случаи удлинения интервала QTc. Клиническое значение данного явления неизвестно.

Потеря терапевтического ответа на лечение элтромбопагом

Потеря ответа на лечение или невозможность поддерживать количество тромбоцитов на должном уровне при применении рекомендуемого режима дозирования требуют выявления причинных факторов, включая увеличение ретикулина в костном мозге.

Педиатрическая популяция

Вышеуказанные предупреждения и меры предосторожности при ИТП также применимы в педиатрической популяции.

Содержание натрия

Данный лекарственный препарат содержит менее 1 ммоль (23 мг) натрия в одной таблетке, покрытой пленочной оболочкой, т. е. фактически относится к препаратам, не содержащим натрий.

4.5 Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Влияние элтромбопага на другие лекарственные препараты

Ингибиторы гидроксиметилглутарил-КоА-редуктазы

Прием 75 мг элтромбопага один раз в сутки в течение 5 дней с разовой дозой 10 мг розувастатина, субстрата OATP1B1 и BCRP, у 39 здоровых взрослых людей повышал C_{max} розувастатина в плазме на 103% (90% ДИ: 82%, 126%) и $AUC_{0-\infty}$ на 55% (90% ДИ: 42%, 69%). Ожидается взаимодействие с другими ингибиторами гидроксиметилглутарил-КоА-редуктазы, в том числе с аторвастатином, флувастатином, правастатином, симвастатином и

8151 - 2015

МИНИСТЕРСТВОм ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ

ловастатином. При совместном приеме с элтромбопагом рекомендуется **снижение** дозы статинов и тщательный контроль нежелательных эффектов, связанных с использованием статинов.

Субстраты OATP1B1 и BCRP

Следует с осторожностью применять элтромбопаг совместно с субстратами OATP1B1 (например, метотрексат) и BCRP (например, топотекан и метотрексат).

Субстраты цитохрома P450

Согласно результатам исследований микросом печени человека с использованием паклитаксела и диклофенака в качестве маркерных субстратов, элтромбопаг (до 100 мкМ) не ингибировал ферменты CYP450 1A2, 2A6, 2C19, 2D6, 2E1, 3A4/5 и 4A9/11 в условиях *in vitro*, но был ингибитором CYP2C8 и CYP2C9. Прием 75 мг элтромбопага один раз в сутки в течение 7 дней у 24 здоровых мужчин-добровольцев не ингибировал и не индуцировал метаболизм субстратов 1A2 (кофеина), 2C19 (омепразола), 2C9 (флурбипрофена) или 3A4 (мидазолама). При совместном приеме элтромбопага и субстратов CYP450 не ожидается каких-либо клинически значимых взаимодействий.

Ингибиторы протеазы вируса гепатита С

Одновременное применение элтромбопага с теллапревиром или боцепревиром не требует коррекции режима дозирования. Совместный прием элтромбопага 200 мг однократно и теллапревира 750 мг каждые 8 часов не изменял плазменные концентрации теллапревира.

Применение повторных доз боцепревира 800 мг каждые 8 часов совместно с однократной дозой элтромбопага 200 мг не оказывало клинически значимого влияния на $AUC_{(0-t)}$, но увеличивало C_{max} на 20% и снижало C_{min} на 32%. Клиническая значимость снижения C_{min} не установлена, рекомендуется проводить клинический и лабораторный мониторинг супрессии вируса гепатита С.

Влияние других лекарственных средств на элтромбопаг

Циклоспорин

Наблюдалось снижение экспозиции элтромбопага при совместном введении 200 мг и 600 мг циклоспорина (ингибитора BCRP). Совместное применение с циклоспорином в дозе 200 мг обеспечивало снижение C_{max} и $AUC_{0-\infty}$ элтромбопага на 25% и 18% соответственно. Совместное применение с циклоспорином в дозе 600 мг обеспечивало снижение C_{max} и $AUC_{0-\infty}$ элтромбопага на 39% и 24% соответственно. Коррекция дозы элтромбопага на основании количества тромбоцитов у пациента допускается в течение всего курса лечения (см. раздел 4.2 Режим дозирования и способ применения). При сочетанном назначении элтромбопага с циклоспорином следует контролировать количество тромбоцитов в течение двух-трех недель, по меньшей мере, еженедельно. Может потребоваться увеличение дозы элтромбопага на основании подсчета количества тромбоцитов.

Поливалентные катионы (образование хелатных комплексов)

Элтромбопаг образует хелатные комплексы с поливалентными катионами, такими как железо, кальций, магний, алюминий, селен и цинк. Прием одной дозы 75 мг элтромбопага с антацидами, содержащими поливалентные катионы (1524 мг гидроксида алюминия и 1425 мг карбоната магния) снижает плазменный $AUC_{0-\infty}$ элтромбопага на 70% (90% ДИ: 64%, 76%) и C_{max} на 70% (90% ДИ: 62%, 76%). Антациды, молочные и другие продукты, содержащие поливалентные катионы, такие как минеральные пищевые добавки, должны применяться по крайней мере за 2 часа до или 4 часа после приема элтромбопага во избежание значительного снижения абсорбции элтромбопага из-за образования хелатов.

Лопинавир / ритонавир

Совместный прием с элтромбопагом лопинавира / ритонавира (LPV / РТВ) может снижать концентрацию элтромбопага. В исследовании с участием 40 здоровых добровольцев показано, что совместный однократный прием дозы 100 мг элтромбопага и повторный прием LPV / РТВ 400/100 мг два раза в сутки снижает плазменный $AUC_{0-\infty}$ элтромбопага на 17% (90 % ДИ: 6,6%; 26,6%). Поэтому следует принимать совместно элтромбопаг и LPV / РТВ с осторожностью. Необходимо постоянно контролировать количество тромбоцитов для обеспечения надлежащей коррекции дозировки элтромбопага при начале или отмене терапии лопинавиром / ритонавиром.

Ингибиторы и индукторы CYP1A2 и CYP2C8

Элтромбопаг метаболизируется различными путями, включая CYP1A2, CYP2C8, UGT1A1 и UGT1A3. Маловероятно, что лекарственные средства, являющиеся ингибиторами или индукторами одного из данных ферментов, могут значительно повлиять на концентрацию элтромбопага, в то время как лекарственные средства, являющиеся ингибиторами или индукторами нескольких ферментов, могут увеличивать (например, флувоксамин) или снижать (рифампицин) концентрации элтромбопага.

Ингибиторы протеазы вируса гепатита С

Результаты исследования фармакокинетики продемонстрировали, что применение повторных доз боцепревира 800 мг каждые 8 часов или телапревира 750 мг каждые 8 часов совместно с однократной дозой элтромбопага 200 мг не оказывало клинически значимого влияния на концентрацию элтромбопага в плазме.

Лекарственные средства для лечения иммунной (идиопатической) тромбоцитопенической пурпур

В клинических испытаниях лекарственных средств, используемых для лечения ИТП, в сочетании с элтромбопагом применялись кортикостероиды, даназол и/или азатиоприн, внутривенный иммуноглобулин (ВВИГ) и анти-D иммуноглобулин. При приеме элтромбопага в сочетании с другими лекарственными средствами для лечения ИТП следует мониторировать количество тромбоцитов во избежание выхода количества тромбоцитов за рекомендуемый диапазон.

Взаимодействие с пищей

При приеме элтромбопага в форме таблеток или порошка для приготовления суспензии для перорального применения с пищей с высоким содержанием кальция (например, с пищей, содержащей молочные продукты) наблюдается существенное снижение $AUC_{0-\infty}$ и C_{max} элтромбопага в плазме крови. Напротив, при приеме элтромбопага за 2 часа до или через 4 часа после потребления пищи с высоким содержанием кальция, а также при приеме с пищей с низким содержанием кальция (<50 мг кальция) клинически значимое влияние на содержание элтромбопага в плазме крови не наблюдается.

При приеме разовой дозы 50 мг элтромбопага со стандартным высококалорийным завтраком с высоким содержанием жиров, включая молочные продукты, плазменный показатель $AUC_{inf-\infty}$ элтромбопага снизился на 59%, а C_{max} – на 65%.

Диета с низким содержанием кальция (<50 мг кальция), включая фрукты, нежирную ветчину, говядину и фруктовые соки без добавок (без добавления кальция, магния, железа), соевое молоко без добавок, крупы без добавок, не оказывает существенного влияния на концентрацию элтромбопага в плазме, независимо от калорийности и содержания жира.

4.6 Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Данные по применению элтромбопага у беременных женщин ограничены либо отсутствуют. В исследованиях на животных продемонстрирована репродуктивная токсичность. Потенциальный риск для человека неизвестен.

Женщины с сохраненной репродуктивной функцией / Контрацепция у мужчин и женщин

Револейд не рекомендован беременным и женщинам детородного возраста, которые не пользуются противозачаточными средствами.

Грудное вскармливание

Неизвестно, выделяются ли элтромбопаг и его метаболиты с грудным молоком у человека. Исследования на животных показали, что элтромбопаг, вероятно, проникает в грудное молоко, поэтому риск для ребенка нельзя исключить.

Необходимо принять решение о прекращении грудного вскармливания, или о продолжении либо приостановлении терапии препаратом Револейд, сопоставив преимущества грудного вскармливания для ребенка и пользу лечения для матери.

Фертильность

Введение препарата не сопровождалось нарушением фертильности у самцов или самок крыс при уровнях экспозиции, сопоставимых с применяемыми у человека. Тем не менее наличие риска для людей исключить нельзя.

4.7 Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Элтромбопаг оказывает крайне незначительное влияние на способность управлять автомобилем и пользоваться механизмами.

Однако при оценке способности пациента выполнять действия, которые требуют быстроты мышления, двигательных и познавательных навыков, следует учитывать клиническое состояние пациента и профиль нежелательных явлений элтромбопага, включая головокружение и нарушение концентрации внимания.

4.8 Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

ИТП у взрослых и педиатрических пациентов

Безопасность препарата Револейд была оценена в объединенных двойных слепых плацебо-контролируемых исследованиях TRA100773A и B, TRA102537 (RAISE) и TRA113765, в которых 403 пациента принимали Револейд и 179 - плацебо, в дополнение к данным из завершенных открытых исследований TRA108057, TRA105325 (EXTEND) и TRA112940. Пациенты получали исследуемый препарат на протяжении до 8 лет (в исследовании EXTEND). Наиболее важными серьезными нежелательными явлениями были гепатотоксичность и тромботические/тромбоэмболические осложнения. Наиболее распространенные нежелательные явления, возникающие по крайней мере у 10% пациентов, включали тошноту, диарею и повышение уровня аланинаминотрансферазы.

Безопасность препарата Револейд у педиатрических пациентов (в возрасте от 1 до 18 лет) с ранее леченным ИТП была продемонстрирована в двух исследованиях. PETIT2 (TRA115450) было рандомизированным плацебо-контролируемым исследованием, состоящим из двух частей: двойное слепое и открытое исследование. Пациенты были

рандомизированы 2:1 и получали Револейд (n = 63) или плацебо (n = 29) на срок до 13 недель в рандомизированном периоде исследования. PETIT (TRA108062) было рандомизированным плацебо-контролируемым исследованием, состоящим из 3 частей, последовательные когортные открытое и двойное слепое исследования, рандомизированное, плацебо-контролируемое исследование. Пациенты были рандомизированы 2:1 и получали Револейд (n = 44) или плацебо (n = 21) на срок до 7 недель. Профиль нежелательных реакций был сопоставим с таковым, наблюдаемым у взрослых с некоторыми дополнительными нежелательными явлениями, отмеченными ♦ в таблице ниже. Наиболее частыми нежелательными явлениями у детей с ИТП в возрасте 1 года и старше ($\geq 3\%$ и более, чем у плацебо) были инфекции верхних дыхательных путей, ринофарингит, кашель, гипертермия, абдоминальная боль, боль в ротоглотке, зубная боль и ринорея.

Тромбоцитопения, ассоциированная с хроническим ВГС у взрослых пациентов

ENABLE 1 (TPL103922 n = 716) и ENABLE 2 (TPL108390 n = 805) были рандомизированными, двойными слепыми, плацебо-контролируемыми, многоцентровыми исследованиями для оценки эффективности и безопасности препарата Револейд у пациентов с тромбоцитопенией, ассоциированной с хроническим ВГС, которым было обусловлено начало противовирусной терапии. В исследованиях ВГС популяция по изучению безопасности состояла из всех рандомизированных пациентов, которые получали препарат в ходе части 2 двойного слепого исследования ENABLE 1 (получали Револейд n = 450, получали плацебо n = 232) и ENABLE 2 (получали Револейд n = 506, плацебо n = 253). Пациенты анализировались в соответствии с полученным лечением (общая численность популяции по изучению безопасности в двойном слепом исследовании). Наиболее важными выявленными серьезными нежелательными реакциями были гепатотоксичность и тромботические/тромбоэмболические осложнения. Наиболее распространенные нежелательные реакции, возникающие по крайней мере у 10% пациентов, включают головную боль, анемию, снижение аппетита, кашель, тошноту, диарею, гипербилирубинемия, алопецию, зуд, миалгию, гипертермию, усталость, гриппоподобные заболевания, астению, озноб и отеки.

Тяжелая апластическая анемия (ТАА) у взрослых пациентов

Безопасность элтромбопага при тяжелой апластической анемии была оценена в одноцентровом открытом исследовании без контрольной группы (n = 43), в котором 11 пациентов (26%) получали лечение в течение более 6 месяцев, а 7 пациентов (21%) получали лечение в течение более 1 года. Наиболее важными серьезными нежелательными явлениями были фебрильная нейтропения и сепсис/инфекция. Наиболее распространенные нежелательные явления, возникающие по меньшей мере у 10% пациентов, включают головную боль, головокружение, кашель, боль в ротоглотке, ринорею, тошноту, диарею, абдоминальную боль, увеличение уровня трансаминаз, артралгию, боль в конечностях, мышечные спазмы, усталость и гипертермию.

Перечень нежелательных реакций

Нежелательные реакции, зарегистрированные в исследованиях ИТП (n = 763), педиатрических исследованиях ИТП (n = 171), исследованиях ВГС (n = 1520) и исследовании ТАА (n = 43), а также постмаркетинговых сообщениях, перечислены ниже на основании системно-органных классов MedDRA, и упорядочены по частоте встречаемости,

которая определялась следующим образом: очень часто: ($\geq 1:10$); часто: ($\geq 1:100$ и $< 1:10$); иногда: ($\geq 1:1000$ и $< 1:100$); редко: ($\geq 1:10\ 000$ и $< 1:1000$); частота неизвестна: (частота не может быть оценена по имеющимся данным).

Нежелательные реакции, наблюдаемые у пациентов с ИПТ

Инфекции и инвазии:

очень часто – назофарингит ♦, инфекции верхних дыхательных путей ♦

часто – фарингит, грипп, оральная герпес, пневмония, синусит, тонзиллит, инфекции дыхательных путей, гингивит

нечасто – кожная инфекция

Новообразования доброкачественные, злокачественные и неуточненные (включая кисты и полипы):

нечасто – рак ректосигмоидного соединения

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы:

часто – анемия, эозинофилия, лейкоцитоз, тромбоцитопения, снижение уровня гемоглобина, уменьшение количества лейкоцитов

нечасто – анизоцитоз, гемолитическая анемия, миелоцитоз, увеличение количества палочкоядерных нейтрофилов, наличие миелоцитов, увеличение количества тромбоцитов, повышение уровня гемоглобина

Нарушения со стороны иммунной системы:

нечасто – гиперчувствительность

Нарушения со стороны обмена веществ и питания:

часто – гипокалиемия, снижение аппетита, повышение уровня мочевой кислоты в крови

нечасто – анорексия, подагра, гипокальциемия

Психические расстройства:

часто – нарушения сна, депрессия

нечасто – апатия, изменения настроения, плаксивость

Нарушения со стороны нервной системы:

часто – парестезия, гипестезия, сонливость, мигрень

нечасто – тремор, нарушение равновесия, дизестезия, гемипарез, мигрень с аурой, периферическая нейропатия, периферическая сенсорная нейропатия, нарушение речи, токсическая нейропатия, головная боль сосудистого происхождения

Нарушения со стороны органа зрения:

часто – сухость глаз, затуманенное зрение, боль в глазах, снижение остроты зрения

нечасто – помутнение хрусталика, астигматизм, кортикальная катаракта, повышенная слезоточивость, кровоизлияния в сетчатку, пигментная эпителиопатия сетчатки, нарушения зрения, аномальные результаты тестов остроты зрения, блефарит и сухой кератоконъюнктивит

Нарушения со стороны органа слуха и равновесия:

часто – боль в ушах, головокружение

Нарушения со стороны сердца:

нечасто – тахикардия, острый инфаркт миокарда, сердечно-сосудистые расстройства, цианоз, синусовая тахикардия, удлинение интервала QT на ЭКГ

Нарушения со стороны сосудов:

часто – тромбоз глубоких вен, гематомы, приливы

8151 - 2015

нечасто – эмболия, поверхностный тромбофлебит, гиперемия

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения:

очень часто – кашель ♦

часто – боль в ротоглотке ♦, ринорея ♦

нечасто – эмболия легочной артерии, инфаркт легкого, дискомфорт в носу, образование пузырей в ротоглотке, патология синусов, синдром апноэ во сне

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта:

очень часто – тошнота, диарея

часто – изъязвление во рту, зубная боль ♦, рвота, боли в животе*, кровоизлияния во рту, метеоризм

* – очень часто у пациентов с ИТП детского возраста

нечасто – сухость во рту, глоссодиния, болезненность живота, обесцвечивание кала, пищевые отравления, усиление перистальтики, кровавая рвота, дискомфорт в полости рта

Нарушения со стороны печени и желчных путей:

очень часто – повышение аланинаминотрансферазы*

часто – повышение аспартатаминотрансферазы*, гипербилирубинемия, нарушение функции печени

нечасто – холестаз, поражение печени, гепатит, лекарственное поражение печени

* Повышение уровня аланинаминотрансферазы и аспартатаминотрансферазы может происходить одновременно, хотя и с меньшей частотой

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей:

часто – сыпь, алопеция, гипергидроз, генерализованный зуд, петехии

нечасто – крапивница, дерматозы, холодный пот, эритема, меланоз, нарушение пигментации, изменение цвета кожи, шелушение кожи.

Нарушения со стороны костно-мышечной системы и соединительной ткани:

очень часто – боль в спине

часто – миалгия, мышечные спазмы, костно-мышечная боль (включая мышечную боль в груди), боли в костях

нечасто – мышечная слабость

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей:

часто – протеинурия, повышение креатинина в крови, тромботическая микроангиопатия с острой почечной недостаточностью*

нечасто – почечная недостаточность, лейкоцитурия, волчаночный нефрит, никтурия, повышение мочевины в крови, увеличение соотношения белок/креатинин в моче

* – сгруппированный термин с предпочтительными терминами острое повреждение почек и почечная недостаточность

Нарушения со стороны половых органов и молочной железы:

часто – меноррагия

Осложнения общего характера и реакции в месте введения:

часто – гипертермия *, боль в груди, астения

* – очень часто у пациентов с ИТП детского возраста

нечасто – чувство жара, кровотечения при пункции сосудов, чувство страха, воспаления ран, недомогание, ощущение инородного тела

Исследования:

часто – повышение щелочной фосфатазы в крови

нечасто – повышение альбумина в крови, увеличение общего белка, снижение альбумина в крови, повышение рН мочи

Травмы, отравления и осложнения процедур:

нечасто – солнечные ожоги

Нежелательные реакции, наблюдаемые у пациентов с ВГС (принимающих элтромбопаг в комбинации с интерфероном и рибавирином)

Инфекции и инвазии:

часто – инфекции мочевыводящих путей, инфекции верхних дыхательных путей, бронхит, назофарингит, грипп, лабиальный герпес

нечасто – гастроэнтерит, фарингит

Новообразования доброкачественные, злокачественные и неуточненные (включая кисты и полипы):

часто – злокачественные образования в печени

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы:

очень часто – анемия

часто – лимфопения

нечасто – гемолитическая анемия

Нарушения со стороны обмена веществ и питания:

очень часто – снижение аппетита

часто – гипергликемия, патологическое снижение массы тела

Психические расстройства:

часто – депрессия, беспокойство, нарушения сна

нечасто – спутанность сознания, возбуждение

Нарушения со стороны нервной системы:

очень часто – головная боль

часто – головокружение, нарушение концентрации внимания, нарушение вкусового восприятия, печеночная энцефалопатия, летаргия, нарушения памяти, парестезия

Нарушения со стороны органа зрения:

часто – катаракта, ретинальные экссудаты, сухость глаз, иктеричность склер, кровоизлияния в сетчатку

Нарушения со стороны органа слуха и равновесия:

часто – головокружение

Нарушения со стороны сердца:

часто – сердцебиение

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения:

очень часто – кашель

часто – одышка, боль в ротоглотке, одышка при физической нагрузке, кашель с мокротой

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта:

очень часто – тошнота, диарея

часто – рвота, асцит, боли в животе, боли в эпигастрии, диспепсия, сухость во рту, запор, вздутие живота, зубная боль, стоматит, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, геморрой, дискомфорт в животе, варикозное расширение вен пищевода

нечасто – кровотечение из варикозно расширенных вен пищевода, гастрит, афтозный стоматит

Нарушения со стороны печени и желчных путей:

часто – гипербилирубинемия, желтуха, лекарственное поражение печени
нечасто – тромбоз воротной вены, печеночная недостаточность

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей:

очень часто – зуд,

часто – сыпь, сухость кожи, экзема, зудящая сыпь, эритема, гипергидроз, общий зуд, алопеция

Нечасто – повреждение кожи, изменение цвета кожи, гиперпигментация кожи, ночная потливость.

Нарушения со стороны костно-мышечной системы и соединительной ткани:

очень часто – миалгия,

часто – артралгия, мышечные спазмы, боль в спине, боли в конечностях, скелетно-мышечная боль, боли в костях

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей:

нечасто – тромботическая микроангиопатия с острой почечной недостаточностью*, дизурия

Осложнения общего характера и реакции в месте введения:

очень часто – гипертермия, утомляемость, гриппоподобное заболевание, астения, озноб

часто – раздражительность, боль, недомогание, реакции в месте инъекции, боль в груди несердечного происхождения, отек, периферийный отек

нечасто - зуд в месте инъекции, сыпь в месте инъекции, ощущение дискомфорта в груди.

Исследования:

часто – повышение билирубина в крови, снижение веса, снижение количества лейкоцитов в крови, снижение уровня гемоглобина, снижение числа нейтрофилов, увеличение международного нормализованного отношения, удлинение активированного частичного тромбопластинового времени, увеличение глюкозы в крови, снижение альбумина в крови

нечасто - удлинение интервала QT на ЭКГ

* – сгруппированный термин с предпочтительными терминами олигурия, острое повреждение почек и почечная недостаточность

Нежелательные реакции, наблюдаемые у пациентов с ТАА

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы:

часто – нейтропения, инфаркт селезенки

Нарушения со стороны обмена веществ и питания:

часто – избыток железа, снижение аппетита, гипогликемия, повышение аппетита

Психические расстройства:

часто – беспокойство, депрессия

Нарушения со стороны нервной системы:

очень часто – головная боль, головокружение

часто – обморок

Нарушения со стороны органа зрения:

часто – сухость глаз, катаракта, желтушность глаз, нечеткость зрения, нарушения зрения, плавающие помутнения

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения:

очень часто – кашель, боль в ротоглотке, ринорея

часто – носовое кровотечение

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта:

очень часто – диарея, тошнота, кровоточивость десен, боли в животе
часто – образование пузырей на слизистой оболочке ротовой полости, боль во рту, рвота, дискомфорт в животе, боль в животе, запор, вздутие живота, дисфагия, обесцвечивание кала, опухание языка, расстройства моторики желудочно-кишечного тракта, метеоризм

Нарушения со стороны печени и желчных путей:

очень часто – повышение трансаминаз

часто – гипербилирубинемия, желтуха

частота неизвестна – лекарственное поражение печени*

*случаи лекарственного поражения печени были отмечены у пациентов с ИПТ и ВГС

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей:

часто – петехии, сыпь, зуд, крапивница, поражение кожи, макулярная сыпь

частота неизвестна – изменение цвета кожи, гиперпигментация кожи

Нарушения со стороны костно-мышечной системы и соединительной ткани:

очень часто – артралгия, боль в конечностях, мышечные спазмы

часто – боль в спине, миалгия, боли в костях

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей:

часто – хроматурия

Осложнения общего характера и реакции в месте введения:

очень часто – усталость, гипертермия, озноб

часто – астения, периферические отеки, недомогание

Исследования:

часто – повышение креатинкиназы в крови.

Описание отдельных нежелательных реакций

Тромботические/тромбоэмболические осложнения

В 3 контролируемых и 2 неконтролируемых клинических исследованиях у взрослых пациентов с хронической ИТП, получавших элтромбопаг (n = 446), у 17 пациентов было отмечено 19 тромботических/тромбоэмболических осложнений, включая (в порядке убывания частоты) тромбоз глубоких вен (n = 6), тромбоэмболию легочной артерии (n = 6), острый инфаркт миокарда (n = 2), инфаркт мозга (n = 2), эмболию (n = 1).

В плацебо-контролируемом исследовании (n = 288, выборка для оценки безопасности) через 2 недели лечения при подготовке к инвазивным процедурам у 6 из 143 (4 %) взрослых пациентов с хроническими заболеваниями печени, получающих элтромбопаг, наблюдалось 7 тромботических/тромбоэмболических осложнений в системе воротной вены; у 2 из 145 (1 %) пациентов в группе плацебо наблюдались 3 осложнения. У пяти из шести пациентов, получающих элтромбопаг, тромботические/тромбоэмболические осложнения наблюдались при количестве тромбоцитов > 200 000/мкл.

Специфических факторов риска у пациентов, у которых наблюдались тромботические/тромбоэмболические осложнения, выявлено не было, за исключением количества тромбоцитов $\geq 200\ 000$ /мкл (см. раздел 4.4 Особые указания и меры предосторожности при применении).

В контролируемых клинических исследованиях у пациентов с тромбоцитопенией и ВГС (n = 1439) тромботические/тромбоэмболические осложнения наблюдались у 38 из 955 пациентов (4 %), получавших элтромбопаг, и у 6 из 484 (1 %) пациентов в группе плацебо. Наиболее частым осложнением в обеих группах лечения (2 % в группе элтромбопага и

< 1 % в группе плацебо) являлся тромбоз воротной вены (см. раздел 4.4 Особые указания и меры предосторожности при применении). Пациенты с низким уровнем альбумина (≤ 35 г/л) или с баллом по шкале Модели конечной стадии заболевания печени (MELD) ≥ 10 подвержены вдвое большему риску развития тромботических/тромбоэмболических осложнений, чем пациенты с более высоким уровнем альбумина. Риск развития тромботических/тромбоэмболических осложнений повышается в 2 раза у пациентов в возрасте 60 лет и старше по сравнению с более молодыми пациентами.

Декомпенсация функции печени (применение с интерфероном)

У пациентов с хроническим ВГС и циррозом печени при лечении интерферонами альфа может существовать риск декомпенсации функции печени. В двух контролируемых клинических исследованиях с участием пациентов с тромбоцитопенией и ВГС, о декомпенсации функции печени (асцит, печеночная энцефалопатия, кровотечение из варикозно расширенных вен, спонтанный бактериальный перитонит) чаще сообщали в группе элтромбопага (11 %), чем в группе плацебо (6 %). У пациентов с исходно низким уровнем альбумина (< 35 г/л) или баллом ≥ 10 по шкале MELD риск развития декомпенсации печени был повышен втрое; кроме того у таких пациентов повышен риск нежелательных реакций с летальным исходом, по сравнению с пациентами с заболеваниями печени на более ранних стадиях. Таким пациентам элтромбопаг следует назначать только после тщательной оценки ожидаемой пользы и возможных рисков. Пациентов из данной группы следует тщательно наблюдать на наличие признаков и симптомов декомпенсации функции печени (см. раздел 4.4 Особые указания и меры предосторожности при применении).

Гепатотоксичность

В контролируемых клинических исследованиях применения элтромбопага для лечения хронической ИТП наблюдались случаи повышения уровня сывороточных АЛТ, АСТ и билирубина (см. раздел 4.4 Особые указания и меры предосторожности при применении). Данные явления преимущественно характеризовались легкой степенью тяжести (1-2-я степень), были обратимыми и не сопровождалась клинически значимыми симптомами, указывающими на нарушение функции печени. В трех плацебо-контролируемых исследованиях у взрослых пациентов с хронической ИТП отклонения показателей печеночных проб 4-й степени наблюдались у 1 пациента в группе приема плацебо и 1 пациента в группе приема элтромбопага. В двух плацебо-контролируемых исследованиях у детей (в возрасте от 1 года до 17 лет) с хронической ИТП уровень АЛТ $> 3 \times$ ВГН наблюдался у 4,7% и 0% пациентов в группах приема элтромбопага и плацебо соответственно.

В двух контролируемых клинических исследованиях у пациентов с ВГС уровень АЛТ или АСТ $> 3 \times$ ВГН наблюдался у 34% и 38% пациентов в группах приема элтромбопага и плацебо соответственно. У большинства пациентов, получавших элтромбопаг в комбинации с пэгинтерфероном/рибавирином, наблюдалась непрямая гипербилирубинемия. В целом, уровень общего билирубина $\geq 1,5 \times$ ВГН наблюдался у 76% и 50% пациентов в группах приема элтромбопага и плацебо соответственно.

В простом исследовании монотерапии рефрактерной ТАА II фазы уровень АЛТ или АСТ $> 3 \times$ ВГН при уровне общего (прямого) билирубина $> 1,5 \times$ ВГН одновременно наблюдался у 5% пациентов. Уровень общего билирубина $> 1,5 \times$ ВГН наблюдался у 14% пациентов.

8151 - 2015

Тромбоцитопения после окончания лечения

У 8% пациентов группы, получавшей элтромбопаг, и у 8% пациентов группы, получавшей плацебо, в 3 контролируемых исследованиях при ИТП произошло временное снижение количества тромбоцитов ниже исходного уровня после прекращения лечения (см. раздел 4.4 Особые указания и меры предосторожности при применении).

Увеличение ретикулина в костном мозге

В ходе программы клинического изучения препарата Револейд ни у одного из пациентов не было признаков клинически значимых патологических изменений в костном мозге или клинических данных, свидетельствующих о дисфункции костного мозга. У одного пациента с ИТП лечение элтромбопагом было прекращено из-за повышения ретикулина в костном мозге.

Цитогенетические нарушения

В клиническом исследовании II фазы по оценке применения элтромбопага при рефрактерной ТАА, в котором использовалась стартовая доза 50 мг/сутки (с повышением каждые 2 недели до максимальной дозы 150 мг/сутки) (ELT112523), новые цитогенетические аномалии были выявлены у 17,1% взрослых пациентов (7/41 (в 4 случаях они представляли собой изменения в хромосоме 7)). Медиана времени до возникновения цитогенетической аномалии составляла 2,9 месяца.

В клиническом исследовании II фазы по оценке применения элтромбопага при рефрактерной ТАА в дозе 150 мг/сутки (с изменением дозы в зависимости от возраста и этнической принадлежности в соответствии с указаниями) (ELT116826) новые цитогенетические аномалии были выявлены у 22,6% взрослых пациентов (7/31 (в 3 случаях они представляли собой изменения в хромосоме 7)). У всех 7 пациентов цитогенетический анализ был в норме на исходном уровне. У 6 пациентов была выявлена цитогенетическая аномалия на 3 месяце терапии элтромбопагом, а у 1 пациента — на 6 месяце.

Гематологические злокачественные заболевания

В открытом исследовании без контрольной группы при ТАА у трех (7%) пациентов был диагностирован МДС, последовавший за лечением элтромбопагом. В двух текущих исследованиях (ELT116826 и ELT116643) у 1/28 (4%) и 1/62 (2%) субъектов были диагностированы МДС или ОМЛ в каждом исследовании.

Сообщение о нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза-риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств – членов Евразийского экономического союза.

Республика Беларусь

220037, Минск, Товарищеский пер., 2а

УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»

Телефон отдела фармаконадзора: +375 (17) 242-00-29; факс: +375 (17) 242-00-29

Эл. почта: rcpl@rceth.by, rceth@rceth.by

<https://www.rceth.by>

8151

- 2015

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОм ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

4.9 Передозировка

В случае передозировки возможно значительное увеличение количества тромбоцитов, что может приводить к тромботическим/тромбоэмболическим осложнениям. В случае передозировки следует рассмотреть вопрос о приеме внутрь препаратов, содержащих катионы металлов, например, кальция, алюминия или магния, для хелатирования элтромбопага и уменьшения всасывания. Следует тщательно контролировать количество тромбоцитов. Лечение элтромбопагом возобновляют в соответствии с рекомендациями по режиму дозирования (см. раздел 4.2 Режим дозирования и способ применения).

В ходе клинических исследований зарегистрирован один случай передозировки, когда пациент принял внутрь 5000 мг элтромбопага. При этом отмечались следующие симптомы: легкая сыпь, преходящая брадикардия, утомляемость и повышение уровня АЛТ и АСТ. Максимальные показатели ферментов печени, измеренные между вторым и восемнадцатым днем после передозировки, составили 1,6 x верхняя граница нормы (ВГН) для АСТ, 3,9 x ВГН – для АЛТ и 2,4 x ВГН – для общего билирубина. Количество тромбоцитов составило 672 000/мкл на 18-й день после передозировки, а максимальное количество составило 929 000/мкл. Все изменения были обратимыми и не вызвали последствий.

Поскольку почечная экскреция не является основным путем выведения элтромбопага, который активно связывается с белками плазмы крови, вероятнее всего, гемодиализ не является эффективным методом существенного ускорения выведения элтромбопага из организма.

5 ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамические свойства

Гемостатические средства. Витамин К и другие гемостатики. Прочие системные гемостатики.

Код АТХ: B02BX05.

5.1.1 Механизм действия

Тромбопоэтин (ТРО) – это основной цитокин, который принимает участие в регуляции мегакариопоэза и выработке тромбоцитов; он является эндогенным лигандом для рецептора тромбопоэтина (ТРО-R). Элтромбопаг взаимодействует с трансмембранным доменом человеческого рецептора ТРО-R и инициирует каскад передачи сигнала, подобно (но не идентично) эндогенному тромбопоэтину, что сопровождается индукцией пролиферации и дифференцировки мегакариоцитов из клеток-предшественников костного мозга.

5.1.2 Клиническая эффективность

Клиническая эффективность и безопасность

Исследования у пациентов с иммунной (идиопатической) тромбоцитопенией (ИТП)

Эффективность и безопасность элтромбопага у ранее проходивших лечение взрослых пациентов с хронической ИТП оценивались в двух рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых исследованиях фазы III – RAISE (TRA102537) и TRA100773B –

и двух открытых исследованиях: REPEAT (TRA108057) и EXTEND (TRA105325). В целом, элтромбопаг получали 277 пациентов с ИТП в течение не менее 6 месяцев и 202 пациента в течение, как минимум, одного года.

Двойные слепые плацебо-контролируемые исследования

RAISE: 197 пациентов с ИТП были рандомизированы в соотношении 2:1 на группы элтромбопага (n=135) и плацебо (n=62) с проведением стратификации по спленэктомии, применению лекарственных средств для лечения ИТП на момент включения в исследование и исходному уровню тромбоцитов. Доза элтромбопага корректировалась индивидуально в течение 6 месяцев лечения на основании количества тромбоцитов. Все пациенты начали лечение элтромбопагом в дозе 50 мг. Начиная с 29-го дня и до конца лечения 15-28% пациентов в группе элтромбопага получали препарат в поддерживающей дозе ≤ 25 мг и 29-53% – получали дозу 75 мг.

Кроме того, пациенты могли снизить прием сопутствующих лекарственных средств для лечения ИТП и получить неотложную терапию в соответствии с локальными стандартами оказания медицинской помощи. Более половины всех пациентов в каждой группе лечения проходили > 3-х предшествующих курсов лечения ИТП и 36% перенесли спленэктомию. Среднее количество тромбоцитов при включении в исследование составляло 16 000/мкл для обеих групп лечения. В группе элтромбопага количество тромбоцитов поддерживалось на уровне выше 50 000/мкл в течение всех контрольных визитов, начиная с 15-го дня лечения, в то время как в группе плацебо среднее количество тромбоцитов оставалось < 30 000/мкл на протяжении всего исследования.

Ответ количества тромбоцитов в диапазоне 50 000 – 400 000/мкл без применения неотложной терапии был достигнут у значительно большего количества пациентов в группе элтромбопага в течение 6 месяцев лечения, $p < 0,001$. Данный уровень был достигнут у 54% пациентов, получавших элтромбопаг, и у 13% пациентов, получавших плацебо, после 6 недель лечения. Подобный ответ тромбоцитов сохранялся на протяжении всего исследования, при этом в конце 6-месячного периода лечения ответ наблюдался у 52% и 16% пациентов, соответственно.

Таблица 4. Вторичные результаты эффективности в исследовании RAISE

	Элтромбопаг N=135	Плацебо N= 62
Ключевые вторичные конечные точки		
Суммарное количество недель, в течение которых количество тромбоцитов $\geq 50\ 000 - 400\ 000/\text{мкл}$, среднее (SD)	11,3(9,46)	2,4 (5,95)
Пациенты с $\geq 75\%$ результатов оценки числа тромбоцитов в целевом диапазоне (50 000 – 400 000/мкл), n (%)	51 (38)	4(7)
p*	< 0,001	
Пациенты с кровотечением (степень 1-4 по классификации ВОЗ) в любое время в течение 6 месяцев, n (%)	106 (79)	56 (93)
p*	0,012	
Пациенты с кровотечением (степень 2-4 по классификации ВОЗ) в любое время в течение 6 месяцев, n (%)	44 (33)	32 (53)

8151 - 2015

р*	0,002	
Необходимость неотложной терапии, n (%)	24(18)	25 (40)
р*	0,001	
Число пациентов, получавших терапию ИТП на момент включения в исследование (n)	63	31
Из них – число пациентов, у которых произведена попытка снизить или отменить сопутствующую терапию, n (%)**	37 (59)	10(32)
р*	0,016	

SD – стандартное отклонение

* модель логистической регрессии, скорректированная по переменным стратификации рандомизации

** 21 из 63 пациентов (33%) в группе элтромбопага, принимавшие другое лекарственное средство для лечения ИТП на момент включения в исследование, полностью прекратили принимать все исходные лекарственные средства для лечения ИТП.

На момент включения в исследование у более 70% пациентов с ИТП в каждой группе лечения отмечались кровотечения (степени 1-4 по классификации ВОЗ) и у более 20% регистрировалось клинически значимое кровотечение (степень 2-4 по классификации ВОЗ). Удельный вес пациентов с любым кровотечением (степень 1-4) и клинически значимым кровотечением (степень 2-4) в группе элтромбопага уменьшался на 50% по сравнению с начальной точкой исследования, начиная с 15 дня лечения и до конца 6-месячного периода терапии.

TRA100773B: Первичной конечной точкой исследования являлось определение удельной доли пациентов с ИТП, ответивших на лечение, что определялось как увеличение количества тромбоцитов с исходного уровня $< 30\ 000/\text{мкл}$ до $\geq 50\ 000/\text{мкл}$ к 43-му дню исследования. К таким лицам относили также пациентов, которые досрочно прекратили лечение в связи с достижением количества тромбоцитов $> 200\ 000/\text{мкл}$. Пациенты, которые прекратили лечение по любой другой причине, к ответившим на лечение не относились, независимо от количества тромбоцитов. 114 пациентов, ранее проходивших лечение ИТП, были рандомизированы в соотношении 2:1 на лечение элтромбопагом (n= 76) или плацебо (n=38).

Таблица 5. Результаты эффективности в исследовании TRA100773B

	Элтромбопаг N=74	Плацебо N= 38
Ключевые первичные конечные точки		
Количество пациентов, включенных в анализ эффективности, n	73	37
Число пациентов с количеством тромбоцитов $\geq 50\ 000/\text{мкл}$ после дозирования в течение периода до 42 дней (в сравнении с исходным уровнем тромбоцитов $< 30\ 000/\text{мкл}$), n (%)	43 (59)	6(16)
р*	$< 0,001$	
Ключевые вторичные конечные точки		
Количество пациентов, включенных в оценку кровотечений, проведенную на 43-й день терапии, n	51	30
Кровотечение (степень 1-4 по классификации	20 (39)	18 (60)

ВОЗ) n (%)	
p*	0,029

* модель логистической регрессии, скорректированная по переменным стратификации рандомизации

В обоих исследованиях RAISE и TRA100773B ответ на лечение элтромбопагом по сравнению с плацебо был схожим, независимо от применения других лекарственных средств для лечения ИТП, статуса спленэктомии пациента и исходного уровня тромбоцитов при рандомизации ($\leq 15\ 000$ /мкл или $> 15\ 000$ /мкл).

В исследованиях RAISE и TRA100773B в подгруппе пациентов с ИТП с исходным уровнем тромбоцитов $\leq 15\ 000$ /мкл целевое значение ($> 50\ 000$ /мкл) среднего количества тромбоцитов не было достигнуто, хотя в обоих исследованиях у 43% пациентов, получавших элтромбопаг, наблюдался ответ на лечение после 6 недель терапии. Кроме того, в исследовании RAISE у 42% пациентов с исходным уровнем тромбоцитов $\leq 15\ 000$ /мкл, получавших лечение элтромбопагом, в конце 6-месячного периода терапии наблюдался ответ на лечение. 42 из 60% пациентов, проходивших лечение элтромбопагом в исследовании RAISE, получали дозу 75 мг со дня 29 до окончания лечения.

Открытые неконтролируемые исследования

Открытое исследование повторных доз (3 курса лечения по 6 недель, с перерывом в 4 недели между курсами) не выявило потерю ответа на лечение при эпизодическом применении элтромбопага в ходе нескольких курсов лечения.

Элтромбопаг применялся у 302 пациентов с ИТП в открытом расширенном исследовании EXTEND (TRA105325), 218 пациентов завершили 1 год, 180 завершили 2 года, 107 завершили 3 года, 75 завершили 4 года, 34 завершили 5 лет, и 18 завершили 6 лет исследования, соответственно. Среднее количество тромбоцитов на исходном уровне до применения элтромбопага составляло 19 000/мкл. Среднее количество тромбоцитов в 1, 2, 3, 4, 5, 6 и 7 год исследования составляло 85 000/мкл, 85 000/мкл, 105 000/мкл, 64 000/мкл, 75 000/мкл, 119 000/мкл и 76 000/мкл соответственно.

TAPER (SETB115J2411): данное исследование представляло собой исследование фазы II с одной группой, включавшее пациентов с ИТП, получавших элтромбопаг по причине неэффективности терапии кортикостероидов первой линии, вне зависимости от времени с момента постановки диагноза. В общей сложности в исследование было включено 105 пациентов, которые начали терапию элтромбопагом в дозе 50 мг 1 раз в сутки (25 мг 1 раз в сутки для пациентов восточно-/юго-восточноазиатского происхождения). Дозу элтромбопага корректировали в течение периода лечения с учетом количества тромбоцитов отдельного пациента, стремясь достигнуть показателей количества тромбоцитов на уровне $\geq 100\ 000/1$ мкл.

Был проведен специальный анализ в отношении n = 105 пациентов с распределением по времени с момента постановки диагноза ИТП для оценки раннего ответа на терапию элтромбопагом в четырех различных категориях длительности ИТП (впервые диагностированная ИТП < 3 месяцев, персистирующая ИТП от 3 до < 6 месяцев, персистирующая ИТП от 6 месяцев до ≤ 12 месяцев и хроническая ИТП > 12 месяцев). Диагноз ИТП был установлен у 49% пациентов (n = 51) на протяжении периода < 3 месяцев, у 20% пациентов (n = 21) на протяжении периода от 3 до < 6 месяцев, у 17% пациентов (n = 18) на протяжении периода от 6 до ≤ 12 месяцев и у 14% пациентов (n = 15) на протяжении > 12 месяцев.

До даты завершения учета данных (22 октября 2021 года) пациенты получали терапию

эльтромбопагом в течение медианного периода (Q1–Q3) продолжительностью 6,2 месяца (2,3–12,0 месяца). Медианное (Q1–Q3) количество тромбоцитов на момент начала исследования составляло 16 000/1 мкл (7 800–28 000/1 мкл).

Ответ на терапию в том, что касается количества тромбоцитов (определяемый как хотя бы один раз зарегистрированное количество тромбоцитов на уровне $\geq 50\ 000/1$ мкл к 9 неделе без экстренной терапии по потребности), был достигнут у 84% (95%-ый доверительный интервал (ДИ): от 71% до 93%) пациентов с впервые диагностированной ИТП, 91% (95%-ый ДИ: от 70% до 99%) пациентов и 94% (95%-ый ДИ: от 73% до 100%) пациентов с персистирующей ИТП (т. е. с установленным диагнозом ИТП на протяжении периода от 3 до < 6 месяцев и от 6 до ≤ 12 месяцев соответственно), а также у 87% (95%-ый ДИ: от 60% до 98%) пациентов с хронической ИТП.

Частота полного ответа, определяемого как количество тромбоцитов на уровне $\geq 100\ 000/1$ мкл, зарегистрированное хотя бы один раз к 9 неделе без экстренной терапии по потребности, составила 75% (95%-ый ДИ: от 60% до 86%) у пациентов с впервые диагностированной ИТП, 76% (95%-ый ДИ: от 53% до 92%) и 72% (95%-ый ДИ: от 47% до 90%) у пациентов с персистирующей ИТП (продолжительность ИТП от 3 до < 6 месяцев и от 6 до ≤ 12 месяцев соответственно), а также 87% (95%-ый ДИ: от 60% до 98%) у пациентов с хронической ИТП.

Частота устойчивого ответа в том, что касается количества тромбоцитов, определяемого как количество тромбоцитов на уровне $\geq 50\ 000/1$ мкл, зарегистрированное в не менее, чем 6 из 7 последовательных измерений без экстренной терапии по потребности в течение первых 6 месяцев исследования, составила 71% (95%-ый ДИ: от 56% до 83%) у пациентов с впервые диагностированной ИТП, 81% (95%-ый ДИ: от 58% до 95%) и 72% (95%-ый ДИ: от 47% до 90,3%) у пациентов с персистирующей ИТП (продолжительность ИТП от 3 до < 6 месяцев и от 6 до ≤ 12 месяцев соответственно), а также 80% (95%-ый ДИ: от 52% до 96%) у пациентов с хронической ИТП.

По результатам оценки с использованием Шкалы кровотечений ВОЗ доля пациентов с впервые диагностированной и персистирующей ИТП без кровотечений на 4-й неделе варьировалась в диапазоне от 88% до 95% по сравнению с 37–57% на момент начала исследования.

Среди пациентов с хронической ИТП доля пациентов без кровотечений составила 93% по сравнению с 73% на момент начала исследования.

Безопасность эльтромбопага была неизменной во всех категориях ИТП и соответствовала его известному профилю безопасности.

Клинических исследований по сравнению терапии эльтромбопагом с другими вариантами лечения (например, спленэктомией) не проводились. До начала терапии следует учесть безопасность эльтромбопага при долгосрочном применении.

Педиатрическая популяция (в возрасте от 1 года до 18 лет)

Безопасность и эффективность эльтромбопага в педиатрической практике оценивалась в двух исследованиях.

TR115450 (PETIT2): Первичной конечной точкой исследования являлся устойчивый ответ, определяемый как доля пациентов, получавших лечение эльтромбопагом, по сравнению с плацебо, достигших количества тромбоцитов $\geq 50\ 000$ /мкл в течение, по крайней мере, 6 из 8 недель (при отсутствии экстренной терапии), на протяжении двойного слепого рандомизированного периода между 5 и 12 неделями. У испытуемых была диагностирована

хроническая ИТП продолжительностью не менее 1 года, которая была рефрактерной, или рецидивирующей хотя бы после одного курса терапии ИТП, или была невозможность продолжать другое лечение ИТП по медицинским показаниям и уровень тромбоцитов составил $< 30\ 000$ /мкл. Девяносто два испытуемых были рандомизированы на три возрастные последовательные когорты (2:1) для приема элтромбопага ($n=63$) или плацебо ($n=29$). Доза элтромбопага могла быть скорректирована исходя из индивидуального подсчета тромбоцитов.

В целом, пациенты из группы приема элтромбопага в значительно большей степени (40%) по сравнению с плацебо испытуемыми (3%) достигли первичной конечной точки (отношение шансов: 18,0 [95% ДИ: 2,3 , 140,9] $p < 0,001$). Эта пропорция была схожа во всех трех возрастных группах (табл. 6).

Таблица 6. Частота устойчивого отклика количества тромбоцитов по возрастным когортам педиатрических пациентов с хронической ИТП

	Элтромбопаг n/N (%) [95% ДИ]	Плацебо n/N (%) [95% ДИ]
Когорта 1 (от 12 до 18 лет)	9/23 (39%) [20%, 61%]	1/10 (10%) [0%, 45%]
Когорта 2 (от 6 до 12 лет)	11/26 (42%) [23%, 63%]	0/13 (0%) [N/A]
Когорта 3 (от 1 до 5 лет)	5/14 (36%) [13%, 65%]	0/6 (0%) [N/A]

По статистике существенно меньшее число пациентов, принимавших элтромбопаг, нуждалось в экстренной терапии в период рандомизации, в сравнении с пациентами, принимавшими плацебо (19% [12/63] против 24% [7/29], $p=0,032$).

В начальной точке сообщалось о кровотечениях (степень 1-4 по классификации ВОЗ) у 71% пациентов в группе элтромбопага и у 69% в группе плацебо. На 12 неделе доля пациентов, принимающих элтромбопаг и сообщающих о кровотечениях, уменьшается вдвое в сравнении с начальной точкой исследования (36%). Для сравнения, на 12 неделе 55% пациентов, принимавших плацебо, сообщили о каких-либо кровотечениях.

Участникам исследования было разрешено снижать дозировки или прекратить терапию ИТП базового уровня только во время открытой фазы исследования, и 53% (8/15) участника были в состоянии уменьшить ($n=1$) или прекратить ($n=7$) базовую терапию ИТП, в первую очередь, кортикостероидами, без возникновения необходимости экстренной терапии.

TRAI08062 (PETIT): Первичной конечной точкой исследования было определение доли пациентов, достигших количества тромбоцитов $\geq 50\ 000$ /мкл, по крайней мере однократно между 1 и 6 неделями периода рандомизации. У испытуемых была рефрактерная или рецидивирующая, хотя бы после одного курса терапии, ИТП, и уровень тромбоцитов составил $< 30\ 000$ /мкл. Во время периода рандомизации испытуемые были рандомизированы на три возрастные последовательные когорты (2:1) для приема элтромбопага ($n=45$) или плацебо ($n=22$). Доза элтромбопага могла быть скорректирована исходя из индивидуального подсчета тромбоцитов.

В целом, значительно большая доля пациентов из группы приема элтромбопага (62%) по сравнению с плацебо испытуемыми (32%) достигла первичной конечной точки (отношение шансов: 4,3 [95% CI: 1,4, 13,3] $p = 0,011$).

8151 - 2015

Устойчивый отклик наблюдался у 50% первоначальных респондентов в течение 20 из 24 недель в исследовании РЕТИТ 2 и в течение 15 из 24 недель на обследование РЕТИТ.

Исследования у пациентов с тромбоцитопенией и хроническим вирусным гепатитом С (ВГС)

Эффективность и безопасность применения элтромбопага для лечения тромбоцитопении у пациентов с ВГС были оценены в двух рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых исследованиях. В исследовании ENABLE 1 в качестве противовирусного лечения применялась комбинация пэгинтерферона альфа-2а и рибавирина, в исследовании ENABLE 2 – комбинация пэгинтерферона альфа-2b и рибавирина. Пациенты не получали противовирусные препараты прямого действия. Оба исследования включали пациентов с количеством тромбоцитов < 75 000/мкл, которые были стратифицированы по количеству тромбоцитов (< 50 000/мкл и ≥ 50 000/мкл до < 75 000/мкл), скринингу ДНК вируса (< 800 000 МЕ/мл и ≥ 800 000 МЕ/мл) и генотипу вируса (генотип 2/3 и генотип 1/4/6).

Исходные характеристики заболевания были схожими в обоих исследованиях и соответствовали популяции с компенсированным цирротическим ВГС. У большинства пациентов были диагностированы генотип 1 ВГС (64%) и мостовидный фиброз/цирроз. 31% пациентов проходили предшествующее лечение ВГС, в основном, комбинацией пегилированных интерферонов с рибавирином. Среднее исходное количество тромбоцитов составило 59 500/мкл в обеих группах лечения: у 0,8%, 28% и 72% пациентов, включенных в исследование, количество тромбоцитов составило < 20 000/мкл, < 50 000/мкл и ≥ 50 000/мкл, соответственно.

Исследования состояли из двух фаз – фаза, предшествующая противовирусному лечению, и фаза противовирусного лечения. В ходе первой фазы пациенты получали в открытом режиме элтромбопаг для увеличения количества тромбоцитов ≥ 90 000/мкл в исследовании ENABLE 1 и ≥ 100 000/мкл – в исследовании ENABLE 2. Среднее время достижения целевого количества тромбоцитов ≥ 90 000/мкл (ENABLE 1) или ≥ 100 000/мкл (ENABLE 2) составило 2 недели.

Первичной конечной точкой эффективности для обоих исследований являлся устойчивый вирусологический ответ (SVR), который определялся как процент пациентов, у которых вирусная ДНК не будет определяться на 24-й неделе после завершения запланированного курса лечения.

В обоих исследованиях у пациентов с ВГС удельный вес пациентов группы элтромбопага, у которых был достигнут устойчивый вирусологический ответ (n=201, 21%), значительно превышал таковой для группы плацебо (n=65, 13%) (см. таблицу 7). Увеличение удельного веса пациентов, у которых был достигнут устойчивый вирусологический ответ (SVR), было схожим во всех стратифицированных подгруппах (исходное количество тромбоцитов (< 50 000 по сравнению с > 50 000), вирусная нагрузка (< 800 000 МЕ/мл по сравнению с ≥ 800 000 МЕ/мл) и генотип (2/3 по сравнению с 1/4/6)).

Таблица 7. Вирусологический ответ у пациентов с ВГС в исследованиях ENABLE 1 и ENABLE 2

	Объединенные данные	ENABLE 1^a	ENABLE 2^b
Пациенты, у которых было достигнуто целевое количество	1439/1520 (95%)	680/715(95%)	759/805 (94%)

8151 - 2015

тромбоцитов и начата противовирусная терапия ⁰						
	Элтромбопаг	Плацебо	Элтромбопаг	Плацебо	Элтромбопаг	Плацебо
Общее количество пациентов, перешедших к фазе противовирусного лечения	n = 956	n = 485	n = 450	n = 232	n = 506	n = 253
	% пациентов, у которых был достигнут вирусологический ответ					
SVR ^d	21	13	23	14	19	13
<i>Генотип ДНК ВГС</i>						
Генотип 2/3	35	25	35	24	34	25
Генотип 1/4/6 ^e	15	8	18	10	13	7
Уровень альбумина ^f						
≤ 35 г/л	11	8				
> 35 г/л	25	16				
Балл по шкале MELD ^f						
≥ 10	18	10				
< 10	23	17				

^a элтромбопаг применялся в комбинации с пэгинтерфероном альфа-2а (180 мкг один раз в неделю в течение 48 недель для генотипа 1/4/6; в течение 24 недель – для генотипа 2/3) плюс рибавирин (800 – 1200 мг в сутки в два приема внутрь).

^b элтромбопаг применялся в комбинации с пэгинтерфероном альфа-2b (1,5 мкг/кг один раз в неделю в течение 48 недель для генотипа 1/4/6; в течение 24 недель – для генотипа 2/3) плюс рибавирин (800 – 1400 мг в два приема внутрь).

^c Целевое количество тромбоцитов составило ≥ 90 000/мкл для исследования ENABLE 1 и ≥ 100 000/мкл для исследования ENABLE 2. В исследовании ENABLE 1 682 пациента были рандомизированы к фазе противовирусного лечения, однако перед началом лечения 2 пациента отозвали свое согласие.

^d p < 0,05 для элтромбопага по сравнению с плацебо

^e у 64% пациентов, участвующих в исследованиях ENABLE 1 и ENABLE 2, был выявлен генотип 1

^f анализ post-hoc

* MELD – Модель конечной стадии заболевания печени

Другие вторичные результаты исследования включали: значительно меньшее количество пациентов группы элтромбопага досрочно прекратили противовирусное лечение по сравнению с плацебо (45% против 60%, p < 0,0001); большему числу пациентов, получающих элтромбопаг, не потребовалось снижения дозы противовирусного препарата по сравнению с группой плацебо (45% против 27%); лечение элтромбопагом приводило к отсрочке и уменьшению количества снижений дозы пэгинтерферона.

Тяжелая апластическая анемия

Элтромбопаг был изучен в одноцентровом открытом исследовании без контрольной группы на 43 пациентах с тяжелой апластической анемией с рефрактерной тромбоцитопенией, которая наблюдалась после не менее чем одного курса предварительной иммуносупрессивной терапии (ИСТ), и количеством тромбоцитов ≤ 30 000/мкл.

Большинство участников 33 (77%) были признаны имеющими „первично-рефрактерное заболевание“, определяемое как отсутствие удовлетворительного ответа хотя бы одной клеточной линии на ранее проведенную ИСТ. Остальные 10 пациентов были расценены как проявляющие недостаточный ответ со стороны количества тромбоцитов на ранее проведенное лечение. Всем 10 были проведены, по крайней мере, два курса

8151 - 2015

предварительной иммуносупрессивной терапии, а 50% были проведены, по крайней мере, 3 курса предварительной ИСТ. Пациенты с диагнозом анемии Фанкони, с инфекциями, не отвечающими на соответствующую терапию, с пароксизмальной ночной гемоглобинурией (ПНГ) с размером клона нейтрофилов $\geq 50\%$ были исключены из исследования.

В начальной точке исследования среднее количество тромбоцитов составляло 20 000/мкл, уровень гемоглобина 84 г/л, абсолютное количество нейтрофилов (АКН) было $0,58 \times 10^9/\text{л}$, а абсолютное количество ретикулоцитов $24,3 \times 10^9/\text{л}$. Восемьдесят шесть процентов пациентов были зависимы от трансфузий эритроцитарной массы, а 91% – зависимы от трансфузий тромбоцитов. Большинство пациентов (84%) получили, по меньшей мере, 2 курса предварительной иммуносупрессивной терапии. Трое пациентов в начальной точке имели цитогенетические нарушения.

Первичной конечной точкой исследования являлся гематологический ответ, который оценивался через 12 недель лечения элтромбопагом. Гематологический ответ определен как соответствие одному или нескольким из следующих критериев: 1) повышение количества тромбоцитов до 20 000/мкл от исходного уровня, или стабильное количество тромбоцитов с независимостью от гемотрансфузии на протяжении, как минимум, 8 недель; 2) повышение гемоглобина более чем на 15 г/л, или понижение на ≥ 4 единицы трансфузий эритроцитарной массы на протяжении 8 последовательных недель; 3) повышение АКН на 100%, или повышение АКН на $> 0,5 \times 10^9/\text{л}$.

Частота достижения гематологического ответа составила 40% (17/43 пациентов; 95% ДИ 25, 56). В большинстве случаев получен ответ в отношении одной клеточной линии (13/17, 76%), а также в 3 случаях в отношении двух клеточных линий и 1 случае – ответ в отношении всех трех клеточных линий на 12-й неделе. Применение элтромбопага прекращали после 16 недель либо при отсутствии гематологического ответа, либо при независимости от трансфузий. Пациенты, ответившие на терапию, продолжили лечение в фазе продолжения исследования. Всего 14 пациентов были включены в фазу продолжения исследования. Девять из этих пациентов достигли ответа в отношении нескольких клеточных линий, четверо из девяти продолжили лечение, пятерым дозы элтромбопага снижены при сохранении ответа (средняя продолжительность наблюдения 20,6 месяцев, диапазон от 5,7 до 22,5 месяца). У остальных 5 пациентов лечение было прекращено, у троих – из-за рецидива заболевания, выявленного при контрольном посещении на 3 месяце продолжения исследования.

Во время лечения элтромбопагом 59% пациентов (23/39) стали независимыми от трансфузий тромбоцитарной массы (28 дней без трансфузий тромбоцитарной массы), а 27% (10/37) стали независимыми от трансфузий эритроцитарной массы (56 дней без трансфузий эритроцитарной массы). Самый длинный период независимости от трансфузий тромбоцитарной массы у пациентов, не достигших ответа, составил 27 дней (медиана). Самый длинный период независимости от трансфузий тромбоцитарной массы у пациентов, достигших ответа, составил 287 дней (медиана). Самый длинный период независимости от трансфузий эритроцитарной массы у пациентов, не достигших ответа, составил 29 дней (медиана). Самый длинный период независимости от трансфузий эритроцитарной массы у пациентов, достигших ответа, составил 266 дней (медиана).

Более 50% пациентов, получавших лечение, зависимых от гемотрансфузии на начальном уровне, достигли $> 80\%$ сокращения потребности трансфузий как тромбоцитов, так и эритроцитов относительно начального уровня.

Предварительные результаты поддерживающего исследования (исследование ELT116826 –

открытое, продолжающееся, нерандомизированное, без контрольной группы, исследование II фазы у пациентов с рефрактерной ТАА), показывают аналогичные результаты. Данные ограничены 21 из запланированных 60 пациентов с гематологическим ответом, достигнутым у 52% пациентов в течение 6 месяцев. Сообщается, что 45% пациентов достигли ответа в отношении нескольких клеточных линий.

5.2 Фармакокинетические свойства

Данные зависимости концентрации элтромбопага в плазме крови от времени, полученные у 88 пациентов с ИТП в исследованиях TRA100773A и TRA100773B, были объединены с данными, полученными у 111 здоровых взрослых добровольцев в исследовании популяционной фармакокинетики. AUC_{0-t} и C_{max} элтромбопага в плазме у пациентов с ИТП представлены в таблице 8.

Таблица 8. Средние геометрические (доверительный интервал 95%) значения плазменных параметров фармакокинетики элтромбопага в равновесном состоянии у взрослых пациентов с ИТП

Доза элтромбопага один раз в сутки	N	Площадь под фармакокинетической кривой AUC_{0-t}^a (мкг•ч/мл)	Максимальная концентрация (C_{max}) (мкг/мл)
30 мг	28	47 (39; 58)	3,78 (3,18; 4,49)
50 мг	34	108 (88; 134)	8,01 (6,73; 9,53)
75 мг	26	168 (143; 198)	12,7 (11,0; 14,5)

^a AUC_{0-t} и C_{max} основаны на post-hoc анализе популяционной фармакокинетики.

Данные зависимости концентрации элтромбопага в плазме крови от времени, полученные у 590 пациентов с ВГС, включенных в исследования III фазы TPL103922/ENABLE 1 и TPL108390/ENABLE 2, были объединены с данными у пациентов с ВГС, включенных в исследование II фазы TPL102357, и здоровых взрослых добровольцев в группе для анализа фармакокинетики. Результаты измерений C_{max} и $AUC_{(0-\tau)}$ элтромбопага для пациентов с ВГС, включенных в исследования III фазы, представлены в таблице 9 для каждой исследуемой дозы.

Таблица 9. Средние геометрические (ДИ 95 %) значения плазменных параметров фармакокинетики элтромбопага в равновесном состоянии у пациентов с хроническим ВГС

Доза элтромбопага (один раз в сутки)	N	$AUC_{(0-\tau)}$ (мкг•ч/мл)	C_{max} (мкг/мл)
25 мг	330	118 (109;128)	6,40 (5,97; 6,86)
50 мг	119	166 (143; 192)	9,08 (7,96; 10,35)
75 мг	45	301 (250; 363)	16,71 (14,26; 19,58)
100 мг	96	354 (304; 411)	19,19 (16,81; 21,91)

Данные представлены в виде среднего геометрического (ДИ 95 %).

$AUC_{(0-\tau)}$ и C_{max} основаны на post-hoc анализе популяционной фармакокинетики максимальной дозы для каждого пациента.

8151 - 2015

Всасывание и биодоступность

Элтромбопаг всасывается с достижением максимальной концентрации через 2-6 часов после приема внутрь. Совместный прием элтромбопага с антацидами и прочими продуктами, содержащими поливалентные катионы (например, молочные продукты и минеральные добавки), значительно снижает экспозицию элтромбопага. Абсолютная биодоступность элтромбопага при приеме внутрь человеком не была установлена. На основании почечной экскреции препарата и анализе метаболитов, выводимых с калом, было показано, что всасывание связанных с препаратом продуктов после введения его однократной дозы 75 мг в виде раствора составило, по меньшей мере, 52%.

Распределение

Элтромбопаг активно связывается с белками плазмы человека (>99,9%), преимущественно, с альбумином. Элтромбопаг является субстратом для BCRP, но не для P-гликопротеина или OATP1B1.

Метаболизм

Элтромбопаг метаболизируется преимущественно посредством расщепления, окисления и конъюгации с глюкуроновой кислотой, глутатионом или цистеином. В исследовании у человека с препаратом, меченным радиоактивным изотопом, было показано, что на долю элтромбопага приходится около 64% AUC_{0-∞} радиоактивного изотопа углерода в плазме. Также определялись второстепенные метаболиты, образующиеся путем глюкуронизации и окисления. Исследования *in vitro* показали, что CYP1A2 и CYP2C8 являются изоферментами, отвечающими за окислительный метаболизм элтромбопага, тогда как UGT1A1 и UGT1A3 – изоферментами, отвечающими за глюкуронизацию. В процессе расщепления могут принимать участие бактерии из нижних отделов желудочно-кишечного тракта.

Выведение

Всосавшийся элтромбопаг подвергается активному метаболизму. Преимущественным путем выведения элтромбопага является выделение с каловыми массами (59%); при этом 31% дозы обнаруживается в моче в виде метаболитов. Исходное вещество (элтромбопаг) в моче отсутствует. В неизменном виде с калом выводится около 20% введенного препарата. Период полувыведения элтромбопага из плазмы составляет около 21-32 ч.

Фармакокинетические взаимодействия

В исследовании у человека с элтромбопагом, меченным радиоактивным изотопом, было показано, что глюкуронизация играет незначительную роль в метаболизме элтромбопага. Исследования микросом печени человека выявили, что UGT1A1 и UGT1A3 являются ферментами, отвечающими за глюкуронизацию элтромбопага. Элтромбопаг является ингибитором ряда UGT ферментов *in vitro*. Клинически значимых лекарственных взаимодействий, связанных с процессом глюкуронизации, не ожидается в связи с ограниченным вкладом отдельных UGT ферментов в процесс глюкуронизации.

Около 21% элтромбопага подвергается окислительному метаболизму. Исследования микросом печени человека выявили, что CYP1A2 и CYP2C8 являются ферментами, отвечающими за окислительный метаболизм элтромбопага. Элтромбопаг не является ингибитором или индуктором ферментов CYP на основании данных, полученных *in vitro* и *in vivo*.

В исследованиях *in vitro* показано, что элтромбопаг является ингибитором переносчиков OATP1B1 и BCRP. Элтромбопаг увеличивал экспозицию субстрата OATP1B1 и BCRP

розувастатина в исследовании лекарственного взаимодействия. В клинических исследованиях элтромбопага рекомендовалось снижение дозы статинов на 50 %.

Элтромбопаг образует хелатные комплексы с поливалентными катионами, такими как железо, кальций, магний, алюминий, селен и цинк.

Согласно результатам исследований *in vitro* элтромбопаг не является субстратом для полипептидного переносчика органических анионов OATP1B1, а напротив, представляет собой ингибитор этого переносчика (значение $IC_{50} = 2,7$ мкМ [1,2 мкг/мл]). Кроме того, согласно результатам исследований *in vitro*, элтромбопаг представляет собой субстрат и ингибитор белка резистентности рака молочной железы (BCRP) (значение $IC_{50} = 2,7$ мкМ [1,2 мкг/мл]).

Особые группы пациентов:

Пациенты с нарушением функции почек

Фармакокинетика элтромбопага изучалась после назначения элтромбопага взрослым пациентам с нарушением функции почек. После введения однократной дозы элтромбопага 50 мг пациентам с легкими или умеренными нарушениями функции почек площадь под фармакокинетической кривой ($AUC_{0-\infty}$) элтромбопага снижалась на 32% – 36%; пациентам с тяжелыми нарушениями функции почек – на 60% по сравнению со здоровыми добровольцами. Наблюдалась значительная вариабельность и перекрытие показателей экспозиции у пациентов с нарушением функции почек и здоровых добровольцев. Концентрации несвязанного (активного) элтромбопага для данного лекарственного средства, обладающего высокой степенью связывания с белками плазмы, не измерялись. Пациентам с нарушениями функции почек элтромбопаг следует назначать с осторожностью и проведением тщательного мониторинга, например, путем определения сывороточного креатинина и/или проведения анализа мочи. Эффективность и безопасность применения элтромбопага у пациентов с умеренными и тяжелыми нарушениями функции почек, сопровождаемыми нарушениями функции печени, не установлены.

Пациенты с нарушением функции печени

Фармакокинетика элтромбопага изучалась после введения препарата взрослым пациентам с нарушением функции печени. После введения однократной дозы элтромбопага 50 мг площадь под фармакокинетической кривой ($AUC_{0-\infty}$) элтромбопага увеличивалась на 41% у пациентов с нарушениями легкой степени, на 80 – 93% – у пациентов с умеренными и тяжелыми нарушениями по сравнению со здоровыми добровольцами. Наблюдалась значительная вариабельность и перекрытие показателей экспозиции у пациентов с нарушением функции печени и здоровых добровольцев. Концентрации несвязанного (активного) элтромбопага для данного лекарственного средства, обладающего высокой степенью связывания с белками плазмы, не измерялись.

Влияние нарушения функции печени на фармакокинетику элтромбопага при повторном назначении препарата оценивалось посредством группового анализа фармакокинетики у 28 здоровых взрослых добровольцев и 714 пациентов с нарушениями функции печени (673 пациента с ВГС и 41 пациент с хроническим заболеванием печени другой этиологии). Из 714 пациентов у 642 были нарушения функции печени слабой степени, у 67 – нарушения умеренной степени и у 2 – нарушения тяжелой степени. По сравнению со здоровыми добровольцами у пациентов с легкими нарушениями функции печени плазменные показатели $AUC_{(0-t)}$ элтромбопага были выше приблизительно на 111 % (95%

доверительный интервал: 45% – 283%), а у пациентов с умеренными нарушениями функции печени – приблизительно на 183 % (95% доверительный интервал: 90% – 459%)

В связи с этим элтромбопаг не следует назначать пациентам с ИТП и нарушениями функции печени (балл по шкале Чайлд-Пью ≥ 5), за исключением случаев, когда ожидаемая польза перевешивает выявленный риск тромбоза воротной вены. У пациентов с ВГС лечение элтромбопагом начинают в дозе 25 мг один раз в сутки.

Раса

Влияние принадлежности к восточноазиатской расе на фармакокинетику элтромбопага оценивали при помощи анализа популяционной фармакокинетики у 111 здоровых взрослых (31 – выходцы из Восточной Азии) и 88 пациентов с ИТП (18 – выходцы из Восточной Азии). На основании результатов фармакокинетического анализа у пациентов с ИТП восточно-азиатского происхождения (т.е. японцы, китайцы, жители Тайваня и корейцы) показатели AUC_{0-t} элтромбопага примерно на 49% выше, чем у пациентов не восточноазиатского происхождения (преимущественно европеоидов); при этом коррекция доз по массе тела не проводилась.

Влияние принадлежности к восточноазиатской расе (т.е. у китайцев, японцев, жителей Тайваня, корейцев и тайцев) на фармакокинетику элтромбопага оценивали при помощи анализа популяционной фармакокинетики у 635 пациентов с ВГС (145 – выходцы из Восточной Азии и 69 – выходцы из Южной Азии). На основании результатов фармакокинетического анализа показатели AUC_{0-t} элтромбопага у пациентов восточноазиатского происхождения примерно на 55% выше, чем у пациентов других рас (преимущественно европеоидов).

Пол

Влияние пола на фармакокинетику элтромбопага оценивали при помощи анализа популяционной фармакокинетики у 111 здоровых взрослых (14 женщин) и 88 пациентов с ИТП (57 женщин). На основании показателей популяционного фармакокинетического анализа плазменный показатель AUC_{0-t} элтромбопага у пациенток с ИТП оказался примерно на 50% выше по сравнению с пациентами мужского пола; при этом коррекция по массе тела не проводилась.

Влияние пола на фармакокинетику элтромбопага оценивали с помощью популяционного анализа фармакокинетики с участием 635 пациентов с ВГС (260 женщин). На основании данной модели установлено, что у женщин с вирусом гепатита С значения $AUC_{(0-t)}$ элтромбопага в плазме крови были на 41 % выше по сравнению с мужчинами.

Возраст

Влияние возраста на фармакокинетику элтромбопага оценивали при помощи анализа популяционной фармакокинетики у 28 здоровых лиц, 673 пациентов с ВГС и 41 пациента с хроническим заболеванием печени другой этиологии в диапазоне от 19 до 74 лет. Отсутствуют данные по фармакокинетике элтромбопага у пациентов ≥ 75 лет. В результате установлено, что у пожилых пациентов (≥ 65 лет) значения $AUC_{(0-t)}$ элтромбопага в плазме крови были на 41 % выше по сравнению с более молодыми пациентами.

Педиатрическая популяция (в возрасте от 1 года до 18 лет)

Фармакокинетика элтромбопага в педиатрической практике оценивалась на 168 пациентах соответствующего возраста с ИТП в двух исследованиях: TRA108062/PETIT и TRA115450/PETIT2. Кажущийся плазменный клиренс после приема элтромбопага внутрь (CL/F) повышается с увеличением массы тела. Влияние расы и пола на расчетный

кажущийся плазменный клиренс элтромбопага у педиатрических пациентов соответствует таковому у пожилых пациентов. У педиатрических пациентов с ИТП восточноазиатского происхождения значения плазменной $AUC_{(0-t)}$ элтромбопага примерно на 43% выше, чем у лиц не восточноазиатского происхождения. Педиатрические пациенты с ИТП женского пола, имеют примерно на 25% более высокие значения плазменной $AUC_{(0-t)}$ элтромбопага, по сравнению с пациентами мужского пола.

Фармакокинетические параметры элтромбопага у детей с ИТП представлены в таблице 10.

Таблица 10. Среднее геометрическое (95 % ДИ) фармакокинетических параметров элтромбопага в плазме крови в равновесном состоянии у детей с ИТП (схема применения — 50 мг один раз в сутки)

Возраст	C_{max} (мкг/мл)	$AUC_{(0-t)}$ (мкг•ч/мл)
От 12 до 17 лет (n = 62)	6,80 (6,17-7,50)	103 (91,1-116)
От 6 до 11 лет (n = 68)	10,3 (9,42-11,2)	153 (137-170)
От 1 года до 5 лет (n = 38)	11,6 (10,4-12,9)	162 (139-187)

Данные представлены как среднее геометрическое (95 % ДИ). Расчетные значения $AUC_{(0-t)}$ и C_{max} приведены на основании результатов ретроспективных популяционных анализов ФК.

5.3 Данные доклинической безопасности

Фармакологическая безопасность и токсичность многократных доз

Элтромбопаг не стимулирует образование тромбоцитов у мышей, крыс или собак в связи с особенностями специфичности рецепторов ТРО. Таким образом, данные, полученные для этих видов животных, не позволяют выполнить полное моделирование возможных нежелательных реакций, связанных с фармакологическими свойствами элтромбопага при медицинском применении у людей, включая исследования его влияния на репродуктивную функцию и канцерогенное действие.

У грызунов наблюдалось развитие катаракты, связанное с воздействием препарата, и оно было дозозависимым и зависящим от длительности применения. При ≥ 6 -кратной клинической экспозиции у взрослых пациентов с ИТП в дозе 75 мг/сутки и при 3-кратном превышении клинической экспозиции у взрослых пациентов с ВГС в дозе 100 мг/сутки по данным АУС катаракты наблюдались у мышей через 6 недель, а у крыс — через 28 недель введения препарата. При ≥ 4 -кратной клинической экспозиции у пациентов с ИТП в дозе 75 мг/сутки и при 2-кратном превышении экспозиции у пациентов с ВГС в дозе 100 мг/сутки по данным АУС катаракты наблюдались у мышей через 13 недель, а у крыс — через 39 недель введения препарата. При непереносимых дозах у крыс ювенильного возраста до отъема при введении препарата с 4-го по 32-й день (что приблизительно соответствует 2-летнему ребенку в конце периода введения препарата), наблюдались офтальмологические помутнения (гистологическое исследование не проводилось) при дозе, в 9 раз превышающей максимальную клиническую экспозицию у детей с ИТП в дозе 75 мг/сутки, по данным АУС. Тем не менее катаракты не наблюдались у крыс ювенильного возраста,

получавших переносимые дозы при 5-кратной клинической экспозиции у детей с ИТП по данным AUC. Катаракты не наблюдались у взрослых собак после 52 недель введения препарата при 2-кратном превышении клинической экспозиции у взрослых пациентов или детей с ИТП в дозе 75 мг/сутки и эквиваленте клинической экспозиции у пациентов с ВГС в дозе 100 мг/сутки по данным AUC.

Согласно результатам исследований продолжительностью до 14 дней, токсическое поражение почечных канальцев наблюдалось у мышей и крыс при уровне экспозиции, в целом связанном с развитием заболеваний и смертностью. Токсическое поражение почечных канальцев также было отмечено в 2-летнем исследовании канцерогенности на мышах при пероральном введении доз 25, 75 и 150 мг/кг/сут. Влияние было менее выраженным при более низких дозах и характеризовалось рядом регенеративных изменений. Экспозиция при минимальной дозе в 1,2 или 0,8 раз превышала экспозицию при медицинском применении, по данным AUC, у взрослых пациентов и детей с ИТП при дозе 75 мг в сутки и в 0,6 раз превышала экспозицию при медицинском применении у пациентов с ВГС при дозе 100 мг/сутки, по данным AUC. Влияние на функцию почек у крыс через 28 недель или у собак через 52 недели при экспозиции, в 4 и 2 раза превышающей экспозицию при медицинском применении у взрослых пациентов с ИТП, и в 3 и 2 раза превышающей экспозицию при медицинском применении у детей с ИТП при дозе 75 мг/сутки, а также в 2 раза превышающей и эквивалентной экспозиции при медицинском применении у пациентов с ВГС при дозе 100 мг/сутки, по данным AUC, не наблюдалось.

У мышей, крыс и собак при введении доз, обуславливающих развитие заболеваний и смертности или характеризующихся низкой переносимостью, наблюдалась дегенерация и (или) некроз клеток печени, часто сопровождающиеся повышением уровней ферментов печени в сыворотке крови. Влияние на функцию печени после длительного введения у крыс (в течение 28 недель) и у собак (в течение 52 недель) при экспозиции, в 4 или 2 раза превышающей экспозицию при медицинском применении у взрослых пациентов с ИТП, и в 3 или 2 раза превышающей экспозицию при медицинском применении у детей с ИТП при дозе 75 мг/сутки, а также в 2 раза превышающей или эквивалентной экспозиции при медицинском применении у пациентов с ВГС при дозе 100 мг/сутки, по данным AUC, не наблюдалось.

При плохо переносимых дозах у крыс и собак (при экспозиции, более чем в 10 или 7 раз превышающей экспозицию при медицинском применении у взрослых и детей с ИТП при дозе 75 мг/сутки, а также более чем в 4 раза превышающей экспозицию при медицинском применении у пациентов с ВГС при дозе 100 мг/сутки, по данным AUC) в краткосрочных исследованиях наблюдалось снижение числа ретикулоцитов и регенеративная эритроидная гиперплазия костного мозга (только у крыс). Значимое влияние на массу эритроцитов или число ретикулоцитов после введения препарата до 28 недель у крыс, 52 недель у собак и 2 лет у мышей или крыс при максимально переносимых дозах, которые в 2-4 раза превышали экспозицию при медицинском применении у взрослых пациентов или детей с ИТП при дозе 75 мг/сутки и в ≤ 2 раза превышали экспозицию при медицинском применении у пациентов с ВГС при дозе 100 мг/сутки, по данным AUC, не наблюдалось.

В рамках 28-недельного исследования токсичности у крыс наблюдался внутрикостный гиперостоз при непереносимой дозе 60 мг/кг/сутки (что в 6 или 4 раза превышало экспозицию при медицинском применении у взрослых пациентов или детей с ИТП при дозе 75 мг/сутки и в 3 раза превышало экспозицию при медицинском применении у пациентов с ВГС при дозе 100 мг/сутки, по данным AUC). Изменения костей не наблюдались у мышей

8151 - 2015

и крыс после введения препарата на протяжении всей жизни (2 года) при экспозиции, в 4 или 2 раза превышающей экспозицию при медицинском применении у взрослых и детей с ИТП при дозе 75 мг/сутки, а также в 2 раза превышающей экспозицию при медицинском применении у пациентов с ВГС при дозе 100 мг/сутки, по данным AUC.

Канцерогенность и мутагенность

Элтромбопаг не оказывал канцерогенного действия у мышей в дозах до 75 мг/кг/сутки или у крыс в дозах до 40 мг/кг/сутки (что в 4 или 2 раза превышает экспозицию при медицинском применении у взрослых пациентов и детей с ИТП при дозе 75 мг/сутки и в 2 раза превышает экспозицию при медицинском применении у пациентов с ВГС при дозе 100 мг/сутки, по данным AUC). Согласно результатам оценки обратных мутаций и двух исследований *in vivo* у крыс, элтромбопаг не проявлял мутагенную или кластогенную активность (образование микроядер или внеплановый синтез ДНК, при 10- или 8-кратном превышении экспозиции при медицинском применении у взрослых пациентов и детей с ИТП при дозе 75 мг/сутки и 7-кратном превышении экспозиции при медицинском применении у пациентов с ВГС при дозе 100 мг/сутки, по данным C_{max}). В исследовании лимфомы у мышей в условиях *in vitro* для элтромбопага были получены погранично положительные результаты (увеличение частоты развития мутаций менее чем в 3 раза). Данные результаты исследований *in vitro* и *in vivo* свидетельствуют о том, что медицинское применение элтромбопага не связано с риском развития генотоксичности.

Репродуктивная токсичность

Элтромбопаг не оказывал влияния на репродуктивную функцию у самок, раннее эмбриональное развитие и внутриутробное развитие у крыс при введении в дозах до 20 мг/кг/сутки (что в 2 раза превышает экспозицию при медицинском применении у взрослых и подростков (возраст 12-17 лет) с ИТП при дозе 75 мг/сутки и эквивалентно экспозиции при медицинском применении у пациентов с ВГС при дозе 100 мг/сутки, по данным AUC). Кроме того, также не наблюдалось влияние на внутриутробное развитие у кроликов при введении в дозах до 150 мг/кг/сутки (что в 0,3-0,5 раз превышает экспозицию при медицинском применении у пациентов с ИТП при дозе 75 мг/сутки и у пациентов с ВГС при дозе 100 мг/сутки, по данным AUC). Тем не менее в случае применения у крыс дозы, токсичной для материнского организма, составляющей 60 мг/кг/сутки (что в 6 раз превышает экспозицию при медицинском применении у пациентов с ИТП при дозе 75 мг/сутки и в 3 раза превышает экспозицию при медицинском применении у пациентов с ВГС при дозе 100 мг/сутки, по данным AUC), введение элтромбопага было связано со смертностью эмбрионов (повышенный уровень пред- и постимплантационных потерь), снижением массы тела эмбриона и массы беременной матки, согласно результатам исследования репродуктивной функции самок, а также с низкой частотой развития шейных ребер и снижением массы тела эмбриона согласно результатам исследования внутриутробного развития. Элтромбопаг следует применять во время беременности только в случаях, когда ожидаемые преимущества оправдывают потенциальный риск для плода. Элтромбопаг не оказывал влияния на репродуктивную функцию у самцов крыс при введении в дозах до 40 мг/кг/сутки (что в 3 раза превышает экспозицию при медицинском применении у пациентов с ИТП при дозе 75 мг/сутки и в 2 раза превышает экспозицию при медицинском применении у пациентов с ВГС при дозе 100 мг/сутки, по данным AUC). В исследовании пре- и постнатального развития у крыс нежелательное воздействие на

беременность, роды или лактацию у самок F₀ при дозах, не токсичных для материнского организма (10 и 20 мг/кг/сутки), не наблюдалось, равно как и влияние на рост, развитие, нейрорепродуктивную или репродуктивную функцию у потомства (F₁). Элтромбопаг наблюдался в плазме крови всех детенышей F₁ в течение всего 22-часового периода отбора образцов после введения лекарственного препарата самкам F₀, что позволяет предположить наличие воздействия элтромбопага на детенышей крыс посредством грудного вскармливания.

Фототоксичность

Исследования элтромбопага *in vitro* позволяют предположить наличие потенциального риска фототоксичности; тем не менее у грызунов не отмечалось наличия признаков фототоксического поражения кожи (при экспозиции, более чем в 10 или 7 раз превышающей экспозицию при медицинском применении у взрослых и детей с ИТП при дозе 75 мг/сутки, а также в 5 раз превышающей экспозицию при медицинском применении у пациентов с ВГС при дозе 100 мг/сутки, по данным AUC) и фототоксичности для глаз (при экспозиции, как минимум в 4 раза превышающей экспозицию при медицинском применении у взрослых и детей с ИТП при дозе 75 мг/сутки, а также в 3 раза превышающей экспозицию при медицинском применении у пациентов с ВГС при дозе 100 мг/сутки, по данным AUC). Кроме того, исследование клинической фармакологии у 36 пациентов показало отсутствие признаков повышения светочувствительности после приема элтромбопага в дозе 75 мг. Она измерялась по индексу отсроченной фототоксичности. Тем не менее нельзя исключать потенциальный риск фотоаллергической реакции, поскольку проведение специального доклинического исследования не представлялось возможным.

Исследования на неполовозрелых животных

При непереносимых дозах у крыс ювенильного возраста до отъема наблюдались офтальмологические помутнения. При переносимых дозах не наблюдалось офтальмологических помутнений (см. выше подраздел «Фармакологическая безопасность и токсичность многократных доз»). В заключение, принимая во внимание пределы экспозиции, основанные на AUC, у детей с ИТП нельзя исключить риск развития катаракты, связанной с приемом элтромбопага. При исследованиях на неполовозрелых крысах не было получено данных, которые бы свидетельствовали о более высоком риске токсичности при терапии элтромбопагом у детей с ИТП по сравнению со взрослыми пациентами с ИТП.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1 Перечень вспомогательных веществ

Одна таблетка содержит:

Маннитол (E421)

Целлюлоза микрокристаллическая

Повидон K30

Карбоксиметилкрахмал натрия (тип А)

Магния стеарат

Опадрай® белый YS-1-7706-G (таблетки дозировкой 25 мг)

Опадрай® коричневый 03B26716 (таблетки дозировкой 50 мг)

Опадрай® белый YS-1-7706-G содержит 8,365 мг гипромеллозы, 4,375 мг титана диоксида (E171, CI 77891), 1,12 мг макрогола 400 и 0,14 мг полисорбата 80.

Опадрай® коричневый 03B26716 содержит 8,75 мг гипромеллозы, 3,09 мг титана диоксида (E171, CI 77891), 0,875 мг макрогола 400, 0,99 мг железа оксида желтого (E172, CI 77492) и 0,30 мг железа оксида красного (E172, CI 77491).

6.3 Несовместимость

Не применимо.

6.4 Срок годности

3 года.

6.4 Особые меры предосторожности при хранении

При температуре не выше 30 °С.

6.5 Характер и содержание первичной упаковки

По 7 таблеток в блистер, по 4 блистера с инструкцией по медицинскому применению (листом-вкладышем) помещают в картонную пачку. Материал первичной упаковки: полиамид/Al/ПВХ – алюминиевая фольга.

6.6 Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата или работы с ним

Весь оставшийся лекарственный препарат и отходы следует уничтожить в установленном порядке.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Novartis Pharma AG / Новартис Фарма АГ,
Лихтштрассе, 35, 4056 Базель, Швейцария.

7.1 ПРЕДСТАВИТЕЛЬ ДЕРЖАТЕЛЯ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Претензии потребителей направлять по адресу:

Представительство АО «Novartis Pharma Services AG» (Швейцарская Конфедерация) в
Республике Беларусь,

220069, г. Минск, пр-т Дзержинского, 5, пом. 3, офис 3–1,

Тел.: +375 (17) 3600365.

Электронная почта: drugsafety.cis@novartis.com

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

№ 9598/11/14//15/16/22

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ

28.01.2011

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

11. УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

НД РБ

МИНИСТЕРСТВОм ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

По рецепту врача.

8151 - 2015